

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 430 254**

51 Int. Cl.:

C07C 237/26	(2006.01)	C07D 207/14	(2006.01)
C07C 239/20	(2006.01)	C07D 207/16	(2006.01)
C07C 275/16	(2006.01)	C07D 207/34	(2006.01)
C07C 275/42	(2006.01)	C07D 209/44	(2006.01)
C07C 311/08	(2006.01)	C07D 209/52	(2006.01)
C07C 311/21	(2006.01)		
C07D 205/04	(2006.01)		
C07D 207/08	(2006.01)		
C07D 207/10	(2006.01)		
C07D 207/12	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.08.2009 E 09791290 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.07.2013 EP 2323972**

54 Título: **Compuestos de tetraciclina sustituidos con c7-fluoro**

30 Prioridad:

08.08.2008 US 188307 P

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

19.11.2013

73 Titular/es:

**TETRAPHASE PHARMACEUTICALS, INC.
(100.0%)
480 Arsenal Street, Suite 110
Watertown, MA 02472, US**

72 Inventor/es:

**ZHOU, JINGYE;
XIAO, XIAO-YI;
PLAMONDON, LOUIS;
HUNT, DIANA KATHARINE;
CLARK, ROGER B. y
ZAHLER, ROBERT B.**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 430 254 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos de tetraciclina sustituidos con c7-fluoro

5 Antecedentes de la invención

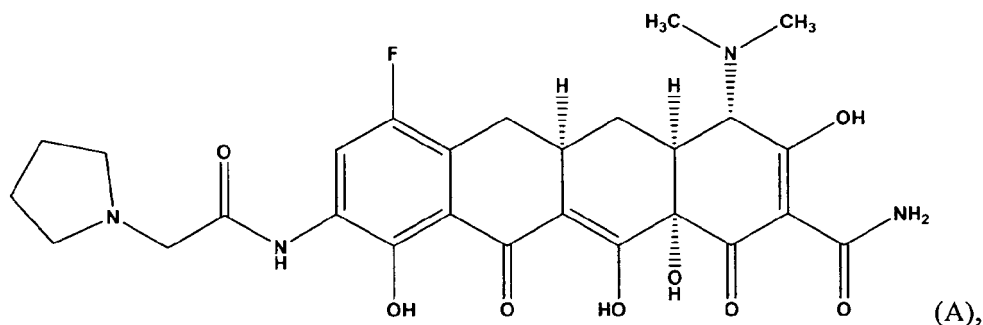
Las tetraciclinas son agentes antimicrobianos de amplio espectro que se usan ampliamente en medicina humana y veterinaria. La producción total de tetraciclinas por fermentación o semisíntesis se mide en miles de toneladas métricas por año.

10 El uso generalizado de tetraciclinas para fines terapéuticos ha conducido a la aparición de resistencia a estos antibióticos, incluso entre especies bacterianas altamente susceptibles. Por lo tanto, existe la necesidad de nuevos análogos de tetraciclina con actividades antibacterianas mejoradas y eficacias contra otras enfermedades o trastornos o sensibles a tetraciclina.

15 El documento EP 0582789 desvela 7-(sustituida)-8-(sustituida)-9-(glicil sustituida)amido-6-demetil-6-desoxi-tetraciclinas para su uso como agentes antibióticos.

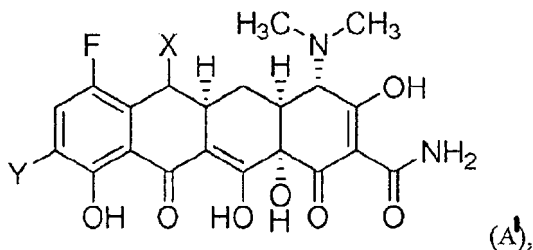
Sumario de la invención

20 La presente invención está dirigida hacia un compuesto representado por la siguiente fórmula estructural:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25 En el presente documento también se describe un compuesto representado por la Fórmula Estructural (A'):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

- 30 X se selecciona entre hidrógeno, -alquilo (C₁-C₇), carbociclilo, arilo y heteroarilo;
Y se selecciona entre hidrógeno, -alquilo (C₁-C₇), carbociclilo,

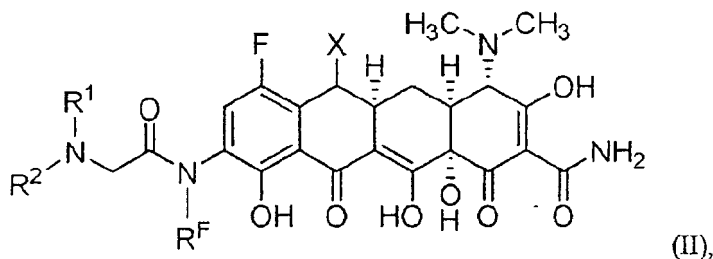
- alquileno (C₁-C₄)-N(R^A)(R^B),
-alquileno (C₁-C₄)-n(R^F)-C(O)-[C(R^D)(R^E)]₀₋₄-N(R^A)(R^B), CH=N-OR^A, -N(R^A)(R^B),
-N(R^F)-C(O)-[C(R^D)(R^E)]₁₋₄-N(R^A)(R^B), -N(R^F)-C(O)-N(R^A)(R^B),
35 -N(R^F)-C(O)-alquilo (C₁-C₆), N(R^F)-C(O)-heterociclil-N(R^F)-C(O)-heteroarilo,
-N(R^F)-C(O)-carbociclilo, -N(R^F)-C(O)-arilo,
-N(R^F)-S(O)_m-alquileno (C₁-C₄)-N(R^A)(R^B),
-N(R^F)-S(O)_m-alquileno (C₁-C₄)-carbociclilo y -N(R^F)-S(O)_m-alquileno (C₁-C₄)-arilo;
al menos uno de X e Y no es hidrógeno;
40 cada R^A y R^B se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo (C₁-C₇), -O-alquilo (C₁-C₇), -alquileno (C₀-C₆)-carbociclilo, -alquileno (C₀-C₆)-arilo, -alquileno (C₀-C₆)-heterociclilo, -alquileno (C₀-C₆)-heteroarilo, -alquileno (C₁-C₆)-O-carbociclilo, -alquileno (C₁-C₆)-O-arilo, -alquileno(C₁-C₆)-O-heterociclilo, -alquileno (C₁-C₆)-O-heteroarilo, -S(O)_m-alquilo (C₁-C₆), -alquileno (C₀-C₄)-S(O)_m-carbociclilo, -alquileno (C₀-C₄)-S(O)_m-arilo, -alquileno (C₀-C₄)-S(O)_m-heterociclilo y -alquileno (C₀-C₄)-S(O)_m-heteroarilo; o
45 R^A y R^B tomados junto con el átomo de nitrógeno a los que están enlazados forma un heterociclilo o heteroarilo, en

el que el heterociclo o heteroarilo comprende opcionalmente de 1 a 4 heteroátomos adicionales seleccionados independientemente entre N, S y O; cada R^D y cada R^E se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo (C₁-C₆), carbociclilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo o un resto de cadena lateral de aminoácido que aparece en la naturaleza, o

- 5 R^D y R^E tomados junto con el átomo de carbono al que están enlazados forma un carbociclilo 3-7 miembros, o un heterociclilo de 4-7 miembros, en el que el heterociclilo formado por R^D y R^E comprende opcionalmente de uno a dos heteroátomos adicionales seleccionados independientemente entre N, S y O; R^F se selecciona entre hidrógeno, alquilo (C₁-C₇), carbociclilo, arilo y heteroarilo; y m es 1 o 2, en el que:

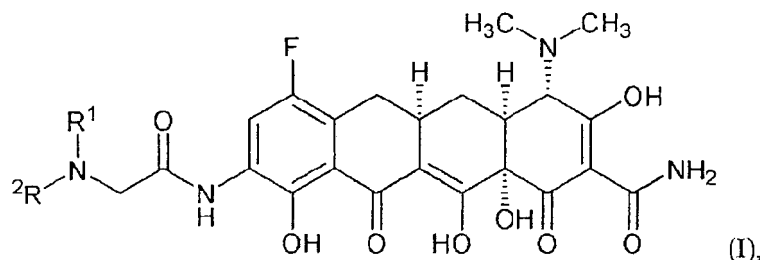
- 10 cada carbociclilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo está opcional e independientemente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, -alquilo (C₁-C₄), -OH, =O, -O-alquilo (C₁-C₄), -alquil (C₁-C₄)-O-alquilo (C₁-C₄), -alquilo (C₁-C₄) halo sustituido, -O-alquilo (C₁-C₄) halo sustituido, -C(O)-alquilo (C₁-C₄), -C(O)-(alquilo (C₁-C₄) fluoro sustituido), -S(O)_m-alquilo (C₁-C₄), -N(R^G)(R^G), y CN;
- 15 cada alquilo en el grupo representado por R^A, R^B, R^D y R^E está opcional e independientemente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, -alquilo (C₁-C₄), -OH, -O-alquilo (C₁-C₇), -alquil (C₁-C₄)-O-alquilo (C₁-C₄), alquilo (C₁-C₄) fluoro sustituido, -S(O)_m-alquilo (C₁-C₄) y -N(R^G)(R^G), en los que cada R^G es hidrógeno o alquilo (C₁-C₄), en el que cada alquilo en el grupo representado por R^G está opcional e independientemente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre -alquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₆), halo, -OH, -O-alquilo (C₁-C₄) y alquil (C₁-C₄)-O-alquilo (C₁-C₄).
- 20

En el presente documento, también se describe un compuesto representado por la Fórmula Estructural (II)



- 25 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:
- cada uno de R¹ y R² se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo (C₁-C₇), cicloalquil (C₃-C₆)-alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₇)-alquilo (C₁-C₄), cicloalcoxi (C₃-C₆)-alquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₆), arilo, aril-alquilo (C₁-C₄), ariloxi-alquilo (C₁-C₄), ariltio-alquilo (C₁-C₄), arilsufinil-alquilo (C₁-C₄), arilsulfonil-alquilo (C₁-C₄) y -O-alquilo (C₁-C₇), o
- 30 R¹ y R², tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están enlazados, forman un heteroarilo monocíclico o bicíclico, o un heterociclo monocíclico, bicíclico condensado, bicíclico puenteado o espiro bicíclico, en el que el heteroarilo o heterociclo contienen opcionalmente uno o dos heteroátomos adicionales seleccionados independientemente entre N, O y S; y
- en el que cada resto alquilo, cicloalquilo, alcoxi y cicloalcoxi en los grupos representados por R¹ y R² y cada heterociclo representado por NR¹R² tomado junto está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo (C₁-C₄), halo, -OH, alcoxi (C₁-C₄), alquiltio (C₁-C₄), alquilsufinilo (C₁-C₄), alquilsulfonilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄)-alquilo (C₁-C₄) y -N(R³)(R⁴); y
- 35 cada resto arilo, ariloxi, ariltio, arilsufinilo y arilsulfonilo en los grupos representados por R¹ y R² y cada heteroarilo representado por NR¹R², tomados juntos, está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo (C₁-C₄), halo, -OH, alcoxi (C₁-C₄), -S-alquilo (C₁-C₄), -S(O)alquilo (C₁-C₄), -S(O)₂alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄)-alquilo (C₁-C₄), -N(R³)(R⁴); -CN, haloalquilo (C₁-C₄) y haloalcoxi (C₁-C₄), y cada uno de R³ y R⁴ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en -H y alquilo (C₁-C₄), en el que el alquilo (C₁-C₄) representado por R³ y R⁴ está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo (C₁-C₄), halo, -OH, alcoxi (C₁-C₄) y alcoxi (C₁-C₄)-alquilo (C₁-C₄). Los valores para X y R^F son como se han descrito anteriormente para la Fórmula Estructural (A').
- 45

En el presente documento, también se describe un compuesto representado por la Fórmula Estructural (I):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que.

cada uno de R¹ y R² se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo (C₁-C₇), cicloalquil (C₃-C₆)-alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₇)-alquilo (C₁-C₄), cicloalcoxi (C₃-C₆)-alquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₆), arilo, arilalquilo (C₁-C₄), ariloxialquilo (C₁-C₄), arilitio alquilo (C₁-C₄), arilsulfinalquilo (C₁-C₄) y arilsulfonilalquilo (C₁-C₄) o

R¹ y R², tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están enlazados, forman un heteroarilo monocíclico o bicíclico, o un heterociclo condensado, bicíclico puentado o espiro bicíclico, en el que el heteroarilo o heterociclo contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado independientemente entre N, O y S; y el resto de las variables son como se han descrito anteriormente para la Fórmula Estructural (II).

También se describe en el presente documento una composición farmacéutica que comprende un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable y un compuesto representado por la Fórmula Estructural (A), (A'), (II) o (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. La composición farmacéutica se usa en terapia, tal como para tratar una infección en un sujeto.

También se describe en el presente documento un compuesto para su uso en el tratamiento de una infección en un sujeto que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto representado por la Fórmula Estructural (A), (A'), (II) o (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

También se describe en el presente documento un compuesto para su uso en un método para prevenir una infección en un sujeto que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto representado por Fórmula Estructural (A), (A'), (II) o (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

También se describe en el presente documento el uso de un compuesto representado por la Fórmula Estructural (A), (A'), (II) o (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para la preparación de un medicamento para el tratamiento de una infección en un sujeto.

También se describe en el presente documento el uso de un compuesto representado por la Fórmula Estructural (A), (A'), (II) o (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para la preparación de un medicamento para prevenir una infección en un sujeto.

También se describe en el presente documento el uso de un compuesto representado por Fórmula Estructural (A), (A'), (II) o (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para su uso en terapia, tal como tratar o prevenir una infección en un sujeto.

Descripción detallada de la invención

La presente invención se refiere a un compuesto representado por la Fórmula Estructural (A) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En el presente documento, también se describe un compuesto representado por la Fórmula Estructural (A'). Se definen valores y valores alternativos para las variables en la Fórmula Estructural (A') como se indica a continuación:

X se selecciona entre hidrógeno, -alquilo (C₁-C₇), carbociclilo, arilo y heteroarilo. En una alternativa, X es hidrógeno. En otra alternativa, X es -alquilo (C₁-C₇). Como alternativa, X es -alquilo (C₁-C₄). En otra alternativa, X es carbociclilo. En otra alternativa, X es arilo o heteroarilo. En otra alternativa, X es fenilo. Y se selecciona entre hidrógeno, -alquilo (C₁-C₇), carbociclilo,

-alquileno (C₁-C₄)-N(R^A)(R^B),

-alquileno (C₁-C₄)-N(R^F)-C(O)-[C(R^D)(R^E)]₀₋₄-N(R^A)(R^B), -CH=N-OR^A, -N(R^A)(R^B),

-N(R^F)-C(O)-[C(R^D)(R^E)]₁₋₄-N(R^A)(R^B), -N(R^F)-C(O)-N(R^A)(R^B),

-N(R^F)-C(O)-alquilo (C₁-C₆), -N(R^F)-C(O)-heterociclilo, -N(R^F)-C(O)-heteroarilo,

-N(R^F)-C(O)-carbociclilo, -N(R^F)-C(O)-arilo,

-N(R^F)-S(O)_m-alquileno (C₁-C₄)-N(R^A)(R^B),

-N(R^F)-S(O)_m-alquileno (C₁-C₄)-carbociclilo y N(R^F)-S(O)_m-alquileno-arilo (C₁-C₄), con la condición de que al menos uno de X e Y no sea hidrógeno. En una alternativa, Y se selecciona entre hidrógeno, -alquilo (C₁-C₇), -

- alquileo (C₁-C₄)-N(R^A)(R^B),
 -alquileo (C₁-C₄)-N(R^F)-C(O)-[C(R^D(R^F)]₀₋₄-N(R^A)(R^B), -CH=N-OR^A, -N(R^A)(R^B),
 -N(R^F)-C(O)-[C(R^D)(R^E)]₁₋₄-N(R^A)(R^B), -N(R^F)-C(O)-N(R^A)(R^D),
 5 -N(R^F)-C(O)-alquilo (C₁-C₆), -N(R^F)-C(O)-heterociclilo, -N(R^F)-C(O)-heteroarilo,
 -N(R^F)-C(O)-carbociclilo, -N(R^F)-C(O)-arilo,
 -N(R^F)-S(O)_m-alquileo (C₁-C₄)-N(R^A)(R^B),
 -N(R^F)-S(O)_m-alquileo (C₁-C₄)-carbociclilo y -N(R^F)-S(O)_m-alquileo (C₁-C₄)-arilo, con la condición de que al
 menos uno de X e Y no sea hidrógeno. En una alternativa adicional, Y se selecciona entre hidrógeno, -alquilo
 (C₁-C₇), -alquileo (C₁-C₄)-N(R^A)(R^B),
 10 -alquileo (C₁-C₄)-N(R^F)-C(OMC(R^D(R^F)]₀₋₄-N(R^A)(R^B), -CH=N-OR^A, -N(R^A)(R^B),
 -N(R^F)-C(O)-[C(R^D)(R^E)]₁₋₄-N(R^A)(R^B), -NH-C(O)-C(R^D)(R^E)-N(R^A)(R^B),
 -N(R^F)-C(O)-N(R^A)(R^B), -N(R^F)-C(O)-alquilo (C₁-C₆), -N(R^F)-C(O)-heterociclilo,
 -N(R^F)-C(O)-heteroarilo, -N(R^F)-C(O)-carbociclilo, -N(R^F)-C(O)-arilo
 -N(R^F)-S(O)_m-alquileo (C₁-C₄)-N(R^A)(R^B),
 15 -N(R^F)-S(O)_m-alquileo (C₁-C₄)-carbociclilo y -N(R^F)-S(O)_m-alquileo (C₁-C₄)-arilo. En otra alternativa, Y se
 selecciona entre hidrógeno, -alquilo (C₁-C₇),
 -alquileo (C₁-C₄)-N(R^A)(R^B), -alquileo (C₁-C₄)-NH-C(O)-(CH₂)₀₋₁-N(R^A)(R^B), -N(R^A)(R^B), -NH-C(O)-carbociclilo, -
 NH-C(O)-arilo, -NH-C(O)-heterociclilo, -NH-C(O)-heteroarilo, -NH-C(O)-N(R^A)(R^B), -N(R^F)-C(O)-CH₂-N(R^A)(R^B), -
 NH-C(O)-C(R^D)(R^E)-N(R^A)(R^B) y -NH-S(O)_m-alquileo (C₁-C₄)-N(R^A)(R^B).

20 Como alternativa, el -alquilo (C₁-C₇) representado por Y descrito anteriormente es un -alquilo (C₁-C₄). En otra
 alternativa, Y se selecciona entre -N(R^A)(R^B),

- N(H)-C(O)-carbociclilo, -N(H)-C(O)-arilo, -N(H)-C(O)-heterociclo, y
 25 -N(H)-C(O)-heteroarilo. Como alternativa, Y es -NH-C(O)-CH₂-N(R^A)(R^B). En una alternativa,
 R^A y R^B en -NH-C(O)-CH₂-N(R^A)(R^B) son R¹ y R², respectivamente.
 Cada R^A y R^B se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo (C₁-C₇), -O-alquilo (C₁-C₇), -alquileo (C₀-
 C₆)-carbociclilo, -alquileo (C₀-C₆)-arilo, -alquileo (C₀-C₆)-heterociclilo, -alquileo (C₀-C₆)-heteroarilo, -alquileo (C₁-
 C₆)-O-carbociclilo, -alquileo (C₁-C₆)-O-arilo, -alquileo (C₁-C₆)-O-heterociclilo, -alquileo (C₁-C₆)-O-heteroarilo, -
 30 S(O)_m-alquilo (C₁-C₆), -alquileo (C₀-C₄)-S(O)_m-carbociclilo, -alquileo (C₀-C₄)-S(O)_m-arilo, -alquileo (C₀-C₄)-S(O)_m-
 heterociclilo y -alquileo (C₀-C₁)-S(O)_m-heteroarilo; o
 R^A y R^B tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están enlazados forman un heterociclilo o heteroarilo, en el
 que el heterociclo o heteroarilo comprende opcionalmente de 1 a 4 heteroátomos seleccionados
 independientemente entre N, S y O. En una alternativa, cada R^A se selecciona independientemente entre hidrógeno
 35 y metilo; R^B se selecciona entre hidrógeno, alquilo (C₁-C₇), -alquileo (C₀-C₆)-carbociclilo,
 -alquileo (C₀-C₆)-arilo, -alquileo (C₀-C₆)-heteroarilo, -S(O)_m-alquilo (C₁-C₆), -alquileo (C₀-C₄)-S(O)_m-carbociclilo, -
 alquileo (C₀-C₄)-S(O)_m-arilo,
 -alquileo (C₀-C₄)-S(O)_m-heterociclo y -alquileo (C₀-C₄)-S(O)_m-heteroarilo; o R^A y R^B se toman junto con el átomo de
 nitrógeno para formar un heterociclo, en el que el heterociclo está opcionalmente sustituido con =O y -N(R^G)(R^G). En
 40 otra alternativa, R^A es hidrógeno; y R^B se selecciona entre alquilo (C₁-C₄) y -S(O)₂-CH₃; o R^A y R^B se toman juntos
 para formar un anillo heterocíclico de 4-7 miembros.

Cada R^D y cada R^E se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo (C₁-C₆), carbociclilo, arilo,
 45 heterociclilo, heteroarilo o un resto de cadena lateral de aminoácido que aparece en la naturaleza, o R^D y R^E
 tomados junto con el átomo de carbono al que están enlazados forman un carbociclilo de 3-7 miembros, o un
 heterociclilo de 4-7 miembros, en el que el heterociclilo formado por R^D y R^E comprende opcionalmente de uno a dos
 heteroátomos adicionales seleccionados independientemente entre N, S y O. En una realización, R^D y R^E son ambos
 -H.

50 R^F se selecciona entre hidrógeno, alquilo (C₁-C₇), carbociclilo, arilo y heteroarilo. En una alternativa, es hidrógeno.
 En otra alternativa, R^F se selecciona entre hidrógeno, alquilo (C₁-C₇), arilo y heteroarilo. En otra alternativa, R^F se
 selecciona entre hidrógeno, alquilo (C₁-C₇) y fenilo. En otra alternativa, R^F se selecciona entre hidrógeno, alquilo (C₁-
 C₄) y fenilo.

55 R^D se selecciona entre alquilo (C₁-C₆), carbociclilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo y un resto de cadena lateral de
 aminoácido que aparece en la naturaleza, o R^D y R^E tomados junto con el átomo de carbono al que están enlazados
 forma un carbociclilo de 3-7 miembros, o un heterociclilo 4-7 miembros, en el que el heterociclilo formado por R^D y
 R^E comprende opcionalmente de uno a dos heteroátomos adicionales seleccionados independientemente entre N, S
 y O. En una alternativa, R^D y R^E tomados junto con átomo de carbono al que están enlazados Forman un cicloalquilo
 60 (C₃-C₇).

m es 1 o 2. En una alternativa, m es 2.

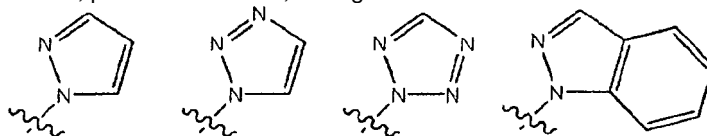
65 Cada carbociclilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo descrito anteriormente (por ejemplo, en los grupos representados
 por Y, R^A, R^F, R^D, R^D y R^E) está opcional e independientemente sustituido con uno o más sustituyentes
 seleccionados independientemente entre halo,

-alquilo (C₁-C₄), -OH, =O, -O-alquilo (C₁-C₄), -alquil (C₁-C₄)-O-alquilo (C₁-C₄), -alquilo (C₁-C₄) halo sustituido, -O-alquilo (C₁-C₄) halo sustituido, -C(O)-alquilo (C₁-C₄), -C(O)-(alquilo (C₁-C₄) fluoro sustituido), -S(O)_m-alquilo (C₁-C₄), -N(R^G)(R^G) y CN. En una alternativa, cada carbociclilo, heterociclilo o heteroarilo está opcional e independientemente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, -alquilo (C₁-C₄), -alquilo (C₁-C₄) halo sustituido, -O-alquilo (C₁-C₄) y -N(R^G)(R^G). En otra alternativa, cada carbociclilo, arilo, heteroarilo o heterociclo está opcional e independientemente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre -CH₃, flúor y -N(CH₃)₂.

Cada alquilo descrito anteriormente (por ejemplo, en los grupos representados por Y, R^A, R^B, R^D, R^{D'}, R^E, R^F y R^{F'}) está opcional e independientemente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, -alquilo (C₁-C₄), -OH, -O-alquilo (C₁-C₇), -alquil (C₁-C₄)-O-alquilo (C₁-C₄), -alquilo (C₁-C₄) fluoro sustituido, -S(O)_m-alquilo (C₁-C₄) y -N(R^G)(R^G). En una alternativa, cada grupo alquilo (por ejemplo, en el grupo representado por Y o R^B) está opcional e independientemente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, -OH y -N(R^G)(R^G).

Cada R^G es hidrógeno o alquilo (C₁-C₄), en el que cada alquilo en el grupo representado por R^G está opcional e independientemente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre -alquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₆), halo, -OH, -O-alquilo (C₁-C₄) y alquil (C₁-C₄)-O-alquilo (C₁-C₄). En una alternativa, cada alquilo en el grupo representado por R^G está opcional e independientemente sustituido con cicloalquilo (C₃-C₆).

Como se usa en la presente memoria, cuando R^A y R^B se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están enlazados forman un heterociclilo o heteroarilo, el heterociclilo o heteroarilo representado por -NR^AR^B puede incluir un sistema de anillos que tiene un heteroátomo adyacente al átomo de nitrógeno al que están enlazados R^A y R^B. Por ejemplo, -NR^AR^B puede ser, pero sin limitación, los siguientes sistemas de anillos:



De forma análoga, cuando R^D y R^E o R^{D'} y R^{E'}, tomados junto con el átomo de carbono al que están enlazados, forman un heterociclilo, el heterociclilo puede incluir un sistema de anillos que tiene un heteroátomo adyacente al átomo de carbono al que están enlazados R^D y R^E o R^{D'} y R^{E'}.

Otra alternativa es un compuesto representado por la Fórmula Estructural (I) o (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Los valores y valores alternativos para las variables en la Fórmulas Estructural (I) o (II) se definen como se indica a continuación:

R¹ se selecciona entre hidrógeno, alquilo (C₁-C₇), cicloalquil (C₃-C₆)-alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₇)-alquilo (C₁-C₄), cicloalcoxi (C₃-C₆)-alquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₆), arilo, arilalquilo (C₁-C₄), ariloxialquilo (C₁-C₄), ariltioalquilo (C₁-C₄), arilsulfonil-alquilo (C₁-C₄), arilsulfonilalquilo (C₁-C₄) y -O-alquilo (C₁-C₇). Cada resto alquilo, cicloalquilo, alcoxi, cicloalcoxi, arilo, ariloxi, ariltio, arilsulfonil y arilsulfonil en los grupos representados por R¹ puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente, definidos anteriormente para la Fórmula Estructural (I). Como alternativa, R¹ se selecciona entre hidrógeno, alquilo (C₁-C₇), cicloalquil (C₃-C₆)-alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₇)-alquilo (C₁-C₄), cicloalcoxi (C₃-C₆)-alquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₆), arilo, aril-alquilo (C₁-C₄), ariloxi-alquilo (C₁-C₄), ariltio-alquilo (C₁-C₄), arilsulfonil-alquilo (C₁-C₄) y arilsulfonil-alquilo (C₁-C₄). En otra alternativa, R¹ es -H, alquilo (C₁-C₇), o -O-alquilo (C₁-C₄). En otra alternativa, R¹ es -H o alquilo (C₁-C₇). En otra alternativa, R¹ es -H, metilo o etilo. En otra alternativa, R¹ es -OCH₃ o -OC(CH₃)₃.

R² se selecciona entre hidrógeno, alquilo (C₁-C₇), cicloalquil (C₃-C₆)-alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₇)-alquilo (C₁-C₄), cicloalcoxi (C₃-C₆)-alquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₆), arilo, aril-alquilo (C₁-C₄), ariloxi-alquilo (C₁-C₄), ariltio-alquilo (C₁-C₄), arilsulfonil-alquilo (C₁-C₄) y -O-alquilo (C₁-C₇). Cada resto alquilo, cicloalquilo, alcoxi, cicloalcoxi, arilo y ariloxi en los grupos representados por R² puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente, definidos anteriormente para la Fórmula Estructural (I). Como alternativa, R² se selecciona entre hidrógeno, alquilo (C₁-C₇), cicloalquil (C₃-C₆)-alquilo (C₁-C₄), cicloalcoxi (C₃-C₆)-alquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₆), arilo, aril-alquilo (C₁-C₄), ariloxi-alquilo (C₁-C₄), ariltio-alquilo (C₁-C₄), arilsulfonil-alquilo (C₁-C₄) y arilsulfonil-alquilo (C₁-C₄). Como alternativa, R² se selecciona entre alquilo (C₁-C₇), cicloalquil (C₃-C₆)-alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₇)-alquilo (C₁-C₄), fenilo, fenil-alquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₆) y haloalquilo (C₁-C₄), en el que cada resto alquilo, alcoxi y cicloalquilo en los grupos representados por R² está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo (C₁-C₄) y halo; y cada resto fenilo en los grupos representados por R² está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo (C₁-C₄), halo, alcoxi (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄)-alquilo (C₁-C₄), -CN, haloalquilo (C₁-C₄) y halo-alcoxi (C₁-C₄). En otra alternativa, R² se selecciona entre el grupo que consiste en ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, fenilo, bencilo, -(CH₂)₂-O-CH₃, -

(CH₂)₃-OCH₃, -C(CH₃)₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂C(CH₃)₃, -CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂-CF₃, -(CH₂)₂-CH₂F y -(CH₂)_nCH₃, en el que cada n es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6; y en el que el grupo fenilo o bencilo representado por R² está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo (C₁-C₄), halo, alcoxi (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄)-alquilo (C₁-C₄), -CN, haloalquilo (C₁-C₄) y halo-alcoxi (C₁-C₄). En otra alternativa, R² es un grupo fenilo o bencilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo (C₁-C₄), halo, alcoxi (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄)-alquilo (C₁-C₄), -CN, halo-alquilo (C₁-C₄) y halo-alcoxi (C₁-C₄). En otra alternativa, R² es fenilo o bencilo sin sustituir. En otra alternativa, R² se selecciona entre ciclopropilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, -(CH₂)₂-O-CH₃, -C(CH₃)₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂-CF₃, -CH₂CH(CH₃)₂, -CH₃ y -CH₂CH₃.

Como alternativa, R¹ y R² tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están enlazados también pueden formar un heteroarilo monocíclico o bicíclico, o un heterociclo monocíclico, bicíclico condensado, bicíclico puentado o espiro bicíclico, en el que el heteroarilo o heterociclo contienen opcionalmente uno o dos heteroátomos adicionales seleccionados independientemente entre N, O y S además del átomo de N al que R₁ y R₂ están enlazados. El heteroarilo o el heterociclo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre los descritos anteriormente para la Fórmula Estructural (I). Como alternativa, el heteroarilo o heterociclo contiene un heteroátomo adicional seleccionado entre N, O y S. Como alternativa, R¹ y R², tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están enlazados, forman un heterociclo seleccionado entre el grupo que consiste en azetidina, pirrolidina, morfolina, piperidina, octahidrociclopenta[c]pirrol, isoindolina y azabicyclo[31,0]hexano, en el que el heterociclo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo (C₁-C₄), halógeno, -OH, alcoxi (C₁-C₄), alquiltio (C₁-C₄), alquilsulfinilo (C₁-C₄), alquilsulfonilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄)-alquilo (C₁-C₄) y -N(R³)(R⁴). En una alternativa adicional, estos heterociclos están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, alcoxi (C₁-C₄), hidroxilo, alcoxi (C₁-C₄)-alquilo (C₁-C₁) y -N(R³)(R⁴). En otra alternativa, estos heterociclos están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, metoxi, hidroxilo, metoximetilo y dimetilamino. Como alternativa, R¹ y R², tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están enlazados, forman un anillo seleccionado entre pirrolidinilo, morfolinilo, azetidínulo, piperidinilo, octahidrociclopenta[c]pirrolilo, isoindolinilo, indazolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo y tetrazolilo, en el que el anillo formado por R¹ y R², tomado junto con el átomo de nitrógeno al que están, está opcionalmente sustituido con halógeno, alcoxi (C₁-C₄), hidroxilo, alcoxi (C₁-C₄)-alquilo (C₁-C₁) y -N(R³)(R⁴). Más específicamente, el anillo formado por R¹ y R² tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están enlazados está opcionalmente sustituido con flúor, -OH, -OCH₃ o N(CH₃)₂.

Cada uno de R³ y R⁴ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en -H y alquilo (C₁-C₄), en el que el alquilo (C₁-C₄) representado por R³ y R⁴ está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo (C₁-C₄), halo, -OH, alcoxi (C₁-C₄) y alcoxi (C₁-C₄)-alquilo (C₁-C₄). Como alternativa, R³ y R⁴ son ambos metilo. En otra alternativa, R³ y R⁴ son ambos -H. En otra alternativa más, cada uno de R³ y R⁴ es alquilo (C₁-C₄) sin sustituir.

En una primera alternativa, el compuesto está representado por la Fórmula Estructural (I) o (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

R¹ es -H o alquilo (C₁-C₇); y

R² se selecciona entre alquilo (C₁-C₇), cicloalquil (C₃-C₆)-alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₇)-alquilo (C₁-C₄), fenilo, fenil-alquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₆) y haloalquilo (C₁-C₄), en el que cada resto alquilo, alcoxi o cicloalquilo en los grupos representados por R² está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo (C₁-C₄) y halo; y cada resto fenilo en los grupos representados por R² está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo (C₁-C₄), halo, alcoxi (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄)-alquilo (C₁-C₄), -CN, haloalquilo (C₁-C₄) y haloalcoxi (C₁-C₄). Como alternativa, R² se selecciona entre el grupo que consiste en ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, fenilo, bencilo, -(CH₂)₂-O-CH₃, -(CH₂)₃-OCH₃, -C(CH₃)₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂C(CH₃)₃, -CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂-CF₃, -(CH₂)₂-CH₂F y -(CH₂)_nCH₃, en el que n es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6; y en el que el grupo fenilo o bencilo representado por R² está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo (C₁-C₄), halo, alcoxi (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄)-alquilo (C₁-C₄), -CN, haloalquilo (C₁-C₄) y halo-alcoxi (C₁-C₄). En otra alternativa, el grupo fenilo o bencilo representado por R² está sin sustituir. En otra alternativa, R² se selecciona entre ciclopropilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, -(CH₂)₂-O-CH₃, -C(CH₃)₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂-CF₃, -CH₂CH(CH₃)₂, -CH₃ y -CH₂CH₃.

En una segunda alternativa, para compuestos representados por la Fórmula Estructural (I) o (II), R¹ es hidrógeno, metilo o etilo; y los valores y valores alternativos para R² son como se han descrito anteriormente para la primera alternativa.

En una tercera alternativa, para compuestos representados por la Fórmula Estructural (I) o (II), R¹ es hidrógeno, alquilo (C₁-C₄) o -O-alquilo (C₁-C₄); R² se selecciona entre alquilo (C₁-C₇), cicloalquil (C₃-C₆)-alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₇)-alquilo (C₁-C₄), fenilo, cicloalquilo (C₃-C₆) y fluoro-alquilo (C₁-C₄); o R¹ y R², tomados junto con el átomo de

nitrógeno al que están enlazados, forman un anillo seleccionado entre pirrolidinilo, morfolinilo, azetidino, piperidinilo, octahidrociclopenta[c]pirrolilo, isoindolinilo, indazolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo y tetrazolilo, en el que el anillo formado por R¹ y R², tomado junto con el átomo de nitrógeno al que están enlazados está opcionalmente sustituido con flúor, -OH, -OCH₃ o N(CH₃)₂. Más específicamente, R¹ es hidrógeno, metilo, etilo, metoxi o *terc*-butoxi.

5 En una cuarta realización, para los compuestos representados por la Fórmula Estructural (I) o (II), R¹ es hidrógeno, metilo o etilo; R² se selecciona entre metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, 2,2-dimetilpropilo, t-butilo, isobutilo, n-pentilo, cicloalquilo (C₄-C₆), cicloalquilmetilo (C₃-C₅), metoxietilo y 2-fluoroetilo; o R¹ y R², tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están enlazados, forman un anillo seleccionado entre azetidino, pirrolidinilo, piperidinilo, tetrazolilo u octahidrociclopenta[c]pirrolilo y en el que el anillo formado por R¹ y R², tomado junto con el átomo de nitrógeno al que están enlazados está opcionalmente sustituido con flúor.

15 En una quinta alternativa, para los compuestos representados por la Fórmula Estructural (A'), cuando X es hidrógeno, Y se selecciona entre hidrógeno, -alquilo (C₁-C₄), -alquileo (C₁-C₄)-N(R^A)(R^B), -alquileo (C₁-C₄)-N(R^F)-C(O)-[C(R^D)(R^E)]₀₋₄-N(R^A)(R^B), -CH=N-OR^A, N(R^A)(R^B), -N(R^F)-C(O)-[C(R^D)(R^E)]₁₋₄-N(R^A)(R^B), -NH-C(O)-C(R^D)(R^E)-N(R^A)(R^B), -N(R^F)-C(O)-N(R^A)(R^A), -N(R^F)-C(O)-alquilo (C₁-C₆), N(R^F)-C(O)-heterociclilo, -N(R^F)-C(O)-heteroarilo, -N(R^F)-C(O)-carbociclilo, -N(R^F)-C(O)-arilo -N(R^F)-S(O)_m-alquileo (C₁-C₄)-N(R^A)(R^B), -N(R^F)-S(O)_m-alquileo (C₁-C₄)-carbociclilo, -N(R^F)-S(O)_m-alquileo (C₁-C₄)-arilo;

20 R^D se selecciona entre alquilo (C₁-C₆), carbociclilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo y un resto de cadena lateral de aminoácido que aparece en la naturaleza, o

R^D y R^E tomados junto con el átomo de carbono al que están enlazados forma un carbociclilo de 3-7 miembros, o un heterociclilo 4-7 miembros, en el que el heterociclilo formado por R^D y R^E comprende opcionalmente de uno a dos heteroátomos adicionales seleccionados independientemente entre N, S y O; y

R^F se selecciona entre alquilo (C₁-C₇), carbociclilo, arilo y heteroarilo.

30 Los valores y valores alternativos para el resto de las variables son como se han descrito anteriormente para la Fórmula Estructural (A'). Como alternativa, R^F se selecciona entre alquilo (C₁-C₄) y fenilo, y el resto de las variables son como se han descrito anteriormente en la quinta alternativa.

35 En una sexta alternativa, para los compuestos representados por la Fórmula Estructural (A'), X se selecciona entre hidrógeno, metilo, etilo y fenilo; e Y se selecciona entre hidrógeno, -(alquilo C₁-C₄), -alquileo (C₁-C₄)-N(R^A)(R^B), -alquileo (C₁-C₄)-NH-C(O)-[CH₂]₀₋₁-N(R^A)(R^B), -N(R^A)(R^B), -NH-C(O)-carbociclilo, -NH-C(O)-arilo, -NH-C(O)-heterociclilo, -NH-C(O)-heteroarilo, -NH-C(O)-N(R^A)(R^A), -N(R^F)-C(O)-CH₂-N(R^A)(R^B), -NH-C(O)-C(R^D)(R^E)-N(R^A)(R^B) y -NH-S(O)_m-alquileo (C₁-C₄)-N(R^A)(R^B); o

40 X se selecciona entre metilo, etilo y fenilo; e Y es -NH-C(O)-CH₂-N(R^A)(R^B), en el que:

cada R^A se selecciona independientemente entre hidrógeno y metilo;

R^B se selecciona entre hidrógeno, alquilo (C₁-C₇), -alquileo (C₀-C₆)-carbociclilo,

45 -alquileo (C₀-C₆)-arilo, -alquileo (C₀-C₆)-heteroarilo, -S(O)_m-alquilo (C₁-C₆), -alquileo (C₀-C₄)-S(O)_m-carbociclilo, -alquileo (C₀-C₄)-S(O)_m-arilo, -alquileo (C₀-C₄)-S(O)_m-heterociclo y -alquileo (C₀-C₄)-S(O)_m-heteroarilo; o

R^A y R^B cuando se enlazan a un átomo de nitrógeno común se toman junto con el átomo de nitrógeno para formar un heterociclo, en el que el heterociclo está opcionalmente sustituido con =O y -N(R^G)(R^G);

50 R^D y R^E se toman junto con el átomo de carbono al que están enlazados para formar un cicloalquilo (C₃-C₇); y

m es 1 o 2;

55 Cada carbociclilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo está opcional e independientemente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, -alquilo (C₁-C₄), -alquilo (C₁-C₄) halosustituido, -O-alquilo (C₁-C₄), y -N(R^G)(R^G);

60 cada porción de alquilo en el grupo representado por Y o R^B está opcional e independientemente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, -OH, y -N(R^G)(R^G), en el que

R^G es hidrógeno o alquilo (C₁-C₄), y en el que cada alquilo en el grupo representado por R^G está opcional e independientemente sustituido con cicloalquilo (C₃-C₆). El resto de las variables son como se han descrito anteriormente en la quinta alternativa.

65 En una séptima alternativa, para compuestos representados por la Fórmula Estructural (A'), X se selecciona entre hidrógeno y metilo; e

Y se selecciona entre $-N(R^A)(R^B)$, $-N(H)-C(O)$ -carbociclilo, $-N(H)-C(O)$ -arilo, $-N(H)-C(O)$ -heterociclo y $-N(H)-C(O)$ -heteroarilo; o

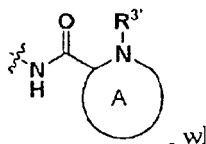
X es metilo; y

Y es $-NH-C(O)-CH_2-N(R^A)(R^B)$, en el que:

5 R^A es hidrógeno; y

R^B se selecciona entre alquilo (C_1-C_4) y $-S(O)_2-CH_3$; o R^A y R^B se toman juntos para formar un anillo heterocíclico de 4-7 miembros; en el que cada carbociclilo, arilo, heteroarilo o heterociclo está opcional e independientemente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre $-CH_3$, flúor y $-N(CH_3)_2$.

10 En una octava alternativa, para compuestos representados por la Fórmula Estructural (A'), Y es



15 en la que el anillo A representa un heterociclo de 4-7 miembros; y R^3 es hidrógeno o alquilo (C_1-C_6). Los valores y valores alternativos para para el resto de las variables son como se han descrito anteriormente para la Fórmula Estructural (A'). Como alternativa, el anillo A se selecciona entre el grupo que consiste en azetidino, pirrolidino, piperidino u octahidrociclopenta[c]pirrolilo, estando cada uno de los mismos opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, -alquilo (C_1-C_4), -alquilo (C_1-C_4) halosustituido (por ejemplo, $-CF_3$), $-OH$, $-O$ -alquilo (C_1-C_4) o $-N(R^G)(R^G)$, donde R^G es hidrógeno o (C_1-C_4) alquilo. Como alternativa, el anillo A descrito anteriormente está opcionalmente sustituido con uno o más flúor.

25 En una novena alternativa, para compuestos representados por la Fórmula Estructural (A'), Y es $-NH-C(O)$ -heteroarilo. Los valores y valores alternativos para el resto de las variables son como se han descrito anteriormente para la Fórmula Estructural (A'). Como alternativa, el heteroarilo en $-NH-C(O)$ -heteroarilo se selecciona entre el grupo que consiste en tienilo, piridinilo, pirrolilo, oxazolilo, pirazolilo y tiazolilo, cada uno de los mismos está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre -alquilo (C_1-C_4), -alquilo (C_1-C_4) halosustituido (por ejemplo, $-CF_3$), $-OH$, $-O$ -alquilo (C_1-C_4) y $-N(R^G)(R^G)$, en el que R^G es hidrógeno o alquilo (C_1-C_4). Como alternativa, el pirrolilo y el pirazolilo están opcionalmente sustituidos con un grupo metilo en el átomo de N en el anillo.

30 En una décima alternativa, para compuestos representados por la Fórmula Estructural (A'), Y es $-NH-C(O)$ -fenilo. Los valores y valores alternativos para el resto de las variables son como se han descrito anteriormente para la Fórmula Estructural (A'). Como alternativa, el fenilo en $-NH-C(O)$ -fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre -alquilo (C_1-C_4), -alquilo (C_1-C_4) halosustituido (por ejemplo, $-CF_3$), $-OH$, $-O$ -alquilo (C_1-C_4) y $-N(R^G)(R^G)$, donde R^G es hidrógeno o alquilo (C_1-C_4). Como alternativa, el fenilo en $-NH-C(O)$ -fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre $-CF_3$, $-OCH_3$ y $-N(CH_3)_2$.

40 En una undécima alternativa, para compuestos representados por la Fórmula Estructural (A'), Y está representado por $-NH-S(O)_2$ -alquilo (C_1-C_6), $-NH-S(O)_2$ -fenilo, $-NH-S(O)_2$ -heteroarilo. Los valores y valores alternativos para el resto de las variables son como se han descrito anteriormente para la Fórmula Estructural (A'). Como alternativa, el fenilo, heteroarilo o alquilo en el grupo representado por Y está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre -alquilo (C_1-C_4), -alquilo (C_1-C_4) halosustituido (por ejemplo, $-CF_3$), $-OH$, $-O$ -alquilo (C_1-C_4) y $-N(R^G)(R^G)$, donde R^G es hidrógeno o alquilo (C_1-C_4).

45 En una duodécima alternativa, para los compuestos representados por la Fórmula Estructural (A'), Y está representado por $-N(R^A)(R^B)$, donde cada uno de R^A y R^B se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo (C_1-C_7), -alquil (C_1-C_4)-cicloalquilo (C_3-C_6), en el que el alquilo (C_1-C_7) está opcionalmente sustituido con $-N(R^G)(R^G)$, donde R^G es hidrógeno o alquilo (C_1-C_4). Los valores y valores alternativos para el resto de las variables son como se han descrito anteriormente para la Fórmula Estructural (A').

55 En una décima tercera alternativa, para compuestos representados por la Fórmula Estructural (A'), Y está representado por $-CH_2-N(R^A)(R^B)$, donde cada uno de R^A y R^B se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo (C_1-C_7), -alquil (C_1-C_4)-cicloalquilo (C_3-C_6), o R^A y R^B tomados junto con el átomo de nitrógeno a los que están enlazados forma un heterociclilo, en el que el alquilo (C_1-C_7) representado por R^A o R^B está opcional e independientemente sustituido con $-N(R^G)(R^G)$, en el que R^G es hidrógeno o alquilo (C_1-C_4), y el alquilo (C_1-C_4) representado por R^G está opcionalmente sustituido con $-F$. Los valores y valores alternativos para el resto de las variables son como se han descrito anteriormente para la Fórmula Estructural (A').

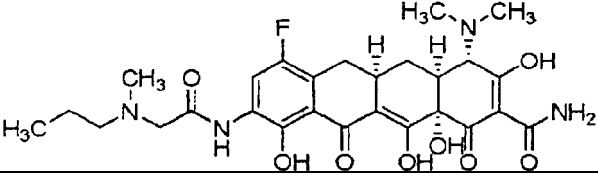
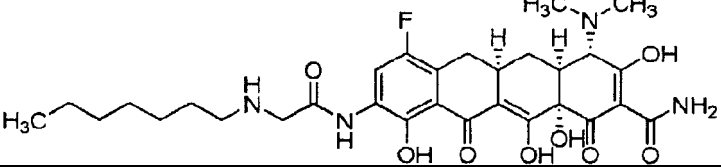
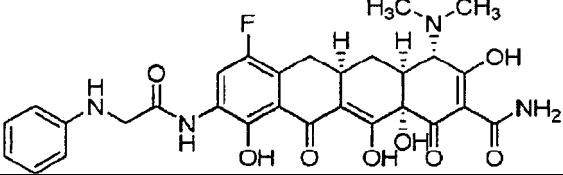
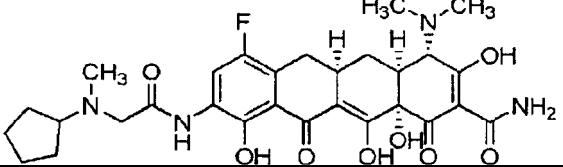
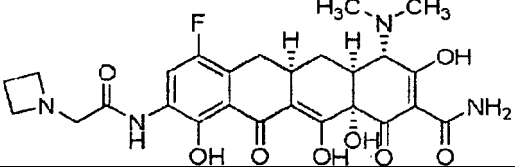
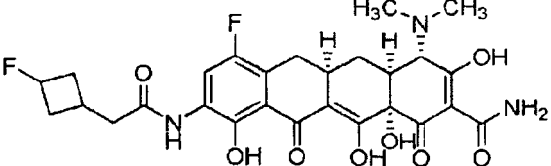
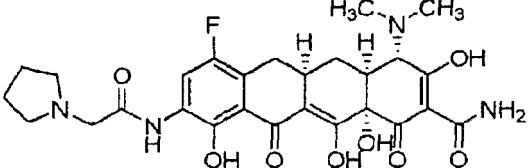
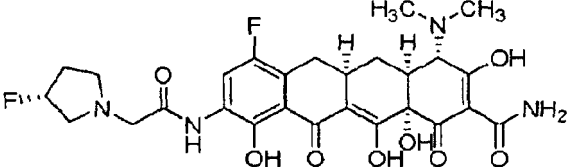
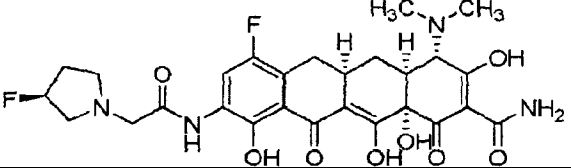
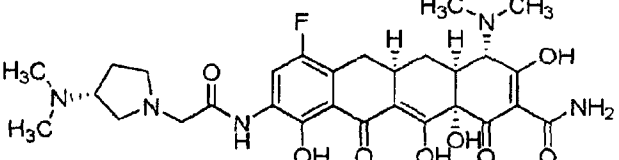
60 En una decimocuarta alternativa, para compuestos representados por la Fórmula Estructural (A'), Y está representado por $-CH_2-NH-C(O)-(CH_2)_{0-1}-N(R^A)(R^B)$, donde cada uno de R^A y R^B se selecciona independientemente

entre hidrógeno, alquilo (C₁-C₇), -alquil (C₁-C₄)-cicloalquilo (C₃-C₆). Los valores y valores alternativos para el resto de las variables son como se han descrito anteriormente para la Fórmula Estructural (A').

5 El compuesto de la presente invención y compuestos como se describen en el presente documento, se ilustran por los compuestos mostrados en la Tabla posterior o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos y compuestos descritos en los Ejemplos y Ejemplos de Referencia 1-12 posteriores o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos:

COMPUESTO N°	ESTRUCTURA QUÍMICA
11 (referencia)	
12 (referencia)	
13 (referencia)	
14 (referencia)	
15 (referencia)	
16 (referencia)	
17 (referencia)	
18 (referencia)	

19 (referencia)	
20 (referencia)	
21 (referencia)	
22 (referencia)	
23 (referencia)	
24 (referencia)	
25 (referencia)	
26 (referencia)	
27 (referencia)	

28 (referencia)	
29 (referencia)	
30 (referencia)	
31 (referencia)	
32 (referencia)	
33 (referencia)	
34	
35 (referencia)	
36 (referencia)	
37 (referencia)	

38 (referencia)	
39 (referencia)	
40 (referencia)	
41 (referencia)	
42 (referencia)	
43 (referencia)	
44 (referencia)	
45 (referencia)	
46 (referencia)	

"Alquilo" se refiere un radical hidrocarburo alifático, monovalente de cadena lineal o ramificada que tiene el número especificado de átomos de carbono. Por lo tanto, "alquilo (C₁-C₇)" significa un radical que tiene de 1-7 átomos de carbono en una disposición lineal o ramificada. "alquilo (C₁-C₇)" incluye metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo y heptilo. Las sustituciones adecuadas para un "alquilo sustituido" incluyen, pero sin limitación, -halógeno, -OH, alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), alquiltio (C₁-C₄), alquilsulfinilo (C₁-C₄), alquilsulfonilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄)-alquilo (C₁-C₄) y -N(R³)(R⁴), donde R³ y R⁴ son como se han descrito anteriormente.

"Cicloalquilo" se refiere a un radical hidrocarburo cíclico, alifático, saturado que tiene el número especificado de átomos de carbono. El Cicloalquilo (C₃-C₆) incluye ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. Los sustituyentes adecuados para a "cicloalquilo sustituido" incluyen halógeno, -OH, alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), alquiltio (C₁-C₄), alquilsulfinito (C₁-C₄), alquil (C₁-C₄)-sulfonilo, alcoxi (C₁-C₄)-alquilo (C₁-C₄) y -N(R³)(R⁴), donde R³ y R⁴ son como se han descrito anteriormente.

"Heterociclo" se refiere a un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 4-12 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O o S. Cuando un heteroátomo es S, éste puede estar opcionalmente mono o dioxigenado (es decir -S(O)- o -S(O)₂). El heterociclo puede ser monocíclico, bicíclico condensado, bicíclico puenteado o espiro bicíclico.

Los ejemplos de heterociclo monocíclico incluyen, pero sin limitación, azetidina, pirrolidina, piperidina, piperazina, hexahidropirimidina, tetrahidrofurano, tetrahidropirano, morfolina, tiomorfolina, 1,1-dioxido tiomorfolina, tetrahydro-2H-1,2-tiazina, 1,1-dióxido de tetrahydro-2H-1,2-tiazina, isotiazolidina, 1,1-dioxido de isotiazolidina.

Un heterociclo bicíclico condensado tiene dos anillos que tienen dos átomos adyacentes en el anillo en común. El primer anillo es un heterociclo monocíclico y el segundo anillo es un cicloalquilo, carbociclo parcialmente insaturado, fenilo, heteroarilo o un heterociclo monocíclico. Por ejemplo, el segundo anillo es un cicloalquilo (C₃-C₆), tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. Como alternativa, el segundo anillo es fenilo. Los ejemplos de heterociclos bicíclicos condensados incluyen, pero sin limitación, indolina, isoindolina, 2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol, 2,3-dihidrobencodioxazol, 2,3-dihidrobencoditiazol, octahidrobencodioxazol, octahidro-1H-bencodimidazol, octahidrobencoditiazol, octahidrociclopenta[c]pirrol, 3-azabicyclo[3,1,0]hexano y 3-azabicyclo[3,2,0]heptano.

Un heterociclo espiro bicíclico tiene dos anillos que tienen únicamente un átomo de anillo en común. El primer anillo es un heterociclo monocíclico y el segundo anillo es un cicloalquilo, carbociclo parcialmente insaturado o un heterociclo bicíclico. Por ejemplo, el segundo anillo es un cicloalquilo (C₃-C₆). Los ejemplos de heterociclo espiro bicíclico incluyen, pero sin limitación, azaespiro[4,4]nonano, 7-azaespiro[4,4]nonano, azaespiro[4,5]decano, 8-azaespiro[4,5]decano, azaespiro[5,5]undecano, 3-azaespiro[5,5]undecano y 3,9-diazaespiro[5,5]undecano.

Un heterociclo bicíclico puenteado tiene dos anillos que tienen tres o más átomos adyacentes en el anillo en común. El primer anillo es un heterociclo monocíclico y el otro anillo es un cicloalquilo (tal como cicloalquilo (C₃-C₆)), carbociclo parcialmente insaturado o un heterociclo bicíclico. Los ejemplos de heterociclos bicíclicos puenteados incluyen, pero sin limitación, azabicyclo[3,3,1]nonano, 3-azabicyclo[3,3,1]nonano, azabicyclo[3,2,1]octano, 3-azabicyclo[3,2,1]octano, 6-azabicyclo[3,2,1]octano y azabicyclo[2,2,2]octano, 2-azabicyclo[2,2,2]octano.

Cuando el heterociclo contiene un átomo N distinto del átomo de nitrógeno al que R¹ y R² están enlazados, el átomo de N puede estar sustituido con H, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, pudiendo estar cada uno de los mismos opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, alcoxi, haloalquilo, alquilo, etc. El heterociclo puede estar opcionalmente sustituido con un grupo un oxo (C=O) y los anillos heterocíclicos sustituidos con oxo incluyen, pero sin limitación, 1-óxido de tiomorfolina, 1,1-dióxido de tiomorfolina, 1,1-dióxido de tetrahydro-2H-1,2-tiazina y 1,1-dióxido de isotiazolidina, pirrolidin-2-ona, piperidin-2-ona, piperazin-2-ona y morfolin-2-ona. Otros sustituyentes opcionales para un heterociclo incluyen alquilo (C₁-C₄), halo, -OH, alcoxi (C₁-C₄), alquiltio (C₁-C₄), alquilsulfinito (C₁-C₄), alquilsulfonilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄)-alquilo (C₁-C₄), -N(R³)(R⁴), -CN, haloalquilo (C₁-C₄) y halo-alcoxi (C₁-C₄).

"Heteroarilo" significa un radical de anillo heteroaromático monovalente, monocíclico o bicíclico, de 5-12 miembros. Un heteroarilo contiene 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S. Los heteroarilos incluyen, pero sin limitación, pirrol, imidazol, pirazol, oxazol, isoxazol, tiazol, isotiazol, 1,2,3-triazol, 1,2,4-triazol, 1,3,4-oxadiazol, 1,2,5-tiadiazol, 1-óxido de 1,2,5-tiadiazol, 1,1-dióxido de 1,2,5-tiadiazol, 1,3,4-tiadiazol, piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, 1,2,4-triazina, 1,3,5-triazina y tetrazol. Los anillos heteroarilo bicíclicos incluyen, pero sin limitación, sistemas de anillos condensados bicyclo[4,4,0] y bicyclo[4,3,0], tales como indolizina, indol, isoindol, indazol, benzoimidazol, benzotiazol, purina, quinolina, isoquinolina, cinnolina, ftalazina, quinazolina, quinoxalina, 1,8-naftiridina y pteridina.

"Carbociclo" significa un anillo hidrocarburo alifático, saturado o insaturado, de 4-12 miembros.

"Alcoxi" significa un radical alquilo acoplado a través de un átomo de enlace de oxígeno. "Alcoxi" también puede representarse como -O-alquilo. Por ejemplo, alcoxi (C₁-C₄) también puede representarse como -O-alquilo (C₁-C₄). "Alcoxi (C₁-C₄)" incluye metoxi, etoxi, propoxi y butoxi.

"Alquiltio" significa un radical alquilo acoplado a través de un átomo de enlace de azufre. "Alquiltio" también puede representarse como -S-alquilo. Por ejemplo, "alquiltio (C₁-C₄)" puede representarse como -S-alquilo (C₁-C₄). "Alquiltio (C₁-C₄)" incluye metiltio, etiltio, propiltio y butiltio.

"Alquilsulfinito" significa un radical alquilo acoplado a través de un grupo de enlace -S(O)-. "Alquilsulfinito" puede representarse como -S(O)-alquilo. Por ejemplo, "alquilsulfinito (C₁-C₄)" puede representarse como -S(O)-alquilo (C₁-

C₄). "Alquilsulfínilo (C₁-C₄)" incluye metilsulfínilo, etilsulfínilo, propilsulfínilo y butilsulfínilo.

"Alquilsulfonilo" significa un radical alquilo acoplado a través de un grupo de engarce -S(O)₂-. "Alquilsulfonilo" puede representarse como -S(O)₂-alquilo. Por ejemplo, "alquilsulfínilo (C₁-C₄)" puede representarse como -S(O)₂-alquilo (C₁-C₄). "Alquilsulfonilo (C₁-C₄)" incluyen metilsulfonilo, etilsulfonilo, propilsulfonilo y butilsulfonilo.

Haloalquilo y halocicloalquilo incluyen grupos mono, poli y perhaloalquilo en los que cada halógeno se selecciona independientemente entre flúor, cloro y bromo. Haloalquilo y halocicloalquilo también pueden denominarse alquilo halosustituido y cicloalquilo halosustituido, respectivamente.

"Cicloalcoxi" significa un radical cicloalquilo acoplado a través de un átomo de engarce de oxígeno. "Cicloalcoxi" también puede representarse como -O-cicloalquilo. Por ejemplo, "cicloalcoxi (C₃-C₆)" puede representarse como -O-cicloalquilo (C₃-C₆). "Cicloalcoxi (C₃-C₆)" incluye ciclopropiloxi, ciclobutiloxi, ciclohexiloxi y ciclohexiloxi.

"Ariilo" significa un sistema de anillo carbocíclico aromático, monocíclico o policíclico (por ejemplo, bicíclico o tricíclico). En una alternativa, "ariilo" es un sistema monocíclico o bicíclico de 6-12 miembros. Los sistemas ariilo incluyen, pero sin limitación, fenilo, naftalenilo, fluorenilo, indenilo, azuleno y antraceno.

"Ariiloxi" significa un resto ariilo acoplado a través de un átomo de engarce de oxígeno. "Ariiloxi" también puede representarse como -O-ariilo. Ariiloxi incluye, pero sin limitación, feniloxi.

"Ariilitio" significa un resto ariilo acoplado a través de un átomo de engarce de azufre. "Ariilitio" también puede representarse como -S-ariilo. Ariilitio incluye, pero sin limitación, fenilitio.

"Ariilsulfínilo" significa un resto ariilo acoplado a través de un grupo de engarce -S(O)-. "Ariilsulfínilo" también puede representarse como -S(O)-ariilo. Ariilsulfínilo incluye, pero sin limitación, fenilsulfínilo.

"Ariilsulfonilo" significa un resto ariilo acoplado a través de un grupo de engarce -S(O)₂-. "Ariilsulfonilo" también puede representarse como -S(O)₂-ariilo. Ariilsulfonilo incluye, pero sin limitación, fenilsulfonilo.

"Hetero" se refiere al reemplazo de al menos un miembro de átomo de carbono en un sistema de anillos con al menos un heteroátomo seleccionado entre N, S y O. "Hetero" también se refiere al reemplazo de al menos un miembro de átomo de carbono en un sistema acíclico. Un sistema de anillos hetero o un sistema acíclico hetero puede tener 1, 2 o 3 miembros de átomo de carbono reemplazados con un heteroátomo.

"Halógeno" o "halo" usados en el presente documento se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo.

Como se usa en la presente memoria, cicloalquilalquilo puede representarse como -alquilenocicloalquilo. Por ejemplo, cicloalquil (C₃-C₆)-alquilo (C₁-C₄) puede representarse como -alquilenocicloalquilo (C₃-C₆).

Como se usa en el presente documento, alcoxilalquilo puede representarse como -alquilenooalquilo. Por ejemplo, alcoxi (C₁-C₇)-alquilo (C₁-C₄) puede representarse como -alquilenooalquilo (C₁-C₇).

Como se usa en el presente documento, cicloalcoxialquilo puede representarse como -alquilenooalquilo. Por ejemplo, cicloalcoxi (C₃-C₆)-alquilo (C₁-C₄) puede representarse como -alquilenooalquilo (C₃-C₆).

Como se usa en el presente documento, arilalquilo puede representarse como -alquilenolariilo. Por ejemplo, arilalquilo (C₁-C₄) puede representarse como -alquilenolariilo.

Como se usa en la presente memoria, ariloxialquilo puede representarse como -alquilenooariilo. Por ejemplo, ariloxi-alquilo (C₁-C₄) puede representarse como -alquilenooariilo.

Como se usa en la presente memoria, arilitioalquilo puede representarse como -alquilenooariilo. Por ejemplo, arilitioalquilo (C₁-C₄) puede representarse como -alquilenooariilo.

Como se usa en la presente memoria, arilsulfínialquilo puede representarse como -alquilenooariilo. Por ejemplo, arilsulfínialquilo (C₁-C₄) puede representarse como -alquilenooariilo.

Como se usa en la presente memoria, arilsulfonialquilo puede representarse como -alquilenooariilo. Por ejemplo, arilsulfonialquilo (C₁-C₄) puede representarse como -alquilenooariilo.

Otra realización de la presente invención es una composición farmacéutica que comprende uno o más vehículos y/o diluyentes farmacéuticamente aceptables y un compuesto representado por la fórmula estructural (A) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

"Vehículo farmacéuticamente aceptable" y "diluyente farmacéuticamente aceptable" significan componentes no terapéuticos que son de suficiente pureza y calidad para su uso en la formulación de una composición de la

invención que, cuando se administra de forma apropiada a un animal o ser humano, normalmente no produce una reacción adversa, y que se usan como un vehículo para una sustancia farmacológica (es decir un compuesto de la presente invención).

5 También se incluyen sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la presente invención. Por ejemplo, puede obtenerse una sal ácida de un compuesto de la presente invención que contenga una amina u otro grupo básico haciendo reaccionar el compuesto con un ácido orgánico o inorgánico adecuado, que da como resultado formas salinas aniónicas farmacéuticamente aceptables. Los ejemplos de sales aniónicas incluyen las sales de acetato, bencenosulfonato, benzoato, bicarbonato, bitartrato, bromuro, edetato cálcico, camsilato, carbonato, cloruro, citrato, diclorhidrato, edetato, edisilato, estolato, esilato, fumarato, gliceptato, gluconato, glutamato, glicilarsanilato, hexilresorcinato, bromhidrato, clorhidrato, hidroxinaftoato, yoduro, isetionato, lactato, lactobionato, malato, maleato, mandelato, mesilato, metilsulfato, mucato, napsilato, nitrato, pamoato, pantotenato, fosfato/bifosfato, poligalaturonato, salicilato, estearato, subacetato, succinato, sulfato, tanato, tartrato, teocato, tosilato y trietoduro.

15 Las sales de los compuestos de la presente invención que contienen un ácido carboxílico u otro grupo funcional ácido pueden prepararse haciendo reaccionar con una base adecuada. Dicha sal farmacéuticamente aceptable puede prepararse con una base que proporciona un catión farmacéuticamente aceptable, que incluye sales de metales alcalinos (especialmente sodio y potasio), sales de metal alcalino (especialmente calcio y magnesio), sales de aluminio y sales de amonio, así como sales preparadas a partir de bases orgánicas fisiológicamente aceptables, tales como trimetilamina, trietilamina, morfolina, piridina, piperidina, picolina, dicitohexilamina, N,N'-dibenciletilendiamina, 2-hidroxiethylamina, bis-(2-hidroxiethyl)amina, tri-(2-hidroxiethyl)amina, procaína, dibencilpiperidina, deshidroabietilamina, N,N'-bisdeshidroabietilamina, glucamina, N-metilglucamina, colidina, quinina, quinolina y aminoácidos básicos, tales como lisina y arginina.

25 La invención también incluye diversos isómeros y mezclas de los mismos. Determinados compuestos de la presente invención pueden existir en diversas formas estereoisoméricas. Los estereoisómeros son compuestos que se diferencian únicamente en su configuración espacial. Los enantiómeros son pares de estereoisómeros cuyas imágenes especulares no son superponibles, normalmente debido a que contienen un átomo de carbono sustituido asimétricamente que actúa como un centro quiral. "Enantiómero" significa uno de un par de moléculas que son imágenes especulares entre sí y no son superponibles. Los diastereómeros son estereoisómeros que no están relacionados como imágenes especulares, normalmente debido a que contienen dos o más átomos de carbono sustituidos asimétricamente. "R" y "S" representan la configuración sustituyentes entorno a uno o más átomos de carbono quirales. Cuando un centro quiral no se define como R o S, se presenta tanto un enantiómero puro como una mezcla de ambas configuraciones.

35 "Racemato" o "mezcla racémica" significa un compuesto de cantidades equimolares de dos enantiómeros, en el que dichas mezclas ninguna actividad óptica; es decir, no rotan el plano de luz polarizada.

40 Los compuestos de la invención pueden prepararse en forma de isómeros individuales tanto por síntesis específicas del isómero como resolverse a partir de una mezcla isomérica. Las técnicas de resolución convencionales incluyen la formación de la sal de una base libre de cada isómero de un par isomérico, usando un ácido ópticamente activo (seguido de cristalización fraccionada y regeneración de la base libre), formación de la sal de la forma de ácido de cada isómero de un par isomérico, usando una amina ópticamente activa (seguido de cristalización fraccionada del ácido libre), formación de un éster o amida de cada uno de los isómeros de un par isomérico usando un amina, alcohol o ácido ópticamente activo, (seguido de separación cromatográfica y retirada del auxiliar quiral), o resolviendo una mezcla isomérica del material de partida o un producto final, usando diversos métodos cromatográficos bien conocidos.

50 Cuando la estereoquímica de un compuesto desvelado se nombra o representa mediante una estructura, el estereoisómero nombrado o representado es al menos un 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 99 % o 99,9 % en peso puro, en relación a los otros estereoisómeros. Cuando se nombra o representa un sólo enantiómero mediante una estructura, el enantiómero representado o nombrado es al menos un 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 99 % o 99,9 % en peso ópticamente puro. El tanto por ciento en peso de pureza óptica es la proporción del peso del enantiómero que se presenta dividido entre el peso combinado del enantiómero que está presente y el peso de su isómero óptico.

55 También se describe en el presente documento un compuesto para su uso en un método de tratamiento o prevención de un sujeto con una enfermedad o un trastorno sensibles a tetraciclina que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

60 "Enfermedad o trastorno sensibles a tetraciclina" se refiere a una enfermedad o un trastorno que pueden tratarse, prevenirse o aliviarse de otro modo mediante la administración de un compuesto de tetraciclina de la presente invención. La enfermedad o el trastorno sensibles a tetraciclina incluyen infecciones, cáncer, trastornos inflamatorios, enfermedad autoinmunitaria, arterioesclerosis, úlceras corneales, enfisema, artritis, osteoporosis, osteoartritis, esclerosis múltiple, osteosarcoma, osteomielitis, bronquiectasia, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedades de piel y ojos, periodontitis, osteoporosis, artritis reumatoide, colitis ulcerosa, prostatitis, crecimiento e

invasión tumoral, metástasis, diabetes, proteinuria diabética, panbronquiolitis; aneurismas aórticos o vasculares, lesiones tisulares cutáneas, ojos secos, degradación de huesos, cartílagos, malaria, senescencia, diabetes, ictus vascular, trastornos neurodegenerativos, enfermedad cardíaca, diabetes juvenil, bronquitis aguda y crónica, sinusitis e infecciones respiratorias, incluyendo el resfriado común; granulomatosis de Wegener; dermatosis neutrófilas y otras enfermedades inflamatorias tales como dermatitis herpetiforme, vasculitis leucocitoclástica, lupus eritematoso ampolloso, psoriasis postular, eritema elevatum diutinum; vitíligo; lupus eritematoso discoide; pioderma gangrenosa; psoriasis pustular; blefaritis o meibomianitis; enfermedad de Alzheimer; maculopatía degenerativa; gastroenteritis y colitis aguda y crónica; cistitis y uretritis aguda y crónica; dermatitis aguda y crónica; conjuntivitis aguda y crónica; serositis aguda y crónica; pericarditis urémica; colecistitis aguda y crónica, fibrosis quística, vaginitis aguda y crónica; uveítis aguda y crónica; reacciones farmacológicas; picaduras de insectos; quemaduras y quemaduras solares, trastornos de la masa ósea, lesión pulmonar aguda, trastornos pulmonares crónicos, isquemia, ictus o ictus isquémico, lesión cutánea, aneurisma aórtico o vascular, retinopatía diabética, ictus hemorrágico, angiogénesis y otros estados para los que se ha descubierto que están activos los compuestos de tetraciclina (véase, por ejemplo, Patente de Estados Unidos N° 5.789.395; 5.834.450; 6.277.061 y 5.532.227).

Además, se abarca un compuesto para su uso en un método para tratar cualquier enfermedad o patología que pueda beneficiarse de modular la expresión y/o función del óxido nítrico, metaloproteasas, mediadores proinflamatorios y citocinas, especies de oxígeno reactivas, componentes de la respuesta inmunitaria, incluyendo quimiotaxis, transformación de linfocitos, hipersensibilidad retardada, producción de anticuerpos, fagocitosis y metabolismo oxidativo de fagocitos. Se abarca un compuesto para su uso en un método para tratar cualquier enfermedad o patología que pueda beneficiarse de modular la expresión y/o función de proteína sensible a C, rutas de señalización (por ejemplo, ruta de señalización FAK), y/o aumentar la expresión de COX-2 y producción de PGE₂. Se abarca un compuesto para su uso en un método para tratar cualquier enfermedad o patología que pueda beneficiarse de la inhibición de la neovascularización.

Los compuestos de la invención pueden usarse para prevenir o tratar enfermedades veterinarias y de mamíferos importantes tales como diarrea, infecciones del tracto urinario, infecciones de la piel y la estructura cutánea, infecciones de oído, nariz y garganta, infección de heridas, mastitis y similares. Además, también se incluye un compuesto para su uso en métodos para tratar neoplasias (van der Bozert *et al.*, Cancer Res., 48; 6686-6690 (1988)).

Las infecciones que pueden tratarse usando compuestos de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos incluyen, pero sin limitación, infecciones cutáneas, infecciones del GI, infecciones del tracto urinario, infecciones genitourinarias, infecciones del tracto respiratorio, infecciones sinusales, infecciones del oído medio, infecciones sistémicas, cólera, gripe, bronquitis, acné, malaria, enfermedades de transmisión sexual incluyendo sífilis y gonorrea, enfermedad del Legionario, enfermedad de Lyme, fiebre maculosa de las Montañas Rocosas, fiebre Q, tífus, peste bubónica, gangrena gaseosa, infecciones adquiridas en hospitales, leptospirosis, tosferina, carbunco e infecciones provocadas por los agentes responsables de linfogranuloma venéreo, conjuntivitis de inclusión o psitacosis. Las infecciones pueden ser infecciones bacterianas, fúngicas, parasitarias y virales (incluyendo las que son resistentes a otros compuestos de tetraciclina).

En una realización, la infección puede estar provocada por bacterias. En otra realización, la infección está provocada por una bacteria Gram positiva. En un aspecto específico de esta realización, la infección está provocada por una bacteria Gram positiva seleccionada de *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp., *Propionibacterium* spp., *Enterococcus* spp., *Bacillus* spp., *Corynebacterium* spp., *Nocardia* spp., *Clostridium* spp., *Actinobacteria* spp., y *Listeria* spp.

En otra realización, la infección está provocada por una bacteria Gram negativa. En un aspecto de esta realización, la infección está provocada por una proteobacteria (por ejemplo, Betaproteobacteria y Gammaproteobacteria), incluyendo *Escherichia coli*, *Salmonella*, *Shigella*, otras *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas*, *Moraxella*, *Helicobacter*, *Stenotrophomonas*, *Bdellovibrio*, bacterias de ácido acético, *Legionella* o alfa proteobacteria tal como *Wolbachia*. En otro aspecto, la infección está provocada por una bacteria Gram negativa seleccionada de cianobacterias, espiroquetas, bacterias verdes del azufre o verdes no del azufre. En un aspecto específico de esta realización, la infección está provocada por una bacteria Gram negativa seleccionada de *Enterobacteriaceae* (por ejemplo, *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae* incluyendo las que contienen lactamasas β de espectro extendido y/o carbapenomasas), *Bacteroidaceae* (por ejemplo, *Bacteroides fragilis*), *Vibrionaceae* (*Vibrio cholerae*), *Pasteurellae* (por ejemplo, *Haemophilus influenzae*), *Pseudomonadaceae* (por ejemplo, *Pseudomonas aeruginosa*), *Neisseriaceae* (por ejemplo, *Neisseria meningitidis*), *Rickettsiae*, *Moraxellaceae* (por ejemplo, *Moraxella catarrhalis*), cualquier especie de *Proteaeae*, *Acinetobacter* spp., *Helicobacter* spp., y *Campylobacter* spp.

En una realización particular, la infección está provocada por bacteria Gram negativa seleccionada del grupo que consiste en *Enterobacteriaceae* (por ejemplo, *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*), *Pseudomonas* y *Acinetobacter* spp.

En otra realización, la infección está provocada por un organismo seleccionado del grupo que consiste en *K. pneumoniae*, *Salmonella*, *E. hirae*, *A. baumannii*, *M. catarrhalis*, *H. influenzae*, *P. aeruginosa*, *E. faecium*, *E. coli*, *S. aureus* y *E. faecalis*.

5 En otra realización, la infección está provocada por un organismo seleccionado del grupo que consiste en rickettsias, clamidias, *Legionella* spp. y *Mycoplasma* spp. En otra realización, la infección está provocada por un organismo resistente a tetraciclina o cualquier miembro de primera y segunda generación de antibióticos de tetraciclina (por ejemplo, doxiciclina o minociclina).

En otra realización, la infección está provocada por un organismo resistente a meticilina.

10 En otra realización, la infección está provocada por un organismo resistente a vancomicina.

En otra realización, la infección está provocada por un organismo resistente a quinolona o fluoroquinolona.

En otra realización, la infección está provocada por un organismo resistente a tigeciclina.

15 En otra realización, la infección está provocada por un patógeno resistente a múltiples fármacos (que tiene resistencia intermedia o completa a dos o más antibióticos cualesquiera). En otra realización, la infección es una infección por *Bacillus anthracis*. “La infección por *Bacillus anthracis*” incluye cualquier estado, enfermedad o trastorno provocados o que resultan de exposición o exposición supuesta a *Bacillus anthracis* u otro miembro del grupo de bacterias de *Bacillus cereus*. En otra realización, la infección está provocada por *Bacillus anthracis* (carbunco), *Yersinia pestis* (peste), o *Francisella tularensis* (tularemia).

20 En otra realización más, la infección puede estar provocada por más de un organismo descrito anteriormente. Los ejemplos de dichas infecciones incluyen, pero sin limitación, infecciones intraabdominales (con frecuencia una mezcla de una especie Gram negativa como *E. coli* y una anaerobia como *B. fragilis*), pie diabético (diversas combinaciones de *Streptococcus*, *Serratia*, *Staphylococcus* y *Enterococcus* spp., anaerobios (S. E. Dowd, *et al.*, PLoS one 2008; 3: e3326) y enfermedad respiratoria (especialmente en pacientes que tienen infecciones crónicas como fibrosis quística, por ejemplo, *S. aureus* más *P. aeruginosa* o *H. influenza*, patógenos atípicos), heridas y abscesos (diversas bacterias gram negativas y gram positivas, notablemente MSSA/MRSA, estafilococos negativos para coagulasa, enterococos, *Acinetobacter*, *P. aeruginosa*, *E. coli*, *B. fragilis*), e infecciones del torrente sanguíneo (el 13 % fueron polimicrobianas (H. Wisplinghoff, *et al.*, Clin. Infect. Dis. 2004; 39: 311-317)).

35 En una alternativa también descrita en el presente documento, la enfermedad o el trastorno sensibles a tetraciclina no son una infección bacteriana. En otra realización, los compuestos de tetraciclina de la invención son esencialmente no antibacterianos. Por ejemplos, los compuestos no antibacterianos de la invención pueden tener valores de MIC mayores de aproximadamente 4 µg/ml (como se mide mediante ensayos conocidos en la técnica y/o el ensayo proporcionado en el Ejemplo 14). En otra realización, los compuestos de tetraciclina de la invención tienen efecto tanto antibacterianos como no antibacterianos.

40 La enfermedad o el trastorno sensibles a tetraciclina también incluyen enfermedades o trastornos asociados con estados asociados a proceso inflamatorio (IPAS). La expresión “estado asociado a proceso inflamatorio” incluye estados en los que la inflamación o factores inflamatorios (por ejemplo, metaloproteinasas de la matriz (MMP), óxido nítrico (NO), TNF, interleucinas, proteínas del plasma, sistemas de defensa celular, citocinas, metabolitos lipídicos, proteasas, radicales tóxicos, moléculas de adhesión, etc.) están implicados o están presentes en un área en cantidades aberrantes, por ejemplo, en cantidades que pueden ser ventajosas para alterar, por ejemplo, para beneficiar al sujeto. El proceso inflamatorio es la respuesta de tejido vivo al daño. La causa de inflamación puede deberse a daño físico, sustancias químicas, microorganismos, necrosis tisular, cáncer u otros agentes. La inflamación aguda es de corta duración, durando solamente unos pocos días. Si es de mayor duración sin embargo, entonces puede denominarse inflamación crónica.

50 Los IPAS incluyen trastornos inflamatorios. Los trastornos inflamatorios generalmente se caracterizan por calor, rojez, hinchazón, dolor y pérdida de función. Los ejemplos de causas de trastornos inflamatorios incluyen, pero sin limitación, infecciones microbianas (por ejemplo, infecciones bacterianas y fúngicas), agentes físicos (por ejemplo, quemaduras, radiación y traumatismo), agentes químicos, por ejemplo, toxinas y sustancias cáusticas), necrosis tisular y diversos tipos de reacciones inmunológicas.

55 Ejemplos de trastornos inflamatorios que pueden tratarse usando los compuestos de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos incluyen, pero sin limitación, osteoartritis, artritis reumatoide, infecciones agudas y crónicas (bacterianas y fúngicas, incluyendo difteria y pertusis); bronquitis aguda y crónica, sinusitis, e infecciones respiratorias superiores, incluyendo el resfriado común; gastroenteritis y colitis aguda y crónica; trastorno inflamatorio del intestino; cistitis y uretritis aguda y crónica; vasculitis; septicemia; nefritis; pancreatitis; hepatitis; lupus; trastornos inflamatorios cutáneos incluyendo, por ejemplo, eczema, dermatitis, psoriasis, pioderma gangrenosa, acné rosacea y dermatitis aguda y crónica; conjuntivitis aguda y crónica; serositis aguda y crónica (pericarditis, peritonitis, sinovitis, pleuritis y tendinitis); pericarditis urémica; colecistitis aguda y crónica; vaginitis aguda y crónica; uveítis aguda y crónica; reacciones farmacológicas; picaduras de insectos; quemaduras (térmicas, químicas y eléctricas) y quemaduras solares.

65 Los IPAS también incluyen estados asociados con metaloproteinasa de matriz (MMPAS). Los MMPAS incluyen

estados caracterizados por cantidades aberrantes de MMP o actividad de MMP. Los ejemplos de estados asociados a metaloproteinasas de matriz ("MMPAS") que pueden tratarse usando compuestos de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, incluyen, pero sin limitación, arterioesclerosis, úlcera corneal, enfisema, osteoartritis, esclerosis múltiple (Liedtke *et al.*, *Ann. Neurol* 1998, 44: 35-46; Chandler *et al.*, *J. Neuroimmunol.* 1997, 72: 155-71), osteosarcoma, osteomielitis, bronquiectasia, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedades de la piel y el ojo, periodontitis, osteoporosis, artritis reumatoide, colitis ulcerosa, trastornos inflamatorios, crecimiento e invasión tumoral (Stetler-Stevenson *et al.*, *Annu. Rev. Cell Biol.* 1993, 9: 541-73; Tryggvason *et al.*, *Biochim. Biophys. Acta* 1987, 907: 191-217; Li *et al.*, *Mol. Carcinog.* 1998, 22: 84-89)), metástasis, lesión pulmonar aguda, ictus, isquemia, diabetes, aneurismas aórticos o vasculares, heridas tisulares cutáneas, ojos secos, degradación de hueso y cartílago (Greenwald *et al.*, *Bone* 1998, 22: 33-38; Ryan *et al.*, *Curr. Op. Rheumatol.* 1996, 8: 238-247). Otros MMPAS incluyen los descritos en las Patentes de Estados Unidos N° 5.459.135; 5.321.017; 5.308.839; 5.258.371; 4.935.412; 4.704.383, 4.666.897 y documento RE 34.656.

En una realización adicional, los IPAS incluyen trastornos descritos en las Patentes de Estados Unidos N° 5.929.055; y 5.532.227.

La enfermedad o el trastorno sensibles a tetraciclina también incluyen enfermedades o trastornos asociados con estados asociados a NO. La expresión "estados asociados a NO" incluye estados que implican o están asociados con óxido nítrico (NO) o inducibles por sintasa de óxido nítrico (iNOS). El estado asociado con NO incluye estados que se caracterizan por cantidades aberrantes de NO y/o iNOS. Preferentemente, el estado asociado con NO puede tratarse administrando compuestos de tetraciclina de la invención. Los trastornos, enfermedades y estados descritos en las Patentes de Estados Unidos N° 6.231.894; 6.015.804; 5.919.774; y 5.789.395 también se incluyen como estados asociados con NO.

Ejemplos de enfermedades o trastornos asociados con estados asociados con NO que pueden tratarse usando los compuestos de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos incluyen, pero sin limitación, malaria, senescencia, diabetes, ictus vascular, trastornos neurodegenerativos (enfermedad de Alzheimer y enfermedad de Huntington), enfermedad cardíaca (lesión asociada con reperfusión después de infarto), diabetes juvenil, trastornos inflamatorios, osteoartritis, artritis reumatoide, infecciones agudas, recurrentes y crónicas (bacterianas, virales y fúngicas); bronquitis aguda y crónica, sinusitis e infecciones respiratorias, incluyendo el resfriado común; gastroenteritis y colitis aguda y crónica; cistitis y uretritis aguda y crónica, dermatitis aguda y crónica; conjuntivitis aguda y crónica; serositis aguda y crónica (pericarditis, peritonitis, sinovitis, pleuritis y tendinitis); pericarditis urémica; coleocistitis aguda y crónica; fibrosis quística, vaginitis aguda y crónica; uveítis aguda y crónica; reacciones farmacológicas; picaduras de insectos; quemaduras (térmicas, químicas y eléctricas); y quemaduras solares.

En una alternativa, también descrita en el presente documento, la enfermedad o el trastorno sensibles a tetraciclina es cáncer. Los ejemplos de cánceres que pueden tratarse usando los compuestos de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos incluyen todos los tumores sólidos, es decir, carcinomas, por ejemplo, adenocarcinomas, y sarcomas. Los adenocarcinomas son carcinomas derivados de tejido glandular o en los que las células tumorales forman estructuras glandulares reconocibles. Los sarcomas incluyen en general tumores cuyas células están incluidas en una sustancia fibrilar u homogénea como tejido conectivo embrionario. Los ejemplos de carcinomas que pueden tratarse usando los métodos de la invención incluyen, pero sin limitación, carcinomas de la próstata, mama, ovario, testículo, pulmón, colon y mama. Los métodos en los que los compuestos de la invención se usan no están limitados al tratamiento de estos tipos tumorales, sino que se extienden a cualquier tumor sólido derivado de cualquier sistema orgánico. Los ejemplos de cánceres tratables incluyen, pero sin limitación, cáncer de colon, cáncer de vejiga, cáncer de mama, melanoma, carcinoma ovárico, carcinoma de próstata, cáncer de pulmón y también otros diversos cánceres. Los métodos en los que se usa el compuesto de la invención también provoca la inhibición de crecimiento canceroso en adenocarcinomas, tales como, por ejemplo, los de la próstata, mama, riñón, ovario, testículo y colon. En una alternativa, los cánceres tratados por métodos de la invención incluyen los descritos en las Patentes de Estados Unidos N° 6.100.248; 5.843.925; 5.837.696; o 5.668.122.

Como alternativa, los compuestos de tetraciclina pueden ser útiles para prevenir o reducir la probabilidad de reaparición de cáncer, por ejemplo, para tratar cáncer residual después de resección quirúrgica o radioterapia. Los compuestos de tetraciclina útiles de acuerdo con la invención son especialmente ventajosos por que son sustancialmente no tóxicos en comparación con otros tratamientos de cáncer.

En una alternativa también descrita en el presente documento, los compuestos de la invención se administran en combinación con terapia de cáncer convencional, tal como, pero sin limitación, quimioterapia.

Ejemplos de estados sensibles a tetraciclina que pueden tratarse usando los compuestos de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos incluyen trastornos neurológicos que incluyen trastornos tanto neuropsiquiátricos como neurodegenerativos, pero sin limitación, tales como enfermedad de Alzheimer, demencias relacionadas con enfermedad de Alzheimer (tales como enfermedad de Pick), enfermedad de Parkinson y otras de cuerpos de Lewy difusos, demencia senil, enfermedad de Huntington, síndrome de Gilles de la Tourette, esclerosis múltiple, esclerosis lateral amiotrófica (ALS), parálisis supranuclear progresiva, epilepsia y enfermedad de

- Creutzfeldt-Jakob; trastornos de la función autónoma tales como hipertensión y trastornos del sueño, y trastornos neuropsiquiátricos, tales como depresión, esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo, psicosis de Korsakoff, manía, trastornos de ansiedad o trastornos fóbicos; trastornos del aprendizaje o la memoria, por ejemplo, amnesia o pérdida de memoria relacionada con la edad, trastornos del déficit de atención, trastorno distímico, trastorno depresivo mayor, manía, trastorno obsesivo-compulsivo, trastornos del uso de sustancias psicoactivas, ansiedad, fobias, trastornos del pánico, así como trastorno afectivo bipolar, por ejemplo, trastorno afectivo (ánimico) bipolar grave (BP-1), trastornos neurológicos afectivos bipolares, por ejemplo, migraña y obesidad.
- Los trastornos neurológicos adicionales incluyen, por ejemplo, los enumerados en el manual de Diagnóstico y Estadístico de Trastornos Mentales de la Asociación Psiquiátrica Americana (DSM).
- En otra alternativa también descrita en el presente documento, la enfermedad o el trastorno sensibles a tetraciclina es diabetes. La diabetes que puede tratarse usando los compuestos de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos incluye, pero sin limitación, diabetes juvenil, diabetes mellitus, diabetes de tipo I, o diabetes de tipo II. En una realización adicional, la glicosilación de proteínas no se ve afectada por la administración de los compuestos de tetraciclina de la invención. En otra realización, el compuesto de tetraciclina de la invención se administra en combinación con terapias diabéticas convencionales, tales como, pero sin limitación, terapia de insulina.
- En otra alternativa, la enfermedad o el trastorno sensibles a tetraciclina es un trastorno de masa ósea. Los trastornos de masa ósea que pueden tratarse usando los compuestos de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos incluyen trastornos en los que los huesos de un sujeto tienen trastornos y estados en los que la formación, reparación o remodelación de hueso es ventajosa. Por ejemplo, los trastornos de masa ósea incluyen osteoporosis (por ejemplo, una reducción de la fuerza y densidad ósea), fracturas óseas, formación de huesos asociada con procedimientos quirúrgicos (por ejemplo, reconstrucción facial), osteogénesis imperfecta (enfermedad de huesos frágiles), hipofosfatasa, enfermedad de Paget, displasia fibrosa, osteopetrosis, enfermedad ósea de mieloma, y el agotamiento de calcio en hueso, como el que se relaciona con hiperparatiroidismo primario. Los trastornos de masa ósea incluyen todos los estados en los que la formación, reparación o remodelación del hueso es ventajosa para el sujeto así como todos los otros trastornos asociados con los huesos o sistema esquelético de un sujeto que puede tratarse con los compuestos de tetraciclina de la invención. En una alternativa adicional, los trastornos de masa ósea incluyen los descritos en las Patentes de Estados Unidos Nº 5.459.735; 5.231.017; 5.998.390; 5.770.588; RE 34.656; 5.308.839; 4.925.833; 3.304.227; y 4.666.897.
- En otra alternativa también descrita en el presente documento, la enfermedad o el trastorno sensibles a tetraciclina es lesión pulmonar aguda. Las lesiones pulmonares agudas que pueden tratarse usando los compuestos de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos incluyen síndrome de dificultad respiratoria del adulto (SDRA), síndrome post bombeo (PPS) y traumatismo. El traumatismo incluye cualquier lesión a tejido vivo causada por un agente o acontecimiento extrínseco. Los ejemplos de traumatismo incluyen, pero sin limitación, lesiones por aplastamiento, contacto con una superficie dura o corte u otro daño a los pulmones.
- La enfermedad o el trastorno sensibles a tetraciclina de la invención también incluyen trastornos pulmonares crónicos. Los ejemplos de trastornos pulmonares crónicos que pueden tratarse usando los compuestos de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos incluyen, pero sin limitación, asma, fibrosis quística, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y enfisema. En una realización alternativa, los trastornos pulmonares agudos y/o crónicos que pueden tratarse usando los compuestos de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos incluye los descritos en las Patentes de Estados Unidos Nº 5.977.091; 6.043.231; 5.523.297; y 5.773.430.
- En otra alternativa más, la enfermedad o el trastorno sensibles a tetraciclina es isquemia, ictus o ictus isquémico.
- En una alternativa adicional, los compuestos de tetraciclina de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos pueden usarse para tratar dichos trastornos como se han descrito anteriormente y en las Patentes de Estados Unidos Nº 6.231.894; 5.773.430; 5.919.775 y 5.789.395.
- En otra alternativa, la enfermedad o el trastorno sensibles a tetraciclina es una herida cutánea. La invención también proporciona un compuesto para su uso en un método para mejorar la respuesta de curación del tejido epitelizado (por ejemplo, piel, mucosa) a lesión traumática aguda (por ejemplo, corte, quemadura, rozadura, etc.). El método incluye usar un compuesto de tetraciclina de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para mejorar la capacidad del tejido epitelizado para curar heridas agudas. El método puede aumentar la tasa de acumulación de colágeno del tejido en curación. El método también puede reducir la actividad proteolítica en el tejido epitelizado reduciendo la actividad colagenolítica y/o gelatinolítica de las MMP. En una realización alternativa, el compuesto de tetraciclina de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administra a la superficie de la piel (por ejemplo, por vía tópica). En una alternativa adicional, el compuesto de tetraciclina de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se usa para tratar una herida cutánea, y otros trastornos tales como los descritos en, por ejemplo, las Patentes de Estados Unidos Nº 5.827.840; 4.704.383; 4.935.412; 5.258.371; 5.308.839; 5.459.135; 5.532.227; y 6.015.804.

5 En otra alternativa más, la enfermedad o el trastorno sensibles a tetraciclina es un aneurisma aórtico vascular en tejido vascular de un sujeto (por ejemplo, un sujeto que tiene o está en riesgo de tener un aneurisma aórtico o vascular, etc.). El compuesto de tetraciclina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede ser eficaz para reducir el tamaño del aneurisma vascular o puede administrarse a un sujeto antes de la aparición del aneurisma vascular de modo que se evite el aneurisma. En una alternativa, el tejido vascular es una arteria, por ejemplo, la aorta, por ejemplo la aorta abdominal. En una realización adicional, los compuestos de tetraciclina de la invención se usan para tratar trastornos descritos en las Patentes de Estados Unidos N° 6.043.225 y 5.834.449.

10 Los compuestos de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos pueden usarse solos o en combinación con uno o más agentes terapéuticos en los métodos de la invención desvelados en el presente documento.

15 La frase “en combinación con” otro agente terapéutico o tratamiento incluye coadministración del compuesto de tetraciclina y con el otro agente o tratamiento terapéutico como una forma de dosificación de combinación individual o como múltiples formas de dosificación separadas, administración del compuesto de tetraciclina en primer lugar, seguido del otro agente o tratamiento terapéutico y administración del otro agente o tratamiento terapéutico en primer lugar, seguido del compuesto de tetraciclina.

20 El otro agente terapéutico puede ser cualquier agente que se conozca en la técnica para tratar, prevenir o reducir los síntomas de una enfermedad o un trastorno sensibles a tetraciclina. La elección del agente o los agentes terapéuticos adicionales se basa en la enfermedad o el trastorno sensibles a tetraciclina particulares que se trate. Dicha elección está dentro del conocimiento de un médico tratante. Además, el otro agente terapéutico puede ser cualquier agente beneficioso para el paciente cuando se administre en combinación con la administración de un compuesto de tetraciclina.

30 Como se usa en el presente documento, el término “sujeto” significa un mamífero que necesite tratamiento o prevención, por ejemplo, animales de compañía (por ejemplo, perros, gatos y similares), animales de granja (por ejemplo, vacas, cerdos, caballos, ovejas, cabras y similares) y animales de laboratorio (por ejemplo, ratas, ratones, cobayas y similares). Normalmente, el sujeto es un ser humano que necesite el tratamiento especificado.

35 Como se usa en el presente documento, el término “tratar” o “tratamiento” se refiere a obtener el efecto farmacológico y/o fisiológico deseado. El efecto puede incluir conseguir, parcial o sustancialmente, uno o más de los siguientes resultados: reducir parcial o totalmente el alcance de la enfermedad, trastorno o síndrome; aliviar o mejorar un síntoma clínico o indicador asociado con el trastorno; retardar, inhibir o reducir la probabilidad de la progresión de la enfermedad, trastorno o síndrome.

40 Como se usa en el presente documento, “prevenir” o “prevención” se refiere a reducir la probabilidad de la aparición o desarrollo de enfermedad, trastorno o síndrome.

45 “Cantidad eficaz” significa la cantidad de agente de compuesto activo que induce la respuesta biológica deseada en un sujeto. En una realización, la cantidad eficaz de un compuesto de la invención es de aproximadamente 0,01 mg/kg/día a aproximadamente 1000 mg/kg/día, de aproximadamente 0,1 mg/kg/día a aproximadamente 100 mg/kg/día, o de aproximadamente 0,5 mg/kg/día a aproximadamente 50 mg/kg/día.

La invención incluye además el procedimiento para realizar la composición que comprende mezclar uno o más de los presentes compuestos y un vehículo farmacéuticamente aceptable opcional; e incluye las composiciones que resultan de dicho procedimiento, incluyendo dicho procedimiento técnicas farmacéuticas convencionales.

50 Las composiciones de la invención incluyen formulaciones oculares, orales, nasales, transdérmicas, tópicas con o sin oclusión, intravenosas (tanto de embolada como de infusión), inhalables y de inyección (por vía intraperitoneal, por vía subcutánea, por vía intramuscular, por vía intratumoral o por vía parenteral). La composición puede estar en una unidad de dosificación tal como un comprimido, píldora, cápsula, polvo, gránulo, liposoma, resina de intercambio iónico, solución ocular estéril o dispositivo de suministro ocular (tal como una lente de contacto y similares que faciliten la liberación inmediata, liberación temporalizada o liberación prolongada), solución o suspensión parenteral, aerosol medido o pulverización líquida, gota, ampolla, dispositivo autoinyector o supositorio; para administración por vía ocular, vía oral, vía intranasal, vía sublingual, vía parenteral o vía rectal, o por inhalación o insuflación.

60 Las composiciones de la invención adecuadas para administración oral incluyen formas sólidas tales como píldoras, comprimidos encapsulados, cápsulas (incluyendo cada uno formulaciones de liberación inmediata, liberación temporalizada y liberación prolongada), gránulos y polvos; y formas líquidas tales como soluciones, jarabes, elixires, emulsiones y suspensiones. Las formas útiles para administración ocular incluyen soluciones estériles o dispositivos de suministro ocular. Las formas útiles para administración parenteral incluyen soluciones, emulsiones y suspensiones estériles.

65 Las composiciones de la invención pueden administrarse en una forma adecuada para administración una vez a la

semana o una vez al mes. Por ejemplo, una sal insoluble del compuesto activo puede adaptarse para proporcionar una preparación de depósito para inyección intramuscular (por ejemplo, una sal de decanoato) o para proporcionar una solución para administración oftálmica.

- 5 La forma de dosificación que contiene la composición de la invención contiene una cantidad eficaz del principio activo necesaria para proporcionar un efecto terapéutico. La composición puede contener de aproximadamente 5.000 mg a aproximadamente 0,5 mg (preferentemente de aproximadamente 1.000 mg a aproximadamente 0,5 mg) de un compuesto de la invención o forma de sal del mismo y puede constituirse en cualquier forma adecuada para el modo seleccionado de administración. La composición puede administrarse de aproximadamente 1 a
10 aproximadamente 5 veces al día. Puede emplearse administración diaria de dosificación posperiódica.

Para la administración oral, la composición está preferentemente en forma de un comprimido o cápsula que contiene, por ejemplo, de 500 a 0,5 miligramos del compuesto activo. Las dosificaciones variarán dependiendo de factores asociados con el paciente particular que se trate (por ejemplo, edad, peso, dieta y momento de
15 administración), la gravedad de la afección que se trate, el compuesto que se emplee, el modo de administración y la fuerza de la propagación.

La composición oral se formula preferentemente como una composición homogénea, en la que el principio activo se dispersa de forma homogénea por toda la mezcla, que puede subdividirse fácilmente en unidades de dosificación que contienen cantidades iguales de un compuesto de la invención. Preferentemente, las composiciones se preparan mezclando un compuesto de la invención (o sal farmacéuticamente aceptable del mismo) con uno o más
20 vehículos farmacéuticos opcionalmente presentes (tales como un almidón, azúcar, diluyente, agente granulante, lubricante, emoliente, agente aglutinante y agente disgregante), uno o más excipientes farmacéuticos inertes opcionalmente presentes (tales como agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes saporíferos, conservantes, agentes colorantes y jarabe), uno o más ingredientes de formación de comprimidos convencionales opcionalmente presentes (tales como almidón de maíz, lactosa, sacarosa, sorbitol, talco, ácido esteárico, estearato de magnesio, fosfato dicálcico y cualquiera de diversas gomas) y un diluyente opcional (tal como agua).
25

Los agentes aglutinantes incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales (por ejemplo, glucosa y beta lactosa), edulcorantes de maíz y gomas naturales y sintéticas (por ejemplo, goma arábiga y tragacanto). Los agentes disgregantes incluyen almidón, metilcelulosa, agar y bentonita.
30

Los comprimidos y cápsulas representan una forma unitaria de dosificación oral ventajosa. Los comprimidos pueden estar recubiertos de azúcares o recubiertos de película usando técnicas convencionales. Los comprimidos también pueden estar recubiertos o componerse de otro modo para proporcionar un efecto terapéutico de liberación controlada, prolongado. La forma de dosificación puede comprender un componente de dosificación interior y uno de dosificación exterior, en el que el componente exterior está en forma de una envoltura sobre el componente interior. Los dos componentes pueden separarse adicionalmente por una capa que resiste la desintegración en el estómago (tal como una capa entérica) y permite que el componente interior pase intacto al duodeno o una capa que retarde o
35 prolongue la liberación. Puede usarse diversos materiales de estratificación o recubrimiento entéricos o no entéricos (tales como ácidos poliméricos, goma laca, alcohol acetílico y acetato de celulosa o combinaciones de los mismos).
40

Los compuestos de la invención también pueden administrarse mediante una composición de liberación lenta; en la que la composición incluye un compuesto de la invención y un vehículo de liberación lenta biodegradable (por ejemplo, un vehículo polimérico) o un vehículo de liberación lenta no biodegradable farmacéuticamente aceptable (por ejemplo, un vehículo de intercambio iónico).
45

Se conocen bien en la técnica vehículos de liberación lenta biodegradables y no biodegradables. Los vehículos biodegradables se usan para formar partículas o matrices que conservan un agente o agentes activos y que se degradan/se disuelven lentamente en un ambiente adecuado (por ejemplo, acuoso, ácido, básico y similares) para liberar el agente. Dichas partículas se degradan/disuelven en los fluidos corporales para liberar el compuesto o los compuestos activos en las mismas. Las partículas son preferentemente nanopartículas o nanoemulsiones (por ejemplo, en el intervalo de aproximadamente 1 a 500 nm de diámetro, preferentemente de aproximadamente 50-200 nm de diámetro, y más preferentemente aproximadamente 100 nm de diámetro). En un procedimiento para preparar una composición de liberación lenta, en primer lugar se disuelve o dispersa un vehículo de liberación lenta y un compuesto de la invención en un disolvente orgánico. La mezcla resultante se añade a una solución acuosa que contiene un agente o agentes tensioactivos opcionales para producir una emulsión. El disolvente orgánico se evapora después de la emulsión para proporcionar una suspensión coloidal de partículas que contienen el vehículo de liberación lenta y el compuesto de la invención.
50
55
60

El compuesto desvelado en el presente documento puede incorporarse para administración por vía oral o mediante inyección en una forma líquida tal como soluciones acuosas, jarabes de sabores adecuados, suspensiones acuosas u oleosas, emulsiones con sabores con aceites comestibles tales como aceite de semilla de algodón, aceite de sésamo, aceite de coco o aceite de cacahuete y similares, o en elixires o vehículos farmacéuticos similares. Los agentes de dispersión o suspensión adecuados para suspensiones acuosas, incluyen gomas naturales y sintéticas tales como goma de tragacanto, goma arábiga, alginato, dextrano, carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa,
65

polivinilpirrolidona y gelatina. Las formas líquidas en agentes de suspensión o dispersión de sabores adecuados también pueden incluir gomas naturales y sintéticas. Para administración parenteral, se desean suspensiones y soluciones estériles. Se emplean preparaciones isotónicas, que generalmente contienen conservantes adecuados, cuando se desee administración intravenosa.

5 Los compuestos pueden administrarse por vía parenteral mediante inyección. Una formulación parenteral puede consistir en el principio activo disuelto o mezclado con un vehículo líquido inerte apropiado. Los vehículos líquidos aceptables habitualmente comprenden disolventes acuosos y otros ingredientes opcionales para ayudar a la solubilidad o conservación. Dichos disolventes acuosos incluyen agua estéril, solución de Ringer, o una solución salina acuosa isotónica. Otros ingredientes opcionales incluyen aceites vegetales (tales como aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón y aceite de sésamo), y disolventes orgánicos (tales como solquetal, glicerol y formilo).
10 Puede emplearse un aceite no volátil estéril como un disolvente o agente de suspensión. La formulación parenteral se prepara disolviendo o suspendiendo el principio activo en el vehículo líquido por el que la unidad de dosificación final contiene de 0,005 a 10 % en peso del principio activo. Otros aditivos incluyen conservantes, isotonzadores, solubilizantes, estabilizantes y agentes analgésicos. También pueden prepararse suspensiones inyectables, en cuyo caso pueden emplearse vehículos líquidos apropiados como agentes de suspensión y similares.

Los compuestos de la invención pueden administrarse por vía intranasal usando un vehículo intranasal adecuado.

20 En otra realización, los compuestos de la presente invención pueden administrarse directamente a los pulmones por inhalación.

Los compuestos de la invención también pueden administrarse por vía tópica o potenciarse usando un vehículo transdérmico tópico o un parche transdérmico.

25 Para administración ocular, la composición está presentemente en forma de una composición oftálmica. Las composiciones oftálmicas se formulan preferentemente como formulaciones de colirios y se cargan en recipientes apropiados para facilitar la administración al ojo, por ejemplo un cuentagotas equipado con una pipeta adecuada. Preferentemente, las composiciones son estériles y basadas en agua, usando agua purificada. Además del compuesto de la invención, una composición oftálmica puede contener uno o más de: a) un tensioactivo tal como un éster de ácido graso de polioxietileno; b) un agente espesante tal como celulosa, derivados de celulosa, polímeros de carboxivinilo, polímeros de polivinilo y polivinilpirrolidonas, normalmente a una concentración en el intervalo de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 5,0 % (p/vol); c) (como una alternativa a o además de almacenar la composición en un recipiente que contiene nitrógeno y opcionalmente incluyendo un absorbente de oxígeno libre tal como Fe), un antioxidante tal como hidroxianisol butilado, ácido ascórbico, tiosulfato sódico o hidroxitolueno butilado a una concentración de aproximadamente 0,00005 a aproximadamente 0,1 % (p/vol); d) etanol a una concentración de aproximadamente 0,01 a 0,5 % (p/vol); y e) otros excipientes tales como un agente isotónico, tampón, conservante y/o agente controlador de pH. El pH de la composición oftálmica está idealmente dentro del intervalo de 4 a 8.

40 En ciertas realizaciones, la composición de la invención incluye uno o más agentes adicionales. El otro agente terapéutico puede ser cualquier agente que sea capaz de tratar, prevenir o reducir los síntomas de una enfermedad o un trastorno sensibles a tetraciclina. Como alternativa, el otro agente terapéutico puede ser cualquier agente beneficioso para un paciente cuando se administra en combinación con el compuesto de tetraciclina en la presente invención.

Ejemplos

Las siguientes abreviaturas y términos tienen los significados indicados:

50

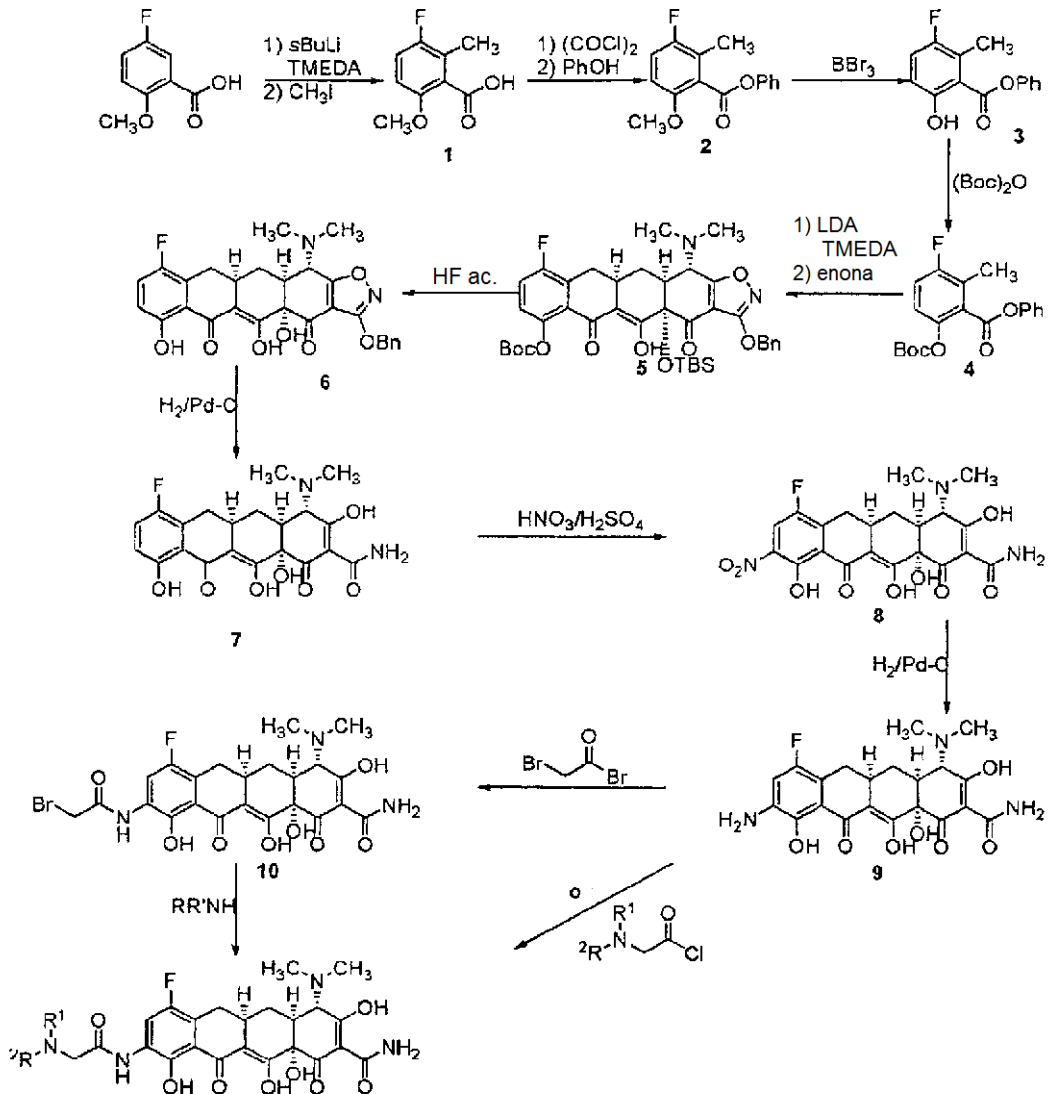
Abreviatura/Término	Significado
Ac	acetilo
AIBN	2,2'-azobis(2-metilpropionitrilo)
ac.	acuoso
Bn	bencilo
salmuera	cloruro sódico acuoso saturado
Boc	terc-butoxi carbonilo o t-butoxi carbonilo
(Boc) ₂ O	dicarbonato de di-terc-butilo
BBr ₃	tribromuro de boro
Bu	butilo
Cbz	benciloxicarbonilo
CH ₂ Cl ₂	cloruro de metileno
CH ₃ CN o ReCN	acetonitrilo
Cy	triciclohexilfosfina
dba	dibencilidenoacetona

DIBAL-H	hidruro de diisobutilaluminio
DIEA	<i>N,N</i> -diisopropiletilamina
DMAP	4-(dimetilamino)piridina
DME	1,2-dimetoxietano
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
DMPU	1,3-dimetil-3,4-5,6-tetrahidro-2(1 H)-pirimidona
DMSO	dimetilsulfóxido
EDC	<i>N</i> -(3-dimetilaminopropil)- <i>N'</i> -etilcarbodiimida
IEN	ionización por electronebulización
equiv.	equivalente
Et	etilo
Et ₂ O	éter etílico
EtOAc	acetato de etilo
h	hora
HCl	ácido clorhídrico
KHPO ₄	hidrogenofosfato potásico
HPLC	cromatografía líquida de alto rendimiento
HOBt	1-hidroxibenzotriazol
i	iso
IBX	ácido 2-yodoxibenzoico
LDA	diisopropilamida de litio
LHMDS	bis(trimetilsilil)amida de litio
LTMP	2,2,6,6-tetrametilpiperiduro de litio
Me	metilo
MeOH	metanol
MeI	yoduro de metilo
min	minuto
Ms	metanosulfonilo
EM	espectro de masas
MTBE	metil <i>terc</i> -butil éter
PM	peso molecular
NaHCO ₃	bicarbonato sódico
NaOH	hidróxido sódico
Na ₂ SO ₄	sulfato sódico
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimida
NCS	<i>N</i> -clorosuccinimida
RMN	espectrometría de resonancia magnética nuclear
Ph	fenilo
Pr	propilo
s	secundario
t	terciario
RP	fase inversa
TMEDA	tetrametiletildiamina
TBS	<i>terc</i> -butildimetilsililo
TEA	triethylamina
Tf	trifluorometanonesulfonilo
TFA	ácido trifluoroacético
TFAA	anhídrido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
TLC	cromatografía de capa fina
Ts	<i>para</i> -toluenosulfonilo
TsOH	ácido <i>para</i> -toluenosulfónico
Xantphos	4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno

Ejemplo 1. Síntesis de los Compuestos de Fórmula Estructural (I).

Los compuestos de la invención y ejemplos de referencia, pueden prepararse de acuerdo con el esquema de síntesis que se muestra en el Esquema 1.

5

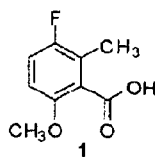


Esquema 1

En los siguientes ejemplos, se proporcionan condiciones específicas para las reacciones representadas en el Esquema 1.

5

Compuesto de Preparación 1



- 5 A una solución en THF de ácido 5-fluoro-2-metoxibenzoico (500 mg, 2,94 mmol, Aldrich 523097) enfriada a -78 °C se le añadió una solución en THF de *S*-BuLi (4,60 ml, 1,40 M, 6,44 mmol, 2,2 equiv.) and TMEDA (0,97 ml, 6,47 mmol, 2,2 equiv.). La reacción se agitó a -78 °C durante 2 h. Se añadió gota a gota MeI (1,10 ml, 17,64 mmol, 6,0 equiv.) a la mezcla de reacción. La reacción se dejó calentar a 25 °C durante 1 h y se agitó a 25 °C durante 1 h. Se añadió NaOH (6 N, 20 ml). La mezcla resultante se extrajo con *t*-butilmetil éter (20 ml x 2). La fase acuosa se acidificó con HCl (6 N) a pH 1 y se extrajo con EtOAc (20 ml x 4). Los extractos de EtOAc combinados se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron para dar 510 mg de producto en bruto 1; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,06 (dd, *J* = 9,8, 8,5 Hz, 1 H), 6,75 (dd, *J* = 9,8, 3,7 Hz, 1 H), 3,86 (s, 3 H), 2,34 (d, *J* = 2,4 Hz, 3 H); EM (IEN) *m/z* 185,12 (M+H).

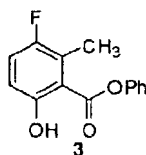
Compuesto de Preparación 2

15



- Se añadió cloruro de oxalilo (0,95 ml, 11,10 mmol, 5,5 equiv.) una solución en CH₂Cl₂ (15 ml, anhidro) de **1** (510 mg, 2,00 mmol). Se añadió DMF (0,1 ml) a la mezcla resultante. La reacción se agitó a 25 °C durante 1 h y se concentró. El sólido resultante se redisolvió en 15 ml de CH₂Cl₂ anhidro. Se añadieron fenol (520 mg, 5,50 mmol, 2,8 equiv.), DMAP (670 mg, 5,6 mmol, 2,8 equiv.) y trietilamina (1,90 ml, 13,90 mmol, 7,0 equiv.) a la mezcla de reacción. La reacción se agitó a 25 °C durante 12 h y se concentró. Se añadieron EtOAc y H₂O al residuo. La capa orgánica se lavó con NaOH (1 N), H₂O y salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró. La cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (40:1 de hexanos/EtOAc) produjo 400 mg del compuesto **2** (52 % en 2 etapas): RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,47-7,41 (m, 2 H), 7,31-7,24 (m, 3 H), 7,08 (dd, *J* = 9,2, 9,2 Hz, 1 H), 6,77 (dd, *J* = 9,2, 3,7 Hz, 1 H), 3,88 (s, 3 H), 2,36 (d, *J* = 2,3 Hz, 3 H); EM (IEN) *m/z* 262,12 (M+H).

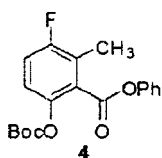
Compuesto de Preparación 3



- 30 Se añadió BBr₃ (1,85 ml, 1 M, 1,85 mmol, 1,2 equiv.) a una solución en CH₂Cl₂ (8 ml) de **2** (400 mg, 1,54 mmol) a -78 °C. La reacción se agitó de -78 °C a 25 °C durante 1,5 h, se detuvo con NaHCO₃ saturado y se concentró. Se añadieron EtOAc y H₂O a la mezcla de reacción. La fase acuosa se extrajo con EtOAc. Los extractos de EtOAc combinados se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron para producir 360 mg de **3** en bruto. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 10,66 (s, 1 H), 7,50-7,44 (m, 2 H), 7,36-7,31 (m, 1 H), 7,26-7,18 (m, 3 H), 6,86 (dd, *J* = 9,3, 4,9 Hz, 1 H), 2,60 (d, *J* = 2,4 Hz, 3 H); EM (IEN) *m/z* 245,11 (M-H).

Compuesto de Preparación 4

40

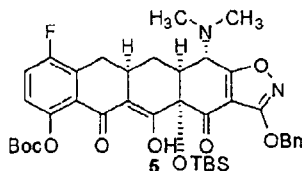


- Se añadieron Boc₂O (350 mg, 1,60 mmol, 1,1 equiv.) y DMAP (20 mg, 0,16 mmol, 0,1 equiv.) a una solución en CH₂Cl₂ de **3** en bruto (360 mg). La reacción se agitó a 25 °C durante 1,5 h y se concentró. La cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (35:1 de hexanos/EtOAc) produjo 400 mg del compuesto **4** (94 % en 2 etapas): RMN

^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,46-7,41 (m, 2 H), 7,31-7,23 (m, 3 H) 7,18 (dd, $J = 8,8, 8,7$ Hz, 1 H), 7,10 (dd, $J = 8,8, 4,4$ Hz, 1 H), 2,41 (d, $J = 2,3$ Hz, 3 H), 1,44 (s, 9 H); EM (IEN) m/z 345,18 (M-H).

Compuesto de Preparación 5

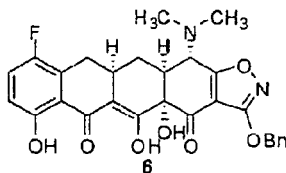
5



Una solución en THF (6 ml) de **4** (487 mg, 1,40 mmol, 2,0 equiv.) se añadió a una solución en THF (5 ml) de LDA (6,30 ml, 10 % en peso, 4,20 mmol, 6,0 equiv.) y TMEDA (1,70 ml, 11,20 mmol, 16,0 equiv.) a -78 °C. La reacción se agitó a -78 °C durante 5 min. Una solución en THF de enona (339 mg, 0,70 mmol, 1,0 equiv.) se añadió gota a gota a la mezcla de reacción. La reacción se agitó de -78 °C a 25 °C durante 1 h, se detuvo con NH_4Cl saturado y se extrajo con EtOAc. Los extractos de EtOAc combinados se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron para producir el producto en bruto. La purificación por HPLC preparativa de fase inversa en un sistema Waters Autopurification usando una columna OBD Prep C18 de Sunfire [5 μm , 19 x 50 mm; caudal, 20 ml/min; Disolvente A: H_2O con HCO_2H al 0,1 %; Disolvente B: CH_3CN con HCO_2H al 0,1 %; volumen de inyección: 4,0 ml (CH_3CN); gradiente: B al 80 \rightarrow 100 % durante 15 min; recogida de fracción dirigida a masas]. Las fracciones con el PM deseado, eluyendo a 6,3-8,0 min, se recogieron y se concentraron en un evaporador rotatorio a ta para retirar la mayoría del acetonitrilo. La solución, en su mayoría acuosa, resultante se extrajo con EtOAc. Los extractos de EtOAc combinados se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron para dar 185 mg de **5** puro (35 %): RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 15,67 (s, 1 H), 7,51-7,46 (m, 2 H), 7,39-7,29 (m, 3 H), 7,21 (dd, $J = 8,9, 8,9$ Hz, 1 H), 7,03 (dd, $J = 8,9, 4,0$ Hz, 1 H), 5,34 (s, 2 H), 3,93 (d, $J = 10,4$ Hz, 1 H), 3,30-3,21 (m, 1 H), 3,10-3,00 (m, 1 H), 2,57-2,41 (m, 3 H), 2,48 (s, 6 H), 2,17-2,12 (m, 1 H), 1,53 (s, 9 H), 0,82 (s, 9 H), 0,26 (s, 3 H), 0,12 (s, 3 H); EM (IEN) m/z 735,45 (M+H).

25

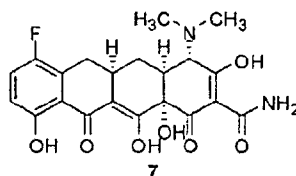
Compuesto de Preparación 6



Se añadieron HF acuoso (3 ml, 48 %) y TFA (4 μl) a una solución en CH_3CN (7 ml) de **5** (210 mg, 0,29 mmol) en un tubo de polipropileno a 25 °C. La reacción se agitó a 25 °C durante 1,8 h. La mezcla resultante se vertió en una solución acuosa de K_2HPO_4 (21 g, se disolvió en 150 ml de agua). La mezcla se extrajo con EtOAc. Los extractos de EtOAc combinados se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron para producir 180 mg de **6** en bruto: RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 14,64 (s, 1 H), 11,47 (s, 1 H), 7,49-7,45 (m, 2 H), 7,39-7,32 (m, 3 H), 7,14 (dd, $J = 9,2, 8,8$ Hz, 1 H), 6,77 (dd, $J = 9,2, 4,3$ Hz, 1 H), 5,36 (s, 2 H), 3,68 (d, $J = 3,7$ Hz, 1 H), 3,09 (dd, $J = 15,6, 4,6$ Hz, 1 H), 3,02-2,92 (m, 1 H), 2,84-2,79 (m, 1 H), 2,49 (s, 6 H), 2,34-2,22 (m, 1 H), 2,09-2,02 (m, 1 H), 1,55-1,44 (m, 1 H); EM (IEN) m/z 521,30 (M+H).

35

Compuesto de Preparación 7



40

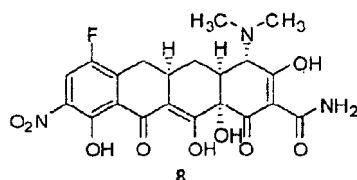
Se añadió paladio sobre carbono (35 mg, 10 % en peso) a una solución en MeOH/dioxano (4 ml/4 ml) de **6** en bruto (180 mg). La reacción se purgó con hidrógeno y se agitó en una atmósfera de H_2 (globo) a 25 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho corto de Celite. El filtrado se concentró para producir el producto en bruto. La purificación por HPLC preparativa de fase inversa en un sistema Waters Autopurification usando una columna 10 μm RP-1 100A de Phenomenex Polymerx [10 μm , 150 x 21,20 mm; caudal, 20 ml/min; Disolvente A: HCl 0,05 N/agua; Disolvente B: CH_3CN ; volumen de inyección: 4,0 ml (HCl 0,05 N/agua); gradiente: B al 0 \rightarrow 100 % durante 15 min; recogida de fracción dirigida a masas]. Las fracciones con el PM deseado, eluyendo a 6,4-8,2 min,

45

se recogieron y se deshidrataron por congelación para producir 51 mg del compuesto **7** (41 % en 2 etapas): RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,26 (dd, *J* = 9,2, 9,2 Hz, 1 H), 6,80 (dd, *J* = 9,2, 4,3 Hz, 1 H), 4,09 (s a, 1 H), 3,14 (dd, *J* = 15,0, 4,6 Hz, 1 H), 3,04 (s, 3 H), 2,96 (s, 3 H), 3,09-2,91 (m, 2 H), 2,31-2,18 (m, 2 H), 1,68-1,56 (m, 1 H); EM (IEN) *m/z* 433,28 (M+H).

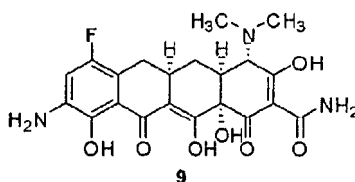
5

Compuesto de Preparación **8**



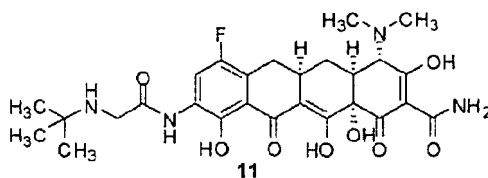
- 10 Una mezcla de HNO₃ (8,5 µl, 69 %) y H₂SO₄ (0,5 ml) se añadió a una solución en H₂SO₄ (1 ml) de **7** (51 mg, 0,12 mmol) a 0 °C. La reacción se agitó a 0 °C durante 30 min. La mezcla resultante se añadió gota a gota a éter dietílico en agitación vigorosa (60 ml). La suspensión se filtró a través de un pequeño lecho de Celite y se lavó varias veces con más cantidad de éter dietílico. Después, el lecho de Celite se eluyó con MeOH hasta que el eluyente se volvió incoloro. El eluyente de MeOH de color amarillo se recogió y se concentró a presión reducida para proporcionar **8** en
- 15 bruto: RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,03 (d, *J* = 8,5 Hz, 1 H), 4,09 (s a, 1 H), 3,50-2,97 (m, 3 H), 3,04 (s, 3 H), 2,96 (s, 3 H), 2,46-2,36 (m, 1 H), 2,29-2,20 (m, 1 H), 1,71-1,59 (m, 1 H); EM (IEN) *m/z* 478,20 (M+H).

Compuesto de Preparación **9**



- 20 Se añadió paladio sobre carbono (12 mg, 10 % en peso) a una solución en MeOH (4 ml) de **8** en bruto. La reacción se purgó con hidrógeno y se agitó en una atmósfera de H₂ (globo) a 25 °C durante 2 h. El catalizador se retiró por filtración con un pequeño lecho de Celite. El filtrado se concentró para producir **9** en bruto. Se realizó purificación por
- 25 HPLC preparativa de fase inversa en un sistema Waters Autopurification, usando una columna 10 µ RP-1 100A de Phenomenex Polymerx [10 µm, 150 x 21,20 mm; caudal, 20 ml/min; Disolvente A: HCl 0,05 N; Disolvente B: CH₃CN; volumen de inyección: 4,0 ml (HCl 0,05 N/agua); gradiente: B al 0→100 % durante 15 min; recogida de fracción dirigida a masas]. Las fracciones con el PM deseado, eluyendo a 5,0-6,6 min, se recogieron y se deshidrataron por congelación para producir 43 mg de **9** puro (81 % en 2 etapas): RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,43 (d, *J* = 8,5 Hz, 1 H), 4,11 (s a, 1 H), 3,22-3,16 (m, 1 H), 3,15-3,08 (m, 1 H), 3,06-2,95 (m, 1 H), 3,04 (s, 3 H), 2,96 (s, 3 H), 2,40-2,31
- 30 (m, 1 H), 2,28-2,21 (m, 1 H), 1,71-1,59 (m, 1 H); EM (IEN) *m/z* 448,24 (M+H).

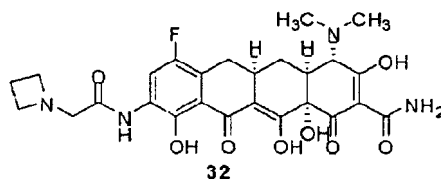
Compuesto de Referencia **11**



35

- Se añadió cloruro de clorhidrato de 2-*t*-butilaminoacetilo (4,2 mg, 0,022 mmol, 2,0 equiv.) a una solución en DMF de (0,1 ml) de **9** (5 mg, 0,011 mmol) a 25 °C. La reacción se agitó a 25 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se diluyó con HCl 0,05 N (2 ml) y se inyectó en un sistema Waters Autopurification, equipado con una columna 10 µ
- 40 RP-1 100A de Phenomenex Polymerx [10 µm, 150 x 21,20 mm; caudal, 20 ml/min; Disolvente A: HCl 0,05 N; Disolvente B: CH₃CN; gradiente: B al 0→100 % durante 20 min; recogida de fracción dirigida a masas]. Las fracciones con el PM deseado, eluyendo a 6,4-7,0 min, se recogieron y se deshidrataron por congelación para producir 3,9 mg de **11** puro (62 %): RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,25 (d, *J* = 11,0 Hz, 1 H), 4,11 (s a, 1 H), 4,09 (s, 2 H), 3,22-2,86 (m, 3 H), 3,05 (s, 3 H), 2,97 (s, 3 H), 2,33-2,20 (m, 2 H), 1,69-1,57 (m, 1 H), 1,42 (s, 9 H); EM (IEN) *m/z* 561,39 (M+H).
- 45

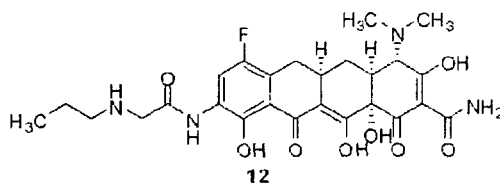
Compuesto de Referencia 32



- 5 Se añadió Na_2CO_3 anhidro (16 mg, 0,15 mmol, 5,5 equiv.) a una solución en DMPU anhidro/acetonitrilo (150 μl /50 μl) de **9** (12 mg, 0,027 mmol). Se añadió bromuro bromoacetilo (2,8 μl , 0,032 mmol, 1,2 equiv.) a la mezcla. La reacción se agitó a 25 °C durante 10 min. El análisis CL/EM indicó la formación completa del intermedio **10**. Se añadió azetidina (36 μl , 0,54 mmol, 20 equiv.) a la mezcla de reacción. La reacción se agitó a 25 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró y se acidificó con HCl (0,5 N en MeOH, 0,7 ml). La mezcla resultante se añadió gota a gota a éter dietílico en agitación vigorosa (10 ml). La suspensión se filtró a través de un pequeño lecho de Celite y se lavó varias veces con más cantidad de éter dietílico. Después, el lecho de Celite se eluyó con MeOH hasta que el eluyente se volvió incoloro. El eluyente de MeOH de color amarillo se recogió y se concentró a presión reducida para proporcionar **32** en bruto. Se realizó purificación por HPLC preparativa de fase inversa en un sistema Waters Autopurification, usando una columna 10 μm RP-1 100A de Phenomenex Polymem [10 μm , 150 x 21,20 mm, caudal, 20 ml/min; Disolvente A: HCl 0,05 N; Disolvente B: CH_3CN ; volumen de inyección: 2,0 ml (HCl 0,05 N/agua); gradiente: B 10→20 % durante 30 min, recogida de fracción dirigida a masas]. Las fracciones con el PM deseado, eluyendo a 10,8-12,5 min, se recogieron y se deshidrataron por congelación para producir 2,0 mg de **32** puro: RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,18 (d, $J = 11,1$ Hz, 1 H), 4,41 - 4,31 (m, 2 H), 4,32 (s, 2 H), 4,24-4,13 (m, 2), 4,08 (s, 1 H), 3,18-2,86 (m, 3 H), 3,03 (s, 3 H), 2,95 (s, 3 H), 2,71-2,57 (m, 1 H), 2,54-2,42 (m, 1 H), 2,33-2,16 (m, 2 H), 1,69-1,57 (m, 1 H), EM (IEN) m/z 545,20 (M+H).

Los **Compuestos de Referencia 12-31, 33 y 35-46** y el **Compuesto 34** se prepararon de manera similar a los **Compuestos de Referencia 11 o 32**, sustituyendo cloruro de 2-*t*-butilaminoacetilo en la síntesis del Compuesto de Referencia **11** por el haluro de acilo adecuado, o azetidina por amina cíclica en la síntesis de Compuesto de Referencia **32**.

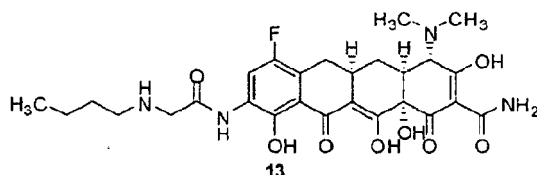
Compuesto de Referencia 12



- 30 RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,23 (d, $J = 11,2$ Hz, 1 H), 4,08 (s, 3 H), 3,17-2,97 (m, 1 H), 2,31 (dd, $J = 14,8, 14,8$ Hz, 1 H), 2,24 (ddd, $J = 14,0, 5,2, 2,8$ Hz, 1H), 1,79-1,72 (m, 2 H), 1,66 (ddd, $J = 13,6, 13,6, 13,6$ Hz, 1 H), 1,05 (t, $J = 7,2$ Hz, 3 H); EM (IEN) m/z 547,2 (M+H).

35

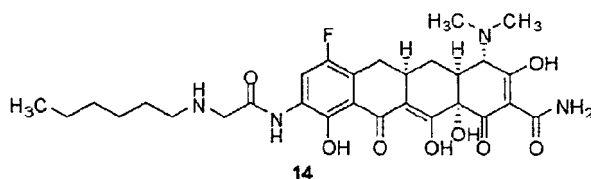
Compuesto de Referencia 13



- 40 RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,23 (d, $J = 11,2$ Hz, 1 H), 4,08 (s, 3 H), 3,16-2,97 (m, 11 H), 2,30 (dd, $J = 14,8, 14,8$ Hz, 1 H), 2,24 (ddd, $J = 14,4, 5,2, 2,8$ Hz, 1 H), 1,75-1,69 (m, 2 H), 1,66 (ddd, $J = 13,6, 13,6, 13,6$ Hz, 1 H), 1,49-1,41 (m, 2 H), 1,01 (t, $J = 7,2$ Hz, 3 H); EM (IEN) m/z 561,2 (M+H).

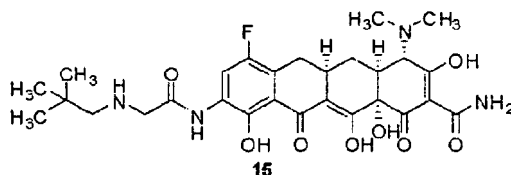
45

Compuesto de Referencia 14



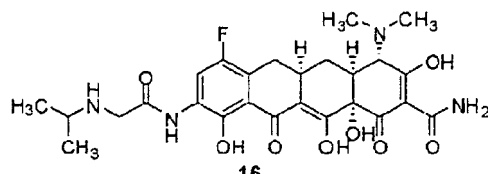
- 5 RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,21 (d, $J = 11,2$ Hz, 1 H), 4,08 (s, 1 H), 4,06 (s, 2 H), 3,16-2,96 (m, 11 H), 2,28 (dd, $J = 14,8, 14,8$ Hz, 1 H), 2,22 (ddd, $J = 14,4, 5,2, 2,8$ Hz, 1H), 1,77-1,71 (m, 2 H), 1,66 (ddd, $J = 14,0, 14,0, 14,0$ Hz, 1 H), 1,43-1,35 (m, 6 H), 0,93 (t, $J = 7,2$ Hz, 3 H); EM (IEN) m/z 589,2 (M+H).

10 Compuesto de Referencia 15



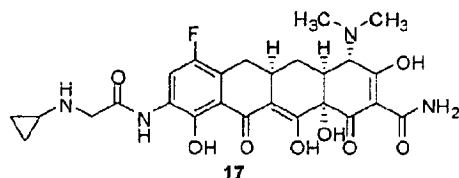
- 15 RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,23 (d, $J = 10,8$ Hz, 1 H), 4,09 (s, 2 H), 4,07 (s, 1 H), 3,15-2,95 (m, 11 H), 2,29 (dd, $J = 14,4, 14,4$ Hz, 1 H), 2,25 (ddd, $J = 14,4, 5,2, 2,8$ Hz, 1H), 1,66 (ddd, $J = 13,2, 13,2, 13,2$ Hz, 1 H), 1,10 (s, 9 H); EM (IEN) m/z 575,2 (M+H).

20 Compuesto de Referencia 16



- 25 5 RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,24 (d, $J = 11,0$ Hz, 1H), 4,08 (s, 2H), 4,01-3,89 (m, 1H), 3,50-3,42 (m, 1H), 3,20-2,84 (m, 9H), 2,30 (at, $J = 14,7$ Hz, 1H), 2,23-2,15 (m, 1H), 1,70-1,58 (m, 1H), 1,37 (d, $J = 6,7$ Hz, 6H); EM (IEN) m/z 547,25 (M+H).

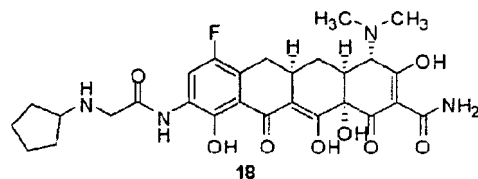
30 Compuesto de Referencia 17



- 30 RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,24 (d, $J = 11,0$ Hz, 1 H), 4,20 (s, 2 H), 4,09 (s a, 1 H), 3,19-3,13 (m, 1 H), 3,12-2,89 (m, 2 H), 2,89-2,38 (m, 1 H), 3,04 (s, 3 H), 2,96 (s, 3 H), 2,35-2,19 (m, 2 H), 1,71-1,59 (m, 1 H), 0,95 (s a, 2), 0,94 (s a, 2); EM (IEN) m/z 545,37 (M+H).

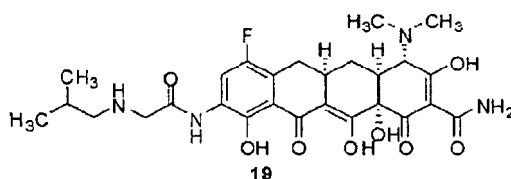
35

Compuesto de Referencia 18



- 5 RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,23 (d, *J* = 10,8 Hz, 1 H), 4,09 (s, 3 H), 3,68-3,61 (m, 1H), 3,16-2,97 (m, 9 H), 2,29 (dd, *J* = 14,4, 14,4 Hz, 1 H), 2,25 (ddd, *J* = 14,4, 5,2, 2,8 Hz, 1H), 2,20-2,12 (m, 2 H), 1,98-1,91 (m, 2H), 1,75-1,68 (m, 4 H), 1,66 (ddd, *J* = 13,6, 13,6, 13,6 Hz, 1 H); EM (IEN) *m/z* 573,1 (M+H).

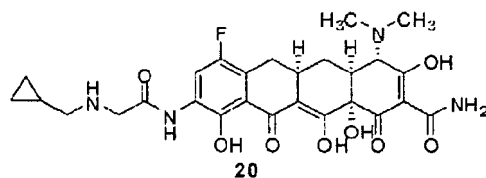
10 Compuesto de Referencia 19



- 15 RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,26 (d, *J* = 11,0 Hz, 1 H), 4,09 (s a, 3 H), 3,19-2,93 (m, 5 H), 3,04 (s, 3 H), 2,96 (s, 3 H), 2,35-2,26 (m, 1 H), 2,25-2,18 (m, 1 H), 2,14-2,02 (m, 1 H), 1,71-1,59 (m, 1 H), 1,07 (d, *J* = 6,7, 6 H); EM (IEN) *m/z* 561,24 (M+H).

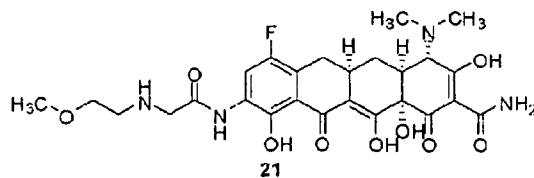
Compuesto de Referencia 20

20



- 25 RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,24 (d, *J* = 11,0 Hz, 1 H), 4,11 (s, 2 H), 4,08 (s a, 1 H), 3,22-2,92 (m, 5 H), 3,03 (s, 3 H), 2,95 (s, 3 H), 2,33-2,24 (m, 1 H), 2,24-2,17 (m, 1 H), 1,69-1,58 (m, 1 H), 1,17-1,07 (m, 1 H), 0,77-0,71 (m, 2 H), 0,46-0,40 (m, 2 H); EM (IEN) *m/z* 559,23 (M+H).

Compuesto de Referencia 21

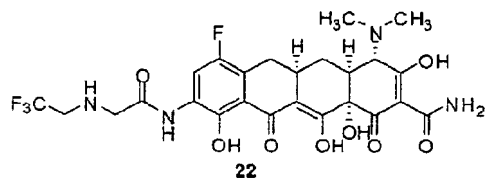


30

- RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,25 (d, *J* = 11,0 Hz, 1H), 4,12 (s, 2H), 4,09 (s, 1H), 3,72-3,67 (m, 2H), 3,43 (s, 3H), 3,19-2,92 (m, 11H), 2,35-2,18 (m, 2H) 1,71-1,58 (m, 1H); EM (IEN) *m/z* 563,23 (M+H).

35

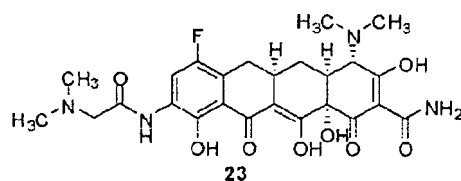
Compuesto de Referencia 22



- 5 RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,25 (d, *J* = 11,0 Hz, 1H), 4,22 (s, 2H), 4,14-4,05 (m, 3H), 3,18-2,84 (m, 9H), 2,34-2,17 (m, 2H), 1,70-1,57 (m, 1 H); EM (IEN) *m/z* 587,28 (M+H).

Compuesto de Referencia 23

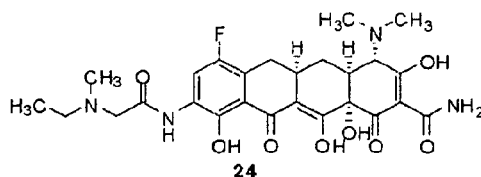
10



- 15 RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,24 (d, *J* = 11,0 Hz, 1H), 4,24 (s, 2H), 4,09 (s, 1H), 3,14-2,93 (m, 15H), 2,24-2,18 (m, 2H), 1,65 (dt, *J* = 13,4, 11,6 Hz, 1H), EM (IEN) *m/z* 533,17 (M+H).

15

Compuesto de Referencia 24

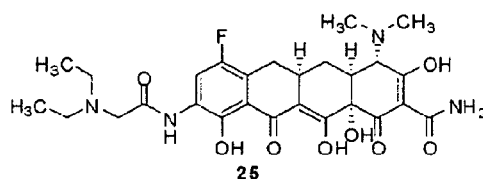


20

- 20 RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,23 (d, *J* = 10,4 Hz, 1H), 4,29 (d, *J* = 16,5 Hz, 1H), 4,18 (d, *J* = 15,9 Hz, 1H), 4,09 (s, 1H), 3,19-2,89 (m, 14H), 2,36-2,17 (m, 2H), 1,70-1,58 (m, 1H), 1,38 (t, *J* = 7,32 Hz, 3H); EM (IEN) *m/z* 547,25 (M+H).

Compuesto de Referencia 25

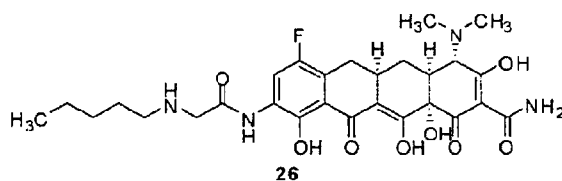
25



30

- 30 RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,21 (d, *J* = 10,8 Hz, 1 H), 4,25 (s, 2 H), 4,10 (s, 1 H), 3,35 (t, *J* = 7,2 Hz, 3 H), 3,34 (t, *J* = 7,2 Hz, 3 H), 3,13-2,99 (m, 9 H), 2,31 (dd, *J* = 14,8, 14,8 Hz, 1 H), 2,27 (ddd, *J* = 14,8, 5,2, 2,8 Hz, 1H), 1,78-1,74 (m, 2 H), 1,68 (ddd, *J* = 13,6, 13,6, 13,6 Hz, 1 H), 1,38 (t, *J* = 7,2 Hz, 6 H); EM (IEN) *m/z* 561,2 (M+H).

Compuesto de Referencia 26

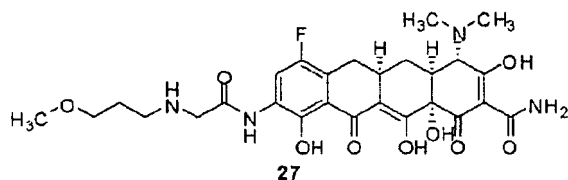


35

ES 2 430 254 T3

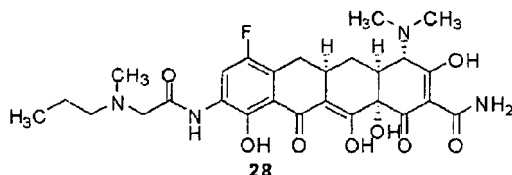
RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,23 (d, *J* = 11,2 Hz, 1 H), 4,10 (s, 3 H), 3,16-2,96 (m, 11 H), 2,31 (dd, *J* = 14,4, 14,4 Hz, 1H), 2,24 (ddd, *J* = 14,4, 5,2, 2,8 Hz, 1H), 1,78-1,71 (m, 2 H), 1,66 (ddd, *J* = 14,0, 14,0, 14,0 Hz, 1 H), 1,45-1,38 (m, 4 H), 0,98 (t, *J* = 7,2 Hz, 3 H); EM (IEN) *m/z* 575,2 (M+H).

5 Compuesto de Referencia 27



10 RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,24 (d, *J* = 10,8 Hz, 1 H), 4,09 (s, 3 H), 3,59 (t, *J* = 5,6 Hz, 2 H), 3,40 (s, 3 H), 3,23 (t, *J* = 5,6 Hz, 2 H), 3,15-2,94 (m, 9 H), 2,32 (dd, *J* = 15,2, 15,2 Hz, 1 H), 2,24 (ddd, *J* = 14,0, 5,2, 2,8 Hz, 1H), 2,08-2,02 (m, 2 H), 1,66 (ddd, *J* = 15,2, 15,2, 15,2 Hz, 1 H); EM (IEN) *m/z* 577,2 (M+H).

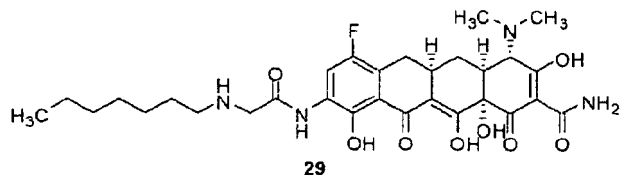
Compuesto de Referencia 28



15 RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,24 (d, *J* = 10,8 Hz, 1 H), 4,32 (d, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 4,21 (d, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 4,10 (s, 1 H), 3,18-2,99 (m, 9 H), 3,01 (s, 3 H), 2,33 (dd, *J* = 14,8, 14,8 Hz, 1 H), 2,29 (ddd, *J* = 15,2, 5,2, 2,8 Hz, 1H), 1,78-1,74 (m, 2 H), 1,88-1,81 (m, 2 H), 1,68 (ddd, *J* = 15,6, 15,6, 15,6 Hz, 1 H), 1,08 (t, *J* = 7,2 Hz, 3 H); EM (IEN) *m/z* 561,2 (M+H).

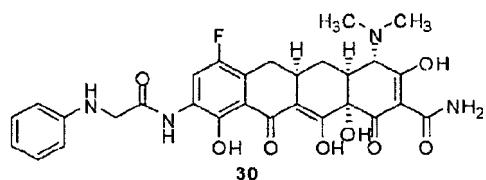
20

Compuesto de Referencia 29



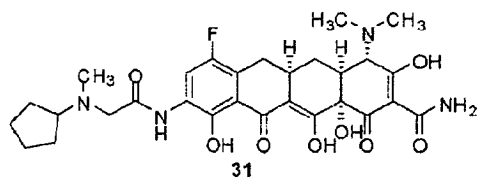
25 RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,25 (d, *J* = 10,8 Hz, 1 H), 4,10 (s, 3 H), 3,18-2,98 (m, 11 H), 2,31 (dd, *J* = 14,8, 14,8 Hz, 1 H), 2,26 (ddd, *J* = 14,4, 5,2, 2,8 Hz, 1H), 1,78-1,74 (m, 2 H), 1,66 (ddd, *J* = 13,6, 13,6, 13,6 Hz, 1 H), 1,42-1,30 (m, 8 H), 0,94 (t, *J* = 6,8 Hz, 3 H); EM (IEN) *m/z* 603,2 (M+H).

30 Compuesto de Referencia 30



35 RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,32 (d, *J* = 10,4 Hz, 1 H), 7,38-7,34 (m, 2 H), 7,10-7,06 (m, 3 H), 4,17 (s, 2 H), 4,10 (s, 1 H), 3,18-2,99 (m, 11 H), 2,29 (dd, *J* = 15,6, 15,6 Hz, 1 H), 2,25 (ddd, *J* = 14,8, 5,2, 2,8 Hz, 1H), 1,66 (ddd, *J* = 14,8, 14,8, 14,8 Hz, 1 H); EM (IEN) *m/z* 581,1 (M+H)

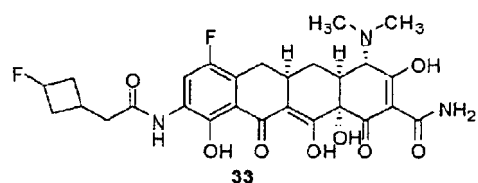
Compuesto de Referencia 31



- 5 RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,25 (d, *J* = 10,8 Hz, 1 H), 4,36 (d, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 4,21 (d, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 4,10 (s, 1H), 3,68-3,61 (m, 1 H), 3,18-2,98 (m, 9 H), 3,00 (s, 3 H), 2,29 (dd, *J* = 14,4, 14,4 Hz, 1 H), 2,20-2,10 (m, 3 H), 1,96-1,89 (m, 2 H), 1,78-1,68 (m, 4 H), 1,66 (ddd, *J* = 14,4, 14,4, 14,4 Hz, 1 H); EM (IEN) *m/z* 587,2 (M+H).

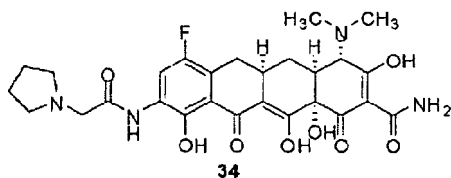
Compuesto de Referencia 33

10



- 15 RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,20 (d, *J* = 11,0 Hz, 1 H), 5,54-5,33 (m, 2 H), 4,71-4,37 (m, 4 H), 4,40 (s, 2 H), 4,06 (s, 1 H), 3,17-2,92 (m, 3 H), 2,99 (s, 6 H), 2,33-2,24 (m, 1 H), 2,23-2,16 (m, 1 H), 1,70-1,58 (m, 1 H); EM (IEN) *m/z* 563,20 (M+H).

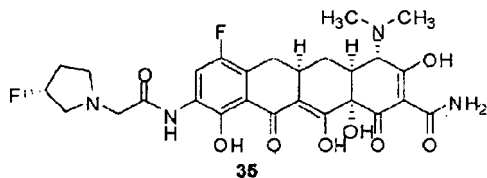
Compuesto 34



- 20 RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,22 (d, *J* = 11,0 Hz, 1H), 4,33 (s, 2H), 4,10 (s, 1H), 3,83-3,72 (m, 2H), 3,25-2,89 (m, 12H), 2,32-2,00 (m, 6H), 1,69-1,56 (m, 1H); EM (IEN) *m/z* 559,39 (M+H).

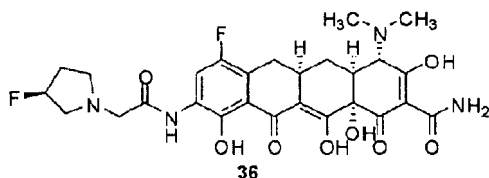
Compuesto de Referencia 35

25



- 30 RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,25 (d, *J* = 11,0 Hz, 1H), 5,54-5,31 (m, 1H), 4,39-4,20 (m, 2H), 4,09-4,01 (m, 1H), 3,40-3,30 (m, 2H), 3,09-2,89 (m, 12H), 2,50-2,34 (m, 2H), 2,34-2,25 (m, 1H), 2,24-2,16 (m, 1H), 1,71-1,58 (m, 1H); EM (IEN) *m/z* 577,32 (M+H).

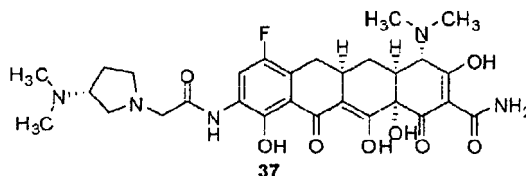
Compuesto de Referencia 36



ES 2 430 254 T3

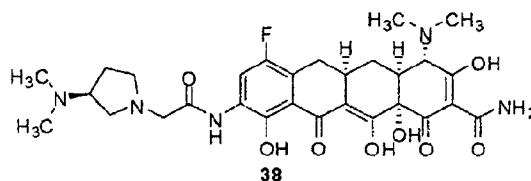
RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,23 (d, *J* = 10,4 Hz, 1H), 5,57-5,37 (m, 1H), 4,47-4,33 (m, 2H), 4,15-3,87 (m, 2H), 3,72-3,40 (m, 1H), 3,17-2,83 (m, 12H), 2,55-2,34 (m, 2H), 2,33-2,18 (m, 2H), 1,69-1,57 (m, 1H); EM (IEN) *m/z* 577,37 (M+H).

5 **Compuesto de Referencia 37**



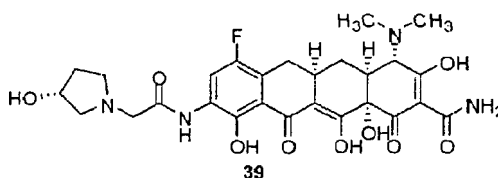
10 RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,28 (d, *J* = 10,7 Hz, 1H), 4,08 (s, 1H), 4,00-3,91 (m, 2H), 3,09-2,57 (m, 18H), 3,26-3,18 (m, 3H), 2,49-2,34 (m, 2H), 2,35-2,06 (m, 2H), 1,72-1,59 (m, 1H); EM (IEN) *m/z* 602,37 (M+H).

Compuesto de Referencia 38



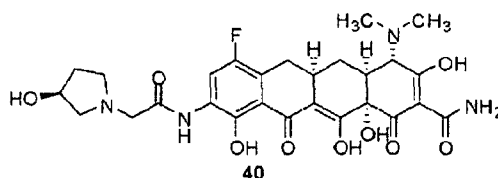
15 RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,24 (d, *J* = 11,0 Hz, 1H), 4,46-4,32 (m, 2H), 4,26-4,16 (m, 1H), 4,08 (s, 2H), 4,00-3,72 (m, 2H), 3,18-2,91 (m, 16H), 2,68-2,56 (m, 1H), 2,51-2,39 (m, 1H), 2,34-2,24 (m, 1H), 2,23-2,17 (m, 1H), 1,70-1,57 (m, 1H); EM (IEN) *m/z* 602,37 (M+H).

20 **Compuesto de Referencia 39**



25 RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,23 (d, *J* = 11,0 Hz, 1H), 4,62-4,54 (m, 1H), 4,48-4,24 (m, 2H), 4,08 (s, 1H), 3,99-3,69 (m, 3H), 3,50-3,40 (m, 1H), 3,17-2,90 (m, 9H), 2,44-2,11 (m, 4H), 2,10-2,00 (m, 1H), 1,69-1,56 (m, 1H); EM (IEN) *m/z* 575,27 (M+H).

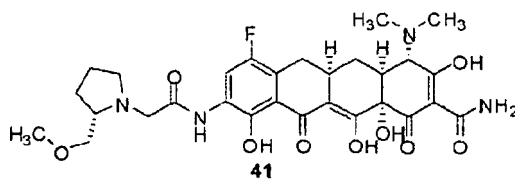
Compuesto de Referencia 40



30 RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,23 (d, *J* = 11,0 Hz, 1H), 4,62-4,54 (m, 1H), 4,50-4,38 (m, 1H), 4,37-4,27 (m, 1H), 4,70 (s, 1H), 3,99-3,70 (m, 3H), 3,50-3,40 (m, 1H), 3,24-2,84 (m, 9H), 2,40-2,11 (m, 4H), 2,10-2,01 (m, 1H), 1,70-1,57 (m, 1H); EM (IEN) *m/z* 575,33 (M+H).

35

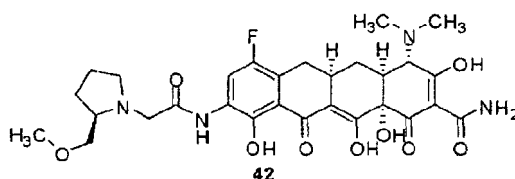
Compuesto de Referencia 41



- 5 RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,25 (d, *J* = 11,0 Hz, 1H), 4,54 (d, *J* = 16,5 Hz, 1H), 4,26 (d, *J* = 15,9 Hz, 1H), 4,09 (s, 1H), 3,95-3,81 (m, 2H), 3,81-3,75 (m, 1H), 3,69-3,62 (m, 1H), 3,35 (s, 3H), 3,23-2,92 (m, 9H), 2,35-2,04 (m, 6H), 1,91-1,80 (m, 1H), 1,71-1,59 (m, 1H); EM (IEN) *m/z* 603,35 (M+H).

Compuesto de Referencia 42

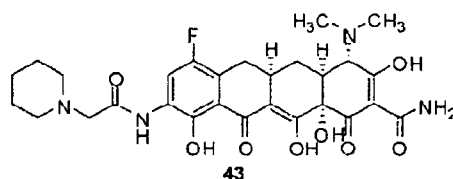
10



- 15 RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,24 (d, *J* = 11,0 Hz, 1H), 4,55 (d, *J* = 16,5 Hz, 1H), 4,27 (d, *J* = 16,5 Hz, 1H), 4,10 (s, 1H), 3,95-3,82 (m, 2H), 3,81-3,75 (m, 1H), 3,70-3,63 (m, 1H), 3,38 (s, 3H), 3,20-2,92 (m, 9H), 2,35-2,02 (m, 6H), 1,92-1,80 (m, 1H), 1,70-1,58 (m, 1H); EM (IEN) *m/z* 603,41 (M+H).

Compuesto de Referencia 43

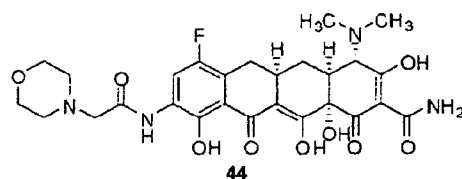
20



- 25 RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,22 (d, *J* = 11,0 Hz, 1H), 4,19 (s, 2H), 4,09 (s, 1H), 3,65-3,58 (m, 2H), 3,19-2,92 (m, 10H), 2,34-2,18 (m, 2H), 2,02-1,79 (m, 6H), 1,69-1,50 (m, 2H); EM (IEN) *m/z* 573,35 (M+H).

Compuesto de Referencia 44

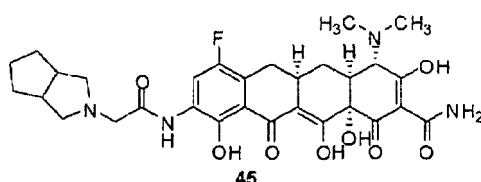
25



- 30 RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,24 (d, *J* = 11,0 Hz, 1H), 4,28 (s, 2H), 4,03-4,00 (m, 2H), 3,94-3,81 (m, 2H), 3,68-3,55 (m, 2H), 3,20-2,88 (m, 12H), 2,36-2,18 (m, 2H), 1,71-1,57 (m, 1H); EM (IEN) *m/z* 575,37 (M+H).

Compuesto de Referencia 45

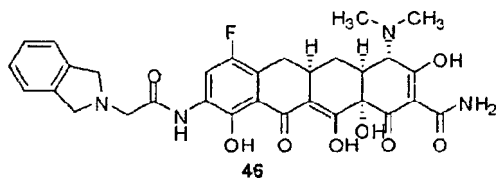
35



ES 2 430 254 T3

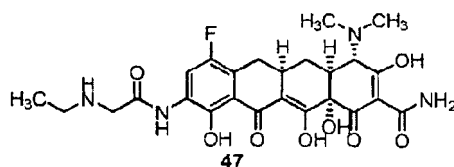
RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD, 2:1 mezcla de diastereómeros) δ 8,25 (d + d, *J* = 11,0 Hz, 1H), 4,29, 4,24 (s + s, 2H), 4,08 (s + s, 1H), 4,01-3,92 (m + m, 3H), 3,20-2,62 (m + m, 13H), 2,35-2,16 (m + m, 3H), 1,83-1,46 (m + m, 5H); EM (IEN) *m/z* 599,36 (M+H).

5 **Compuesto de Referencia 46**



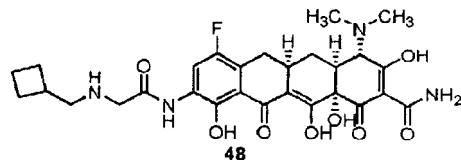
10 RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,29 (d, *J* = 11,0 Hz, 1H), 7,41 (s, 5H), 4,50-4,37 (m, 2H), 4,05 (s, 1H), 3,95-3,81 (m, 2H), 3,40-3,37 (m, 1H), 3,24-3,15 (m, 3H), 3,10-2,70 (m, 9H), 2,36-2,25 (m, 1H), 2,25-2,16 (m, 1H), 1,72-1,59 (m, 1 H); EM (IEN) *m/z* 607,34 (M+H).

Compuesto de Referencia 47



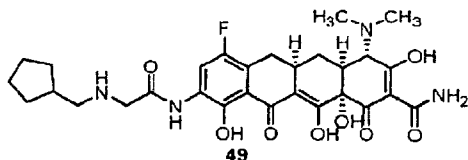
15 RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,15 (d, *J* = 10,8 Hz, 1 H), 4,00 (s, 1 H), 3,99 (s, 2 H), 3,10-2,87 (m, 11 H), 2,32-2,12 (m, 2 H), 1,59-1,51 (m, 1 H), 1,26 (t, *J* = 7,2 Hz, 3 H); EM (IEN) *m/z* 533,1 (M+H).

20 **Compuesto de Referencia 48**



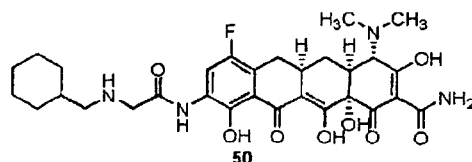
25 RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,15 (d, *J* = 11,2 Hz, 1 H), 4,00 (s, 1 H), 3,96 (s, 2 H), 3,08-2,87 (m, 11 H), 2,70-2,61 (m, 1 H), 2,23-2,09 (m, 4 H), 1,97-1,75 (m, 4 H), 1,59-1,51 (m, 1 H); EM (IEN) *m/z* 572,2 (M+H).

Compuesto de Referencia 49



30 RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,26 (d, *J* = 10,8 Hz, 1 H), 4,10 (s, 3 H), 3,21-2,97 (m, 11 H), 2,35-2,20 (m, 2 H), 2,15-2,05 (m, 1 H), 1,98-1,82 (m, 2 H), 1,77-1,61 (m, 5 H), 1,35-1,26 (m, 2 H); EM (IEN) *m/z* 587,1 (M+H).

35 **Compuesto de Referencia 50**

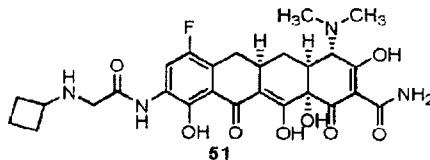


ES 2 430 254 T3

RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,26 (d, *J* = 10,8 Hz, 1 H), 4,16 (s, 1 H), 4,14 (s, 2 H), 3,20-2,95 (m, 11 H), 2,32-2,20 (m, 2 H), 1,88-1,59 (m, 6 H), 1,39-1,21 (m, 4 H), 1,12-1,02 (m, 2 H); EM (IEN) *m/z* 601,1 (M+H).

Compuesto de Referencia 51

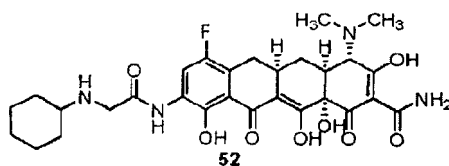
5



RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,14 (d, *J* = 10,8 Hz, 1 H), 4,00 (s, 1 H), 3,88 (s, 2 H), 3,77-3,73 (m, 1 H), 3,09-2,87 (m, 9 H), 2,29-2,10 (m, 6 H), 1,88-1,81 (m, 2 H), 1,59-1,50 (m, 1 H); EM (IEN) *m/z* 559,1 (M+H).

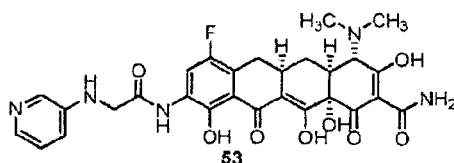
10

Compuesto de Referencia 52



15 RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,24 (d, *J* = 10,8 Hz, 1 H), 4,10 (s, 3 H), 3,17-2,97 (m, 9 H), 2,32-2,09 (m, 4 H), 1,92-1,85 (m, 2H), 1,75-1,63 (m, 2 H), 1,43-1,26 (m, 6 H); EM (IEN) *m/z* 587,2 (M+H).

Compuesto de Referencia 53

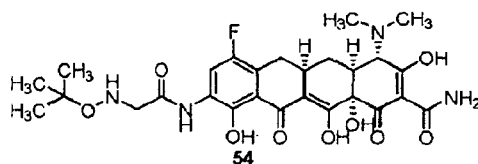


20

RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,20 (d, *J* = 11,2 Hz, 1 H), 8,16 (d, *J* = 2,4 Hz, 1 H), 8,06 (d, *J* = 5,2 Hz, 1 H), 7,85-7,78 (m, 2 H), 4,27 (s, 2 H), 4,11 (s, 1 H), 3,18-2,98 (m, 9 H), 2,32-2,21 (m, 2 H), 1,70-1,60 (m, 1 H); EM (IEN) *m/z* 582,2 (M+H).

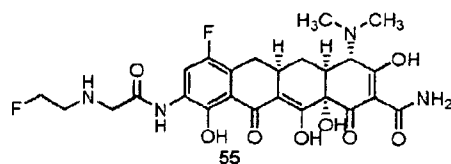
25

Compuesto de Referencia 54



30 RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,24 (d, *J* = 11,0 Hz, 1 H), 4,31 (s, 2 H), 4,11 (s, 1 H), 3,22-2,88 (m, 9 H), 2,36-2,16 (m, 2 H), 1,70-1,56 (m, 1 H), 1,44 (s, 9 H); EM (IEN) *m/z* 577,41 (M+H).

Compuesto de Referencia 55



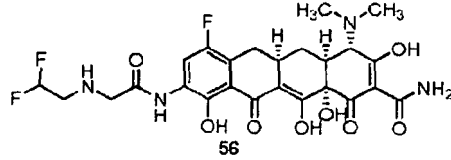
35

RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,15 (d, *J* = 10,8 Hz, 1 H), 4,65 (t, *J* = 4,8 Hz, 2 H), 4,08 (s, 2 H), 4,00 (s, 1 H), 3,45 (t, *J* = 4,4 Hz, 1 H), 3,38 (t, *J* = 5,6 Hz, 1 H), 3,20-2,87 (m, 9 H), 2,25-2,09 (m, 2 H), 1,59-1,50 (m, 1 H); EM (IEN) *m/z*

ES 2 430 254 T3

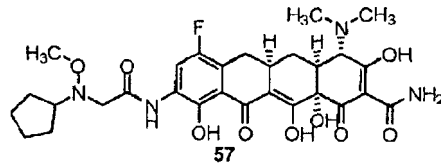
551,0 (M+H).

Compuesto de Referencia **56**



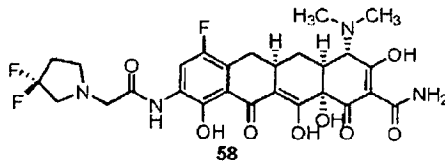
5
 10
 RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,25 (d, *J* = 11,2 Hz, 1 H), 6,39 (tt, *J* = 53,6, 3,2 Hz, 1 H), 4,24 (s, 2 H), 4,13 (s, 1 H), 3,71 (td, *J* = 15,2, 2,8 Hz, 2 H), 3,19-2,91 (m, 9 H), 2,33-2,24 (m, 2 H), 1,70-1,60 (m, 1 H); EM (IEN) *m/z* 569,0 (M+H).

Compuesto de Referencia **57**



15
 RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,21 (d, *J* = 10,8 Hz, 1 H), 4,01 (s, 1 H), 3,85 (s, 2 H), 3,73 (s, 3 H), 3,59-3,51 (m, 1 H), 3,12-2,87 (m, 9 H), 2,23-2,12 (m, 2 H), 1,88-1,50 (m, 9 H); EM (IEN) *m/z* 559,1 (M+H).

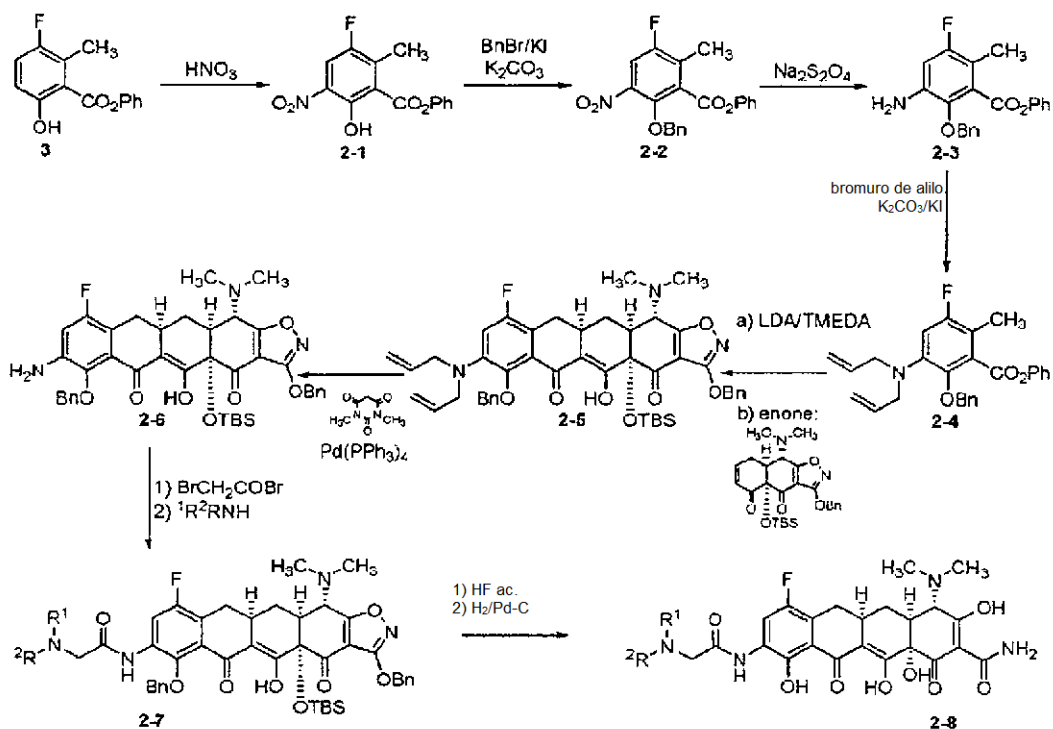
Compuesto de Referencia **58**



20
 25
 RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,24 (d, *J* = 10,8 Hz, 1 H), 4,48 (s, 2 H), 4,12 (s, 1 H), 4,10-4,07 (m, 2 H), 3,93-3,86 (m, 2 H), 3,19-2,90 (m, 9 H), 2,79-2,67 (m, 2 H), 2,37-2,21 (m, 2 H), 1,59-1,51 (m, 1 H); EM (IEN) *m/z* 595,0 (M+H).

Ejemplo de Referencia 2. Síntesis de Compuestos de la Fórmula Estructural (1), en la que R¹ y R² tomados junto con el nitro nitrógeno al que están enlazados forman un heteroarilo monocíclico o bicíclico.

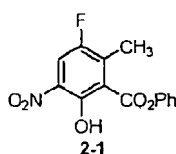
Esquema 2



5

Los siguientes compuestos, y ejemplos de referencia, se prepararon de acuerdo con el Esquema 2.

Compuesto de Preparación 2-1

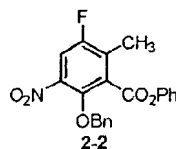


10

En un matraz de fondo redondo de 250 ml se añadió el compuesto 3 (14,47 g, 56,30 mmol, 1,0 equiv, en bruto), bromuro de tetrabutilamonio (0,90 g, 2,80 mmol, 0,05 equiv.), 1,2-dicloroetano (60 ml) y agua (60 ml). La bi-fase transparente se enfrió en un baño de agua a 20 °C. Se añadió ácido cítrico (7,2 ml, 70 % en peso, 112,60 mmol, 2,0 equiv.). Después de la adición, la temperatura de reacción se elevó lentamente a 26 °C. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche (19 h). El análisis TALC (heptano/EtOAc = 9,5/0,5) mostró que la reacción se había completado. La capa orgánica se separó, se lavó con agua (60 ml x 2) y salmuera, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró para dar compuesto 2-1 en forma de un aceite de color pardo, que solidificó después de un periodo de reposo (17,71 g, cuantitativo). El producto en bruto se usó directamente para la siguiente etapa.

20

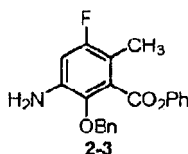
Compuesto de Preparación 2-2



25

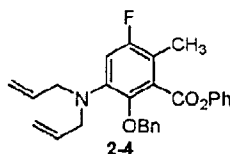
En un matraz de fondo redondo de 250 ml se añadieron el compuesto **2-1** (17,7 g, 56,30 mmol 1,0 equiv.), acetona (177 ml), carbonato potásico anhidro (15,6 g, 113,00 mmol, 2,0 equiv.) y yoduro potásico (0,47 g, 2,80 mmol, 0,05 equiv.). A una suspensión en agitación de temperatura ambiente se le añadió bromuro de bencilo (7,03 ml, 59,10 mmol, 1,05 equiv.). Después, la suspensión se calentó a 56 °C durante 4 h. El análisis TLC (heptano/EtOAc = 9/1) mostró la reacción se había completado. El sólido se retiró por filtración y se lavó con acetona (30 ml). El filtrado se concentró para dar una pasta. La pasta se repartió entre metil *t*-butil éter (MTBE, 120 ml) y agua (80 ml). La capa orgánica se lavó con agua (80 ml) y salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró para dar el compuesto **2-2** en forma de un aceite de color pardo (21,09 g, 98 %). El producto en bruto se usó directamente para la siguiente etapa.

Compuesto de Preparación **2-3**



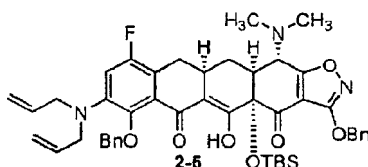
En un matraz de fondo redondo de 1 l se añadieron el compuesto **2-2** (21,08 g, 55,40 mmol, 1,0 equiv.) y THF (230 ml). La solución se enfrió en un baño de agua fría a 10 °C. En otro matraz de fondo redondo de 500 ml que contenía agua (230 ml), se añadió lentamente hidrosulfito sódico ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$, 56,7 g, 276,80 mmol, 5,0 equiv.) con agitación. La solución acuosa de hidrosulfito sódico se añadió a la solución en THF del compuesto **2-2**. La temperatura se elevó rápidamente de 10 °C a 20,4 °C después de la adición. La suspensión de color amarillo se agitó mientras el baño de agua fría se elevaba lentamente a temperatura ambiente durante una noche para dar una solución turbia de color naranja. La temperatura de reacción durante este periodo estuvo entre 15 °C y 19 °C. El análisis TLC (heptano/EtOAc = 9/1) mostró que la reacción se había completado. La solución turbia de color naranja se diluyó con EtOAc (460 ml). La capa orgánica se lavó con agua (150 ml x 2) y salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida para dar el producto en bruto en forma de un aceite de color pardo. El producto en bruto se purificó mediante columna en columna ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con 9/1 de heptano/EtOAc para producir el producto deseado **2-3** (15,83 g, 80 %, 3 etapas).

Compuesto de Preparación **2-4**



En una solución en NMP (50 ml) la anilina **2-3** (10,02 g, 28,5 mmol, 1 equiv.) se añadió bromuro de alilo (7,65 ml, 85,5 mmol, 3 equiv.) y carbonato potásico (11,79 g, 85,5 mmol, 3 equiv.). Se añadió yoduro potásico (994,8 mg, 6 mmol, 0,2 equiv.) y la mezcla de reacción se puso en una atmósfera de nitrógeno y se calentó a 100 °C. Después de 16 h, la reacción se enfrió, se diluyó con agua (60 ml) y se extrajo con EtOAc (75 ml, después 2 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (2 x 35 ml), se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron para producir el producto en bruto. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (RediSep, 1,25 g, gradiente de EtOAc al 1-6 % en hexanos) dio 10,97 g de **2-4** puro (89 %): RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,42-7,30 (m, 7 H), 7,42-7,20 (m, 1 H), 7,00 (d, $J = 8,5$ Hz, 2 H), 6,72 (d, $J = 11,0$ Hz, 1 H), 5,77-5,70 (m, 2 H), 5,20-5,12 (m, 6 H), 3,81 (d, $J = 6,1$ Hz, 4 H), 2,26 (s, 3 H); EM (IEN) m/z 432,34 (M+H).

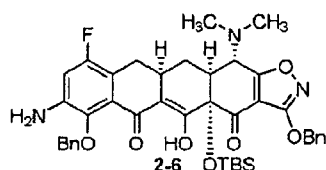
Compuesto de Preparación **2-5**



Una solución en THF (6,5 ml) de **2-4** (875 mg, 2,03 mmol, 1,25 equiv.) se añadió a una solución recién preparada de LDA en THF (0,051 M, 2,03 mmol, 40 ml, 1,25 equiv.) y TMEDA (304 μl , 2,03 mmol, 1,25 equiv.) a -78 °C. La reacción se agitó a -78 °C durante 15 min. Una solución en THF (6,5 ml) de enona (784 mg, 1,62 mmol, 1,0 equiv.) se añadió gota a gota a la mezcla de reacción, seguido de la adición de una solución de LHMSD (1,0 M en THF,

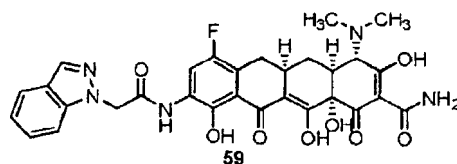
2,03 ml, 2,03 mmol, 1,25 equiv.). La reacción se agitó de -78 °C a -10 °C durante 1 h, se detuvo con NH₄Cl saturado (6 ml) y se calentó a 25 °C. La solución se vertió en NH₄Cl saturado (20 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 75 ml). Los extractos de EtOAc combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron para producir el producto en bruto. La purificación por HPLC preparativa de fase inversa en un sistema Waters Autopurification usando una columna C18 OBD de Sunfire Prep [5 µm, 19 x 50 mm; caudal, 20 ml/min; Disolvente A: H₂O con HCO₂H al 0,1 %; Disolvente B: CH₃CN con HCO₂H al 0,1 %; volumen de inyección: 4 x 3,6-4,2 ml (CH₃CN); gradiente: B al 88→100 % durante 12 min; recogida de fracción dirigida a masas]. Las fracciones con el PM deseado, eluyendo a 6,6-10,6 min, se recogieron y se liofilizaron para dar 552 mg de **2-5** puro (41 %): RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 16,22 (s, 1 H), 7,49-7,47 (m, 4 H), 7,37-7,31 (m, 6 H), 6,80 (d, *J* = 11,0 Hz, 1 H), 5,76-5,64 (m, 2 H), 5,35 (s, 2 H), 5,17-5,11 (m, 4 H), 4,98 (d, *J* = 9,2, 1 H), 4,87 (d, *J* = 9,8 Hz, 1 H), 3,96 (m, *J* = 10,4 Hz, 1 H), 3,83-3,71 (m, 4 H), 3,14 (dd, *J* = 14,7, 4,3 Hz, 1 H), 3,0-2,87 (m, 1 H), 2,55-2,35 (m, 9 H), 2,11 (d, *J* = 14,7 Hz, 1 H), 0,82 (s, 9 H), 0,26 (s, 3 H), 0,13 (s, 3 H); EM (IEN) *m/z* 820,55 (M+H).

Compuesto de Preparación **2-6**



Una solución de **2-5** (550 mg, 0,671 mmol, 1,0 equiv.) en CH₂Cl₂ desgasificado (2,5 ml, con enjuague de 1 y 1,5 ml) se añadió en una atmósfera de nitrógeno, mediante una jeringa, en un matraz secado a la llama que contenía ácido N,N-dimetilbarbitúico (324 mg, 2,07 mmol, 3,0 equiv.) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (56,9 mg, 0,0492 mmol, 0,07 equiv.). La solución resultante se calentó a 35 °C durante 4 h, después se concentró para retirar el disolvente. La mezcla en bruto resultante se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa en un sistema Waters Autopurification, usando una columna Sunfire Prep C18 OBD [5 µm, 19 x 50 mm; caudal, 20 ml/min; Disolvente A: H₂O con HCO₂H al 0,1 %; Disolvente B: CH₃CN con HCO₂H al 0,1 %; volumen de inyección: 3 x 3,1 ml (CH₃CN); gradiente: B al 80→100 % durante 17 min; recogida de fracción dirigida a masas]. Las fracciones con el PM deseado, eluyendo a 6,1-10,1 min, se recogieron y se deshidrataron por congelación para dar 352 mg de **2-6** puro (71 %): RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 16,10 (s, 1 H), 7,51-7,43 (m, 4 H), 7,9-7,29 (m, 6 H), 6,61 (d, *J* = 9,8 Hz, 1 H), 5,35 (s, 2 H), 4,87 (dd, *J* = 22,6, 10,4 Hz, 2 H), 3,96 (d, *J* = 10,4 Hz, 1 H), 3,91 (s, 2 H), 3,12 (dd, *J* = 15,3, 10,1 Hz, 1 H), 3,04-2,92 (m, 1 H), 2,55-2,31 (m, 9 H), 2,11 (d, *J* = 14,7 Hz, 1 H), 0,82 (s, 9 H), 0,27 (s, 3 H), 0,12 (s, 3 H); EM (IEN) *m/z* 740,44 (M+H).

Compuesto de Referencia **59**



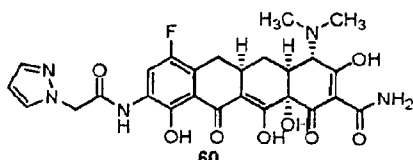
A una solución de anilina **2-6** (30 mg, 0,041 mmol, 1 equiv.) en THF (600 µl) se le añadió bromuro de bromoacetilo (3,7 µl, 0,043 mmol, 1,05 equiv.). Después de 15 minutos, se añadió indazol (53 mg, 0,45 mmol, 10 equiv.). Después de 15 h, la reacción se calentó a 80 °C. Después de 26 h más, se añadieron 20 mg más de indazol (0,17 mmol, 4 equiv.) y la reacción se calentó a 80 °C. Después de 20 h, el disolvente se retiró al vacío y la mezcla en bruto resultante se secó al vacío.

El intermedio en bruto anterior se transfirió a un vial de plástico en dioxano (1,2 ml) y se añadió una solución acuosa de fluoruro de hidrógeno (50 %, 300 µl). Después de cinco horas, la solución de reacción se diluyó con una solución acuosa de K₂HPO₄ (3,6 g en 30 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron para producir el producto en bruto.

Se añadió paladio sobre carbono (10 %, 10 mg) a una solución del intermedio en bruto anterior en dioxano:metanol (1:1, 1 ml). El matraz se equipó con un septo, se evacuó y se cargó de nuevo tres veces con gas de hidrógeno. Se burbujeó gas de hidrógeno a través de la solución de reacción durante dos minutos, después, la reacción se agitó en una atmósfera (globo) de gas de hidrógeno durante 1,5 h. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite para retirar el catalizador de paladio y se concentró a presión reducida. Se realizó purificación por HPLC preparativa de fase inversa del aceite resultante en un sistema Waters Autopurification, usando una columna 10 µ RP-γ 100 R de Polymerx [30 x 21,20 mm, 10 micrómetros, disolvente A: HCl 0,05 N en agua, disolvente B: CH₃CN; volumen de

inyección: 4,8 ml (HCl 0,05 N en agua); elución en gradiente con B al 10→60 % durante 15 min, después se mantuvo al 100 % durante 5 min; recogida de fracción dirigida a masas]. Las fracciones con el PM deseado, eluyendo a 14-14,65 min, se recogieron y se deshidrataron por congelación para producir 3,6 mg del compuesto **59** (15 %): RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,71 (s, 1 H), 8,19 (d, *J* = 11,0 Hz, 1 H), 7,92-7,90 (m, 1 H), 7,72-7,57 (m, 2 H), 7/35-7,29 (m, 1 H), 5,65 (s, 2 H), 4,08 (s, 1 H), 3,16-2,92 (m, 9 H), 2,31-2,18 (m, 2 H), 1,67-1,60 (m, 1 H); EM (IEN) *m/z* 606,41 (M+H).

Compuesto de Referencia **60**

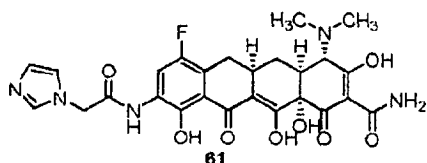


A una solución de anilina 2-6 (22 mg, 0,030 mmol, 1 equiv.) en THF (500 µl) se añadió bromuro de bromoacetilo (2,7 µl, 0,031 mmol, 1,05 equiv.). Después de 30 minutos, se añadió pirazol (36 mg, 0,53 mmol, 18 equiv.). Después de 20 min, la reacción se calentó a 80 °C durante 1,5 h, se enfrió a temperatura ambiente durante 15 h, después se calentó a 80 °C durante 4,5 h. El disolvente se retiró al vacío y la mezcla en bruto resultante se secó al vacío.

El intermedio en bruto anterior se transfirió a un vial de plástico en acetonitrilo, (1,0 ml) y se añadió una solución acuosa de fluoruro de hidrógeno (50 %, 200 µl). Después de 20 h, la solución de reacción se diluyó con una solución acuosa de K₂HPO₄ (2,4 g en 20 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron para producir el producto en bruto.

Se añadió paladio sobre carbono (10 %, 10 mg) a una solución del intermedio en bruto anterior en dioxano:metanol (1:1, 1 ml). El matraz se equipó con un septo y se cargó de nuevo tres veces con gas de hidrógeno. Se burbujeó gas de hidrógeno a través de la solución de reacción durante dos minutos, y la reacción se agitó en una atmósfera (globo) de gas de hidrógeno durante 1,5 h. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite para retirar el catalizador de paladio y se concentró a presión reducida. Se realizó purificación por HPLC preparativa de fase inversa del aceite resultante en un sistema Waters Autopurification, usando una columna 10 µ RP-γ 100 R DE Polymerx [30 x 21,20 mm, 10 micrómetros, disolvente A: HCl 0,05 N en agua, disolvente B: CH₃CN; volumen de inyección: 3,0 ml (CH₃CN al 10 % en HCl 0,05 N en agua); elución en gradiente con B al 10→60 % durante 10 min, después se mantuvo a 100 % durante 5 min; recogida de fracción dirigida a masas]. Las fracciones con el PM deseado, eluyendo a 8,8-10,2 min se recogieron y se deshidrataron por congelación. El sólido de color amarillo resultante se purificó una segunda vez por purificación de HPLC preparativa de fase inversa usando el procedimiento anterior con un gradiente durante 20 minutos, eluyéndose las fracciones con el PM deseado a 10,7-12,4 min, se recogieron y se deshidrataron por congelación para dar 8,2 mg de **60** puro (50 %): RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,19 (d, *J* = 11,0 Hz, 1 H), 8,05-7,92 (m, 2 H), 6,62-6,57 (m, 1 H), 5,33 (d, *J* = 4,9 Hz, 2 H), 4,08 (s, 1 H), 3,16-2,90 (m, 9 H), 2,31-2,17 (m, 2 H), 1,69-1,55 (m, 1 H); EM (IEN) *m/z* 556,42 (M+H).

Compuesto de Referencia **61**



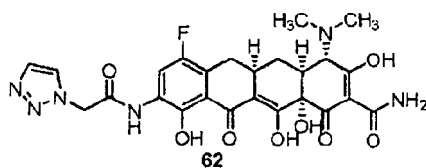
A una solución de la anilina 2-6 (23 mg, 0,032 mmol, 1 equiv.) en THF (500 µl) se le añadió bromuro de bromoacetilo (2,9 µl, 0,034 mmol, 1,05 equiv.). Después de 30 minutos, se añadió imidazol (32 mg, 0,47 mmol, 15 equiv.) y la solución se calentó a 80 °C. Después de 2 h, la solución se enfrió y el disolvente se retiró al vacío.

El intermedio en bruto anterior se transfirió a un vial de plástico en dioxano (1,2 ml) y se añadió una solución acuosa de fluoruro de hidrógeno (50 %, 200 µl). Después de 1,5 h, la solución de reacción se diluyó con una solución acuosa de K₂HPO₄ (2,4 g en 30 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron para producir el producto en bruto.

Se añadió paladio sobre carbono (10 %, 8 mg) a una solución del intermedio en bruto anterior en dioxano:metanol (1:1, 1 ml). El matraz se equipó con un septo y se cargó de nuevo tres veces con gas de hidrógeno. Se burbujeó gas de hidrógeno a través de la solución de reacción y la reacción se agitó en una atmósfera (globo) de gas de hidrógeno durante 1,5 h. Se añadió más cantidad de catalizador de paladio y la evacuación y recarga con hidrógeno

se realizó dos veces más a 1,5 h y 5 h. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite para retirar el catalizador de paladio y se concentró a presión reducida. Se realizó purificación por HPLC preparativa de fase inversa del aceite resultante en un sistema Waters Autopurification, usando una columna 10 μ RP- γ 100 R de Polymerx [30 x 21,20 mm, 10 micrómetros, disolvente A: HCl 0,05 N en agua, disolvente B: CH₃CN; volumen de inyección: 2,8 ml (HCl 0,05 N en agua); elución en gradiente con B al 10 \rightarrow 60 % durante 15 min, después se mantuvo a 100 % durante 5 min; recogida de fracción dirigida a masas]. Las fracciones con el PM deseado, eluyendo a 7,0-7,8 min se recogieron y se deshidrataron por congelación para dar 4,1 mg de **61** puro (23 %): RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 9,02 (s, 1 H), 8,17 (d, $J = 11,0$ Hz, 1 H), 7,67 (s, 1 H), 7,61 (s, 1 H), 5,34 (s, 2 H), 4,09 (s, 1 H), 3,18-2,90 (m, 9 H), 2,34-2,1,7 (m, 2 H), 1,71-1,56 (m, 1 H); EM (IEN) m/z 556,45 (M+H).

Compuesto de Referencia **62**

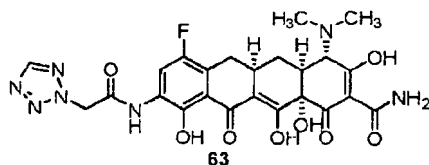


A una solución de anilina **2-6** (20,2 mg, 0,027 mmol, 1 equiv.) en THF (500 μ l) se le añadió bromuro de bromoacetilo (2,5 μ l, 0,029 mmol, 1,05 equiv.). Después de 30 minutos, se añadió 1H-1,2,3-triazol (31 μ l, 0,54 mmol, 20 equiv.) y la solución se calentó a 80 °C. Después de 17 h, se añadieron 31 μ l más (20 equiv.) de 1H-1,2,3-triazol y la solución se calentó durante 22 h. La solución se enfrió y el disolvente se retiró al vacío.

El intermedio en bruto anterior se transfirió a un vial de plástico en dioxano (1,0 ml) y se añadió una solución acuosa de fluoruro de hidrógeno (50 %, 200 μ l). Después de 17 h, la solución de reacción se diluyó con una solución acuosa de K₂HPO₄ (2,4 g en 20 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron para producir el producto en bruto.

Se añadió paladio sobre carbono (10 %, 7 mg) a una solución del intermedio en bruto anterior en dioxano:metanol (1:1, 1 ml). El matraz se equipó con un septo y se cargó de nuevo tres veces con gas hidrógeno. Se burbujeó gas de hidrógeno a través de la solución de reacción y la reacción se agitó en una atmósfera (globo) de gas de hidrógeno durante 1,5 h. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite para retirar el catalizador de paladio y se concentró a presión reducida. Se realizó purificación por HPLC preparativa de fase inversa del aceite resultante en un sistema Waters Autopurification, usando una columna 10 μ RP- γ 100 R de Polymerx [30 x 21,20 mm, 10 micrómetros, disolvente A: HCl 0,05 N en agua, disolvente B: CH₃CN; volumen de inyección: 2,5 ml (HCl 0,05 N en agua); elución en gradiente con B al 10 \rightarrow 60 % durante 15 min, después se mantuvo a 100 % durante 5 min; recogida de fracción dirigida a masas]. Las fracciones con el PM deseado, eluyendo a 9,25-10,5 min, se recogieron y se deshidrataron por congelación. La purificación se realizó una segunda vez como la anterior y las fracciones con el PM deseado, eluyendo a 9,75-10,25 min, se recogieron y se deshidrataron por congelación para dar 1,5 mg de **62** puro (10 %): RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,24 (s, 1 H), 8,17 (d, $J = 11,0$ Hz, 1 H), 8,00 (s, 1 H), 5,57 (s, 2 H), 4,09 (s, 1 H), 3,16-2,92 (m, 9 H), 2,34-2,16 (m, 2 H), 1,71-1,67 (m, 1 H); EM (IEN) m/z 557,44 (M+H).

Compuesto de Referencia **63**



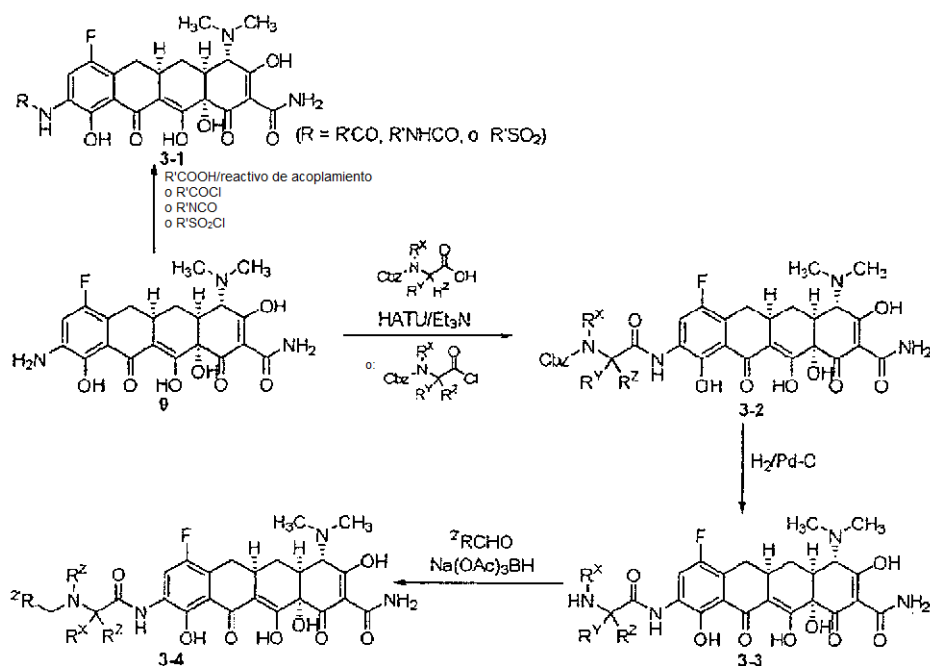
A una solución de la anilina **2-6** (16,7 mg, 0,023 mmol, 1 equiv.) en THF (500 μ l) se le añadió bromuro de bromoacetilo (2,0 μ l, 0,024 mmol, 1,05 equiv.). Después de 20 minutos, se le añadió una solución de tetrazol (0,45 M en CH₃CN, 500 μ l, 0,23 mmol, 10 equiv.) y la solución se calentó a 80 °C. Después de 4 h, se añadieron carbonato potásico (35 mg, 0,25 mmol, 11 equiv.) y la reacción se calentó durante 35 minutos. La solución se enfrió y se filtró a través de Celite y el disolvente se retiró al vacío.

El intermedio en bruto anterior se transfirió a un vial de plástico en dioxano (1,0 ml) y se añadió una solución acuosa de fluoruro de hidrógeno (50 %, 200 μ l). Después de 18 h, la solución de reacción se diluyó con una solución acuosa de K₂HPO₄ (2,4 g en 20 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron para producir el producto en bruto.

Se añadió paladio sobre carbono (10 %, 7 mg) a una solución del intermedio en bruto anterior en dioxano:metanol (1:1, 1 ml). El matraz se equipó con un septo y se cargó de nuevo tres veces con gas hidrógeno. Se burbujeó gas de hidrógeno a través de la solución de reacción y la reacción se agitó en una atmósfera (globo) de gas de hidrógeno durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite para retirar el catalizador de paladio y se concentró a presión reducida. Se realizó purificación por HPLC preparativa de fase inversa del aceite resultante en un sistema Waters Autopurification, usando una columna 10 μ RP- γ 100 R Polymerx [30 x 21,20 mm, 10 micrómetros, disolvente A: HCl 0,05 N en agua, disolvente B: CH₃CN; volumen de inyección: 2,5 ml (CH₃CN al 10 % en HCl 0,05 N en agua); elución en gradiente con B al 10→60 % durante 15 min, después se mantuvo a 100 % durante 5 min; recogida de fracción dirigida a masas]. Las fracciones con el PM deseado, eluyendo a 11,2-12,1 min, se recogieron y se deshidrataron por congelación. La purificación se realizó una segunda vez de la manera anterior prolongando el gradiente durante 20 min. Las fracciones con el PM deseado, eluyendo a 13,7-14,5 min se recogieron y se deshidrataron por congelación para dar 1,6 mg de **63** puro (13 %): RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,78 (s, 1 H), 8,14 (d, J = 11,0 Hz, 1 H), 5,78 (s, 2 H), 4,07 (s, 1 H), 3,17-2,81 (m, 9 H), 2,36-2,16 (m, 2 H), 1,70-1,52 (m, 1 H), EM (IEN) m/z 558,43 (M+H).

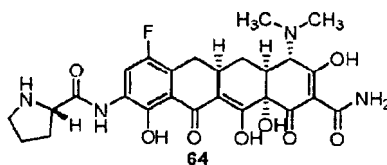
Ejemplo de Referencia 3. Síntesis de Compuestos de Referencia de Fórmula Estructural (A'), en la que X es hidrógeno e Y es -NH-C(O)-heterociclilo, -NH-C(O)-heteroarilo -NH-C(O)-[C(R^D)(R^E)]₀₋₁N(R^A)(R^B), -NH-C(O)-carbociclilo, -NH-C(O)-arilo, 5-NH-SO₂-alquilo (C₁-C₆), -NH-SO₂-carbociclilo, -NH-SO₂-arilo, -NH-SO₂-heterociclilo o -NH-SO₂-heteroarilo.

Esquema 3



En el Esquema 3, R' representa heterociclilo, heteroarilo, carbociclilo, arilo, alquilo (C₁-C₆), o -[C(R^D)(R^E)]₀₋₁-N(R^A)(R^B); y R² representa hidrógeno, alquilo (C₁-C₆), -alquileno (C₀-C₅)-carbociclilo, -alquileno (C₀-C₅)-arilo, -alquileno (C₀-C₅)-heteroarilo o -alquileno (C₀-C₅)-heterociclilo. Para determinados compuestos de referencia preparados mediante el Esquema 3 y que se describen más adelante, R² es hidrógeno y R^X y R^Y se toman junto con los átomos de carbono y nitrógeno a los que están enlazados para formar un heterociclilo saturado, opcionalmente sustituido de 4-7 miembros. Sin embargo, será evidente para los expertos en la materia que este Esquema 3 también será útil para sintetizar compuestos en los que R^X, R^Y y R^Z son R^B, R^D y R^E, respectivamente, como se define en la fórmula estructural (A'). Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con el Esquema 3.

Compuesto de Referencia 64

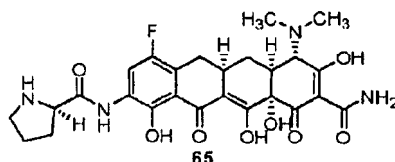


- 5 A una solución de la anilina **9** (17,0 mg, 0,038 mmol, 1 equiv.) en DMF (200 μ l) se le añadió cloruro de ácido de N-benciloxicarbonil-L-prolina (1,0 M en tolueno, 57 μ l, 1,5 equiv). Después de 50 min, la mezcla de reacción se diluyó a 3 ml con HCl 0,05 N en H₂O y se filtró para retirar cualquier sólido. Se realizó purificación por HPLC preparativa de fase inversa de la solución resultante en un sistema Waters Autopurification, usando una columna 10 μ RP- γ 100 R de Polymerx [30 x 21,20 mm, 10 micrómetros, disolvente A: HCl 0,05 N en agua, disolvente B: CH₃CN; volumen de inyección: 3,5 ml (HCl 0,05 N en agua); elución en gradiente con B al 10 \rightarrow 20 % durante 25 min, después se mantuvo a 100 % durante 5 min; recogida de fracción dirigida a masas]. Las fracciones con el PM deseado, eluyendo a 27,1-28,4 min, se recogieron y se deshidrataron por congelación.

- 15 Se añadió paladio sobre carbono (10 %, 10 mg) a una solución del intermedio anterior en dioxano:MeOH (1:3, 2,3 ml). El matraz se equipó con un septo y se cargó de nuevo tres veces con gas de hidrógeno. La solución de reacción se agitó en una atmósfera (globo) de gas de hidrógeno durante 1,7 h, después se filtró a través de Celite para retirar el catalizador de paladio y se concentró a presión reducida. La mitad del residuo resultante se purificó por purificación de HPLC preparativa de fase inversa en un sistema Waters Autopurification, usando una columna 10 μ RP- γ 100 R Polymerx [30 x 21,20 mm, 10 micrómetros, disolvente A: HCl 0,05 N en agua, disolvente B: CH₃CN; volumen de inyección: 1,8 ml (HCl 0,05 N en agua); elución en gradiente con B al 0 \rightarrow 35 % durante 10 min, después se mantuvo a 100 % durante 5 min; recogida de fracción dirigida a masas]. Las fracciones con el PM deseado, eluyendo a 7,8-8,5 min, se recogieron y se deshidrataron por congelación para producir 1,9 mg del compuesto **64** (30 %): RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,16 (d, *J* = 11,0 Hz, 1 H), 4,59-4,56 (m, 1 H), 4,10 (s, 1 H), 3,48-3,33 (m, 2 H), 3,18-2,95 (m, 9 H), 2,59-2,50 (m, 1 H), 2,34-2,05 (m, 5 H), 1,70-1,60 (m, 1 H); EM (IEN) *m/z* 545,38 (M+H).

25

Compuesto de Referencia 65

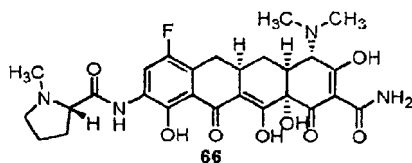


- 30 A una solución de la anilina **9** (15,7 mg, 0,035 mmol, 1 equiv.) en DMF (200 ml) se le añadió cloruro de ácido N-benciloxicarbonil-D-prolina (1,0 M en tolueno, 53 μ l, 1,5 equiv.). Después de 50 min, la reacción se había completado. La mezcla de reacción se diluyó a 3 ml con HCl 0,05 N en H₂O y se filtró para retirar cualquier sólido. Se realizó purificación por HPLC preparativa de fase inversa de la solución resultante en un sistema Waters Autopurification, usando una columna 10 μ RP- γ 100 R de Polymerx [30 x 21,20 mm, 10 micrómetros, disolvente A: HCl 0,05 N en agua, disolvente B: CH₃CN; volumen de inyección: 3,5 ml (HCl 0,05 N en agua); elución en gradiente con B al 15 \rightarrow 80 % durante 10 min, después se mantuvo a 100 % durante 5 min; recogida de fracción dirigida a masas]. Las fracciones con el PM deseado, eluyendo a 6,95-8,10 min, se recogieron y se deshidrataron por congelación.

- 40 Se añadió paladio sobre carbono (10 %, 15 mg) a una solución del intermedio anterior en dioxano:MeOH (1:3, 2,3 ml). El matraz se equipó con un septo y se cargó de nuevo tres veces con gas de hidrógeno, y la reacción se agitó en una atmósfera (globo) de gas de hidrógeno durante 1,5 h. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite para retirar el catalizador de paladio y se concentró a presión reducida. La mitad del residuo resultante se purificó por purificación de HPLC preparativa de fase inversa en un sistema Waters Autopurification, usando una columna 10 μ RP- γ 100 R de Polymerx [30 x 21,20 mm, 10 micrómetros, disolvente A: HCl 0,05 N en agua, disolvente B: CH₃CN; volumen de inyección: 1,8 ml (HCl 0,05 N en agua); elución en gradiente con B al 0 \rightarrow 35 % durante 10 min, después se mantuvo a 100 % durante 5 min; recogida de fracción dirigida a masas]. Las fracciones con el PM deseado, eluyendo a 8,35-8,85 min, se recogieron y se deshidrataron por congelación para producir 0,93 mg del compuesto **65** (24 %): RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,17 (d, *J* = 11,0 Hz, 1 H), 4,59-4,53 (m, 1 H), 4,09 (s, 1 H), 3,48-3,37 (m, 2 H), 3,18-2,90 (m, 9 H), 2,59-2,50 (m, 1 H), 2,34-2,05 (m, 5 H), 1,70-1,59 (m, 1 H); EM (IEN) *m/z* 545,37 (M+H).

50

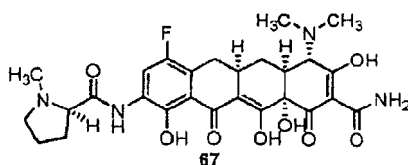
Compuesto de Referencia 66



- 5 La segunda mitad de **64** en bruto (0,012 mmol, 1,0 equiv.) se disolvió en DMF (500 μ l) y se añadieron secuencialmente formaldehído (solución acuosa al 37 %, 5,3 μ l, 0,072 mmol, 6 equiv.), trietilamina (5,0 μ l, 0,036 mmol, 3 equiv.) y triacetoxiborohidruro sódico (8,4 mg, 0,039 mmol, 3,2 equiv.). Después de 2 h, la mezcla de reacción se diluyó a 1,8 ml con HCl 0,05 N en H₂O y se purificó por HPLC preparativa de fase inversa en un sistema Waters Autopurification, usando una columna 10 μ RP- γ 100 R de Polymerx [30 x 21,20 mm, 10 micrómetros, disolvente A: HCl 0,05 N en agua, disolvente B: CH₃CN; volumen de inyección: 1,8 ml (HCl 0,05 N en agua); gradiente: B al 0→30 % durante 10 min; recogida de fracción dirigida a masas]. Las fracciones con el PM deseado, eluyendo a 8,6-9,35 min, se recogieron y se deshidrataron por congelación para proporcionar una mezcla del compuesto deseado y un producto sobre formulado. La mezcla del compuesto resultante se disolvió en una solución acuosa 4 N de HCl (1,5 ml) y se agitó durante 50 h, después se deshidrató por congelación para proporcionar 1,0 mg del compuesto deseado **66** (15 %): RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,17 (d, *J* = 10,4 Hz, 1 H), 4,36 (t, *J* = 8,6 Hz, 1 H), 4,08 (s, 1 H), 3,82-3,73 (m, 1 H), 3,20-2,90 (m, 12 H), 2,73-2,68 (m, 1 H), 2,35-2,10 (m, 5 H), 1,70-1,60 (m, 1 H); EM (IEN) *m/z* 559,38 (M+H).

Compuesto de Referencia 67

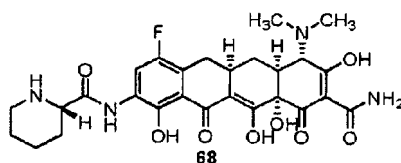
20



- 25 La segunda mitad de **65** en bruto (0,007 mmol, 1,0 equiv.) se disolvió en DMF (500 μ l) y se añadieron secuencialmente formaldehído (solución acuosa al 37 %, 3,1 μ l, 0,042 mmol, 6 equiv.), TEA (3,0 μ l, 0,021 mmol, 3 equiv.) y triacetoxiborohidruro sódico (4 mg, 0,026 mmol, 2,6 equiv.). Después de 2,2 h, la mezcla de reacción se diluyó a 1,8 ml con HCl 0,05 N en H₂O y se purificó por HPLC preparativa de fase inversa en un sistema Waters Autopurification, usando a usando una columna 10 μ RP- γ 100 R de Polymerx [30 x 21,20 mm, 10 micrómetros, disolvente A: HCl 0,05 N en agua, disolvente B: CH₃CN; volumen de inyección: 2,0 ml (HCl 0,05 N en agua); gradiente: B al 0→30 % durante 10 min; recogida de fracción dirigida a masas]. Las fracciones con el PM deseado, eluyendo a 8,9-9,6 min, se recogieron y se deshidrataron por congelación para proporcionar una mezcla del compuesto deseado y un producto sobre formulado. La mezcla del compuesto resultante se disolvió en una solución acuosa 6 N de HCl y se agitó durante 50 h, después se deshidrató por congelación para proporcionar 1,5 mg del compuesto deseado **67** (38 %) : RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,17 (d, *J* = 10,4 Hz, 1 H), 4,45-4,34 (m, 1 H), 4,08 (s, 1 H), 3,84-3,74 (m, 1 H), 3,20-2,90 (m, 12 H), 2,79-2,65 (m, 1 H), 2,33-2,05 (m, 5 H), 1,70-1,58 (m, 1 H); EM (IEN) *m/z* 559,40 (M+H).

35

Compuesto de Referencia 68

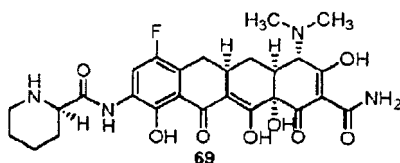


40

- 45 A una solución de ácido (S)-(-)-1-Cbz-piperidincarboxílico (34,2 mg, 0,13 mmol, 3 equiv.) y (hexafluorofosfato de 2-(7-aza-1H-benzotriazol-1-il)-1,7,3,3-tetrametiluronio) (50,0 mg, 0,13 mol, 3 equiv.) en DMF (200 μ l) se le añadió trietilamina (18 μ l, 0,13 mmol, 3 equiv.). Después de 30 min, se añadió la anilina **9** (17,5 mg, 0,039 mmol, 1 equiv.). Después de 16 h, la mezcla de reacción se diluyó a 3 ml con HCl 0,05 N en H₂O y se purificó por HPLC preparativa de fase inversa en un sistema Waters Autopurification, usando una columna 10 μ RP- γ 100 R de Polymerx [30 x 21,20 mm, 10 micrómetros, disolvente A: HCl 0,05 N en agua, disolvente B: CH₃CN; volumen de inyección: 3,5 ml (HCl 0,05 N en agua); elución en gradiente con B al 15→70 % durante 10 min, después se mantuvo a 100 % durante 5 min; recogida de fracción dirigida a masas]. Las fracciones con el PM deseado, eluyendo a 9,07-10,0 min, se

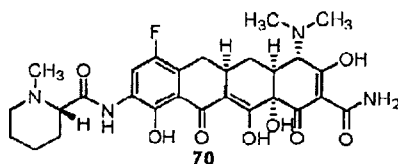
recogieron y se deshidrataron por congelación. Se añadió paladio sobre carbono (10 %, 4 mg) a una solución de esta espuma en dioxano:MeOH (1:3, 1,2 ml). El matraz se equipó con un septo y se cargó de nuevo tres veces con gas de hidrógeno. La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera (globo) de gas de hidrógeno durante 1,5 h, después se filtró a través de Celite para retirar el catalizador de paladio y se concentró a presión reducida. Se realizó purificación por HPLC preparativa de fase inversa del aceite resultante en un sistema Waters Autopurification, usando una columna 10 μ RP- γ 100 R Polymerx [30 x 21,20 mm, 10 micrómetros, disolvente A: HCl 0,05 N en agua, disolvente B: CH₃CN; volumen de inyección: 2,0 ml (HCl 0,05 N en agua); elución en gradiente con B al 0→35 % durante 10 min, después se mantuvo a 100 % durante 5 min; recogida de fracción dirigida a masas]. Las fracciones con el PM deseado, eluyendo a 8,15-8,58 min, se recogieron y se deshidrataron por congelación para producir 0,75 mg del compuesto **68** (4 %): RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,15 (d, *J* = 11,0 Hz, 1 H), 4,12-4,06 (m, 2 H), 3,48-3,40 (m, 2 H), 3,20-2,90 (m, 9 H), 2,36-2,18 (m, 3 H), 2,02-1,90 (m, 2 H), 1,82-1,60 (m, 4 H); EM (IEN) *m/z* 559,37 (M+H).

Compuesto de Referencia 69



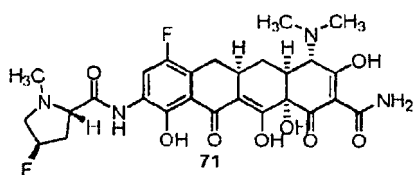
A una solución de ácido (R)-(+)-1-Cbz-piperidincarboxílico (35,0 mg, 0,13 mmol, 3 equiv.) y (hexafluorofosfato de 2-(7-aza-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio) (50,0 mg, 0,13 mol, 3 equiv.) en DMF (200 μ l) se le añadió TEA (18 μ l, 0,13 mmol, 3 equiv.). Después de 30 min, se añadió la anilina **9** (16,6 mg, 0,037 mmol, 1 equiv.). Después de 16 h, la mezcla de reacción se diluyó a 3 ml con HCl 0,05 N en H₂O y se purificó por HPLC preparativa de fase inversa en un sistema Waters Autopurification, usando una columna 10 μ RP- γ 100 R de Polymerx [30 x 21,20 mm, 10 micrómetros, disolvente A: HCl 0,05 N en agua, disolvente B: CH₃CN; volumen de inyección: 3,5 ml (HCl 0,05 N en agua); elución en gradiente con B al 10→50 % durante 10 min, después se mantuvo a 100 % durante 5 min; recogida de fracción dirigida a masas]. Las fracciones con el PM deseado, eluyendo a 12,1-12,9 min, se recogieron y se deshidrataron por congelación. Se añadió paladio sobre carbono (10 %, 5 mg) a una solución de esta espuma en dioxano:MeOH (1:3, 800 ml). El matraz se equipó con un septo y se cargó de nuevo tres veces con gas hidrógeno. La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera (globo) de gas de hidrógeno durante 1,75 h, después se filtró a través de Celite para retirar el catalizador de paladio y se concentró a presión reducida. Se realizó purificación por HPLC preparativa de fase inversa del aceite resultante en un sistema Waters Autopurification, usando una columna 10 μ RP- γ 100 R de Polymerx [30 x 21,20 mm, 10 micrómetros, disolvente A: HCl 0,05 N en agua, disolvente B: CH₃CN; volumen de inyección: 2,0 ml (HCl 0,05 N en agua); elución en gradiente con B al 0→35 % durante 10 min, después se mantuvo a 100 % durante 5 min; recogida de fracción dirigida a masas]. Las fracciones con el PM deseado, eluyendo a 8,75-9,16 min, se recogieron y se deshidrataron por congelación para producir 0,55 mg del compuesto **69** (3 %): RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,16 (d, *J* = 11,0 Hz, 1 H), 4,13-4,06 (m, 2 H), 3,50-3,43 (m, 2 H), 3,20-2,90 (m, 9 H), 2,38-2,18 (m, 3 H), 2,04-1,88 (m, 2 H), 1,83-1,60 (m, 4 H); EM (IEN) *m/z* 559,38 (M+H).

Compuesto de Referencia 70



A una solución del compuesto **68** (0,0138 mmol, 1 equiv.) en DMF (750 μ l) se le añadieron secuencialmente formaldehído (solución acuosa al 37 %, 6,2 μ l, 0,083 mmol, 6 equiv.), TEA (5,8 μ l, 0,041 mmol, 3 equiv.) y triacetoxiborohidruro sódico (11 mg, 0,051 mmol, 3,7 equiv.). Después de 17 h, la mezcla de reacción se concentró para retirar la amina y se añadió HCl acuoso 6 N (500 μ l). Después de 19 días, la solución de reacción se purificó por HPLC preparativa de fase inversa en un sistema Waters Autopurification, usando una columna 10 μ RP- γ 100 R de Polymerx [30 x 21,20 mm, 10 micrómetros, disolvente A: HCl 0,05 N en agua, disolvente B: CH₃CN; volumen de inyección: 2,5 ml (HCl 0,05 N en agua); gradiente: B al 15→50 % durante 15 min; recogida de fracción dirigida a masas]. Las fracciones con el PM deseado, eluyendo a 5,75-6,2 min, se recogieron y se deshidrataron por congelación para proporcionar 2,4 mg del compuesto deseado **70** (31 %): RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,16 (d, *J* = 11,0 Hz, 1 H), 4,08-4,04 (m, 1 H), 3,59-3,53 (m, 1 H), 3,20-3,10 (m, 5 H), 3,06-2,96 (m, 5 H), 2,90 (s, 3 H), 2,36-2,25 (m, 2 H), 2,11-2,05 (m, 1 H), 2,02-1,94 (m, 2 H), 1,90-1,74 (m, 2 H), 1,71-1,58 (m, 2 H); EM (IEN) *m/z* 573,33 (M+H).

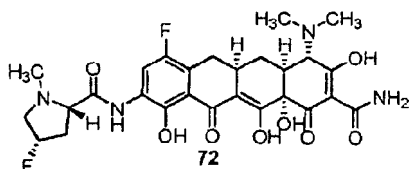
Compuesto de Referencia 71



- 5 Al Compuesto **9** (20 mg, 0,045 mmol, 1,0 equiv.) en THF se le añadieron Na₂CO₃ (9,5 mg, 0,089 mmol, 2,0 equiv.), (4R)-4-fluoro-1-metil-L-prolina (9,8 mg, 0,067 mmol, 1,5 equiv.) y HATU (34,6 mg, 0,047 mmol, 2,0 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. El análisis CL-EM indicó que el material de partida se había consumido por completo. Se añadió HCl/MeOH (1 ml, 4 N) a la mezcla a 0 °C y se agitó durante 2 min. La mezcla se concentró al vacío, el residuo se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar el producto
- 10 **71** (6,1 mg): RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,18 (d, *J* = 10,8 Hz, 1 H), 5,51 (d, *J* = 51,6 Hz, 1 H), 4,76-4,72 (m, 1 H), 4,22-4,16 (m, 1 H), 4,10 (s, 1 H), 3,74-3,63 (m, 1 H), 3,21-2,97 (m, 14 H), 2,35-2,21 (m, 2 H), 1,69-1,60 (m, 1 H); EM (IEN) *m/z* 577,1 (M+H).

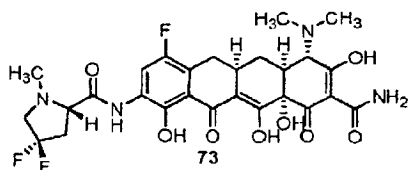
15 Los Compuestos de Referencia **72** y **73** se prepararon de una manera similar al compuesto **71** usando los aminoácidos correspondientes.

Compuesto de Referencia 72



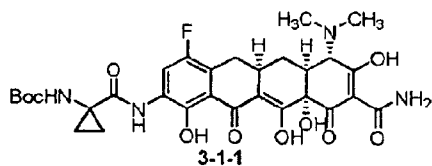
- 20 Preparado de forma similar al compuesto **71**: RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,16 (d, *J* = 10,8 Hz, 1 H), 5,48 (d, *J* = 51,2 Hz, 1H), 4,60-4,56 (m, 1 H), 4,11 (s, 1 H), 4,05-3,98 (m, 1 H), 3,67-3,54 (m, 1 H), 3,24-2,96 (m, 13 H), 2,55-2,44 (m, 1 H), 2,34-2,22 (m, 2 H), 1,70-1,66 (m, 1 H); EM (IEN) *m/z* 577,1 (M+H).

25 Compuesto de Referencia 73



- 30 Preparado de forma similar al compuesto **71**: RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,18 (d, *J* = 10,8 Hz, 1 H), 4,76-4,71 (m, 1 H), 4,17-4,12 (m, 1 H), 4,09 (s, 1 H), 3,96-3,86 (m, 1 H), 3,67-3,53 (m, 1 H), 3,55-3,53 (m, 1 H), 3,25-2,73 (m, 12 H), 2,33-2,19 (m, 2 H), 1,68-1,59 (m, 1 H); EM (FSI) *m/z* 595,3 (M+H).

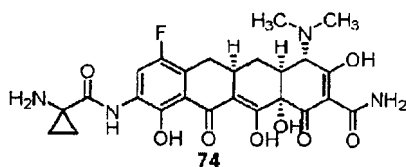
Compuesto de Preparación 3-1-1



- 35 Se agitaron ácido 1-(bocamino)ciclopropanocarboxílico (67,4 mg, 0,335 mmol), hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N,N*-tetrametiluronio (127 mg, 0,335 mmol) y trietilamina (0,078 ml, 0,56 mmol) en DMF (1 ml) durante 30 minutos. Se añadió el Compuesto **9** (50 mg, 0,112 mmol). Después de agitar durante una noche, la mezcla de reacción se purificó directamente por purificación de HPLC preparativa de fase inversa en un sistema
- 40 Waters Autopurification, usando una columna 10 μ RP-γ 100 R de Polymerex [30 x 21,20 mm, 10 micrómetros, disolvente A: HCl 0,05 N, disolvente B: CH₃CN, elución en gradiente con B al 0→50 % durante 10 min; recogida de

fracción dirigida a masas]. Las fracciones con el PM deseado se recogieron y se deshidrataron por congelación. El material volvió a purificarse por purificación de HPLC preparativa de fase inversa en un sistema Waters Autopurification, usando una columna 10 μ RP- γ 100 R de Polymerx [30 x 21,20 mm, 10 micrómetros, disolvente A: HCl 0,05 N, disolvente B: CH₃CN, elución en gradiente con B al 0→100 % durante 15 min; recogida de fracción dirigida a masas]. Las fracciones con el PM deseado se recogieron y se deshidrataron por congelación. Esto produjo 42 mg del compuesto **3-1-1** (59 %, ~80 % puro) que se usó sin purificación adicional: EM (IEN) *m/z* 631,41 (M+H).

Compuesto de Referencia **74**



10

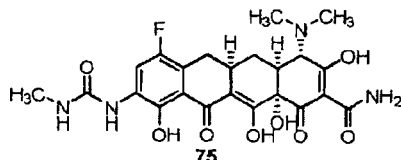
El Compuesto **3-1-1** (42 mg, 0,067 mmol), ~80 % puro se agitó en HCl 4 M en 1,4-dioxano (5 ml) durante una noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se purificó por purificación de HPLC preparativa de fase inversa en un sistema Waters Autopurification, usando una columna 10 μ RP- γ 100 R de Polymerx [30 x 21,20 mm, 10 micrómetros, disolvente A: HCl 0,05 N, disolvente B: CH₃CN, elución en gradiente con B al 0→50 % durante 10 min; recogida de fracción dirigida a masas]. Las fracciones con el PM deseado se recogieron y se deshidrataron por congelación. El material se disolvió en MeOH (1 ml) y la solución se añadió gota a gota a éter dietílico en agitación vigorosa (200 ml). El sólido resultante se recogió por filtración en una capa de Celite. Ésta se lavó con éter dietílico (3 veces) y el sólido se disolvió en MeOH y se concentró a presión reducida. El material se deshidrató por congelación, produciendo 25,8 mg del compuesto **74**: RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD con 1 gota de DCl) δ 8,00 (d, *J* = 7,0 Hz, 1 H), 4,05 (s, 1 H), 3,20-2,85 (m, 9 H), 2,36-2,06 (m, 2 H), 1,70-1,52 (m, 3 H), 1,35-1,22 (m, 2 H); EM (IEN) *m/z* 531,33 (M+H).

15

20

Compuesto de Referencia **75**

25



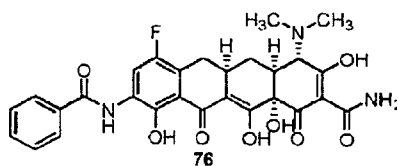
A una suspensión en diclorometano (5 ml) del compuesto **9** (0,260 g, 0,50 mmol, 1,0 equiv.) a ta, se le añadió trietilamina (0,139 ml, 1,00 mmol, 2,0 equiv.). La reacción se agitó a ta hasta que se formó una solución transparente. Se añadió gota a gota metilisocianato (89,4 μ l, 1,50 mmol, 3,0 equiv.) a la mezcla de reacción. La reacción se dejó en agitación a 25 °C durante 1 h. Se añadió más cantidad de metilisocianato (45 μ l, 0,75 mmol, 1,5 equiv.) y se agitó durante una noche. El análisis CLEM indicó que todavía había material de partida presente. El disolvente se retiró al vacío para dar **75** en bruto. El producto en bruto se purificó por HPLC en una columna 10 μ RP- γ 100 R de Polymerx [30 x 21,20 mm, 10 micrómetros, disolvente A: 0,05 N HCl, disolvente B: CH₃CN, muestra en 2,0 ml (HCl 0,05 N), elución en gradiente con B al 15→65 % durante 15 min, recogida de fracción dirigida a masas] para producir el producto deseado **75** en forma de un sólido de color amarillo (80 mg, 31,7 %): RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,12 (d, *J* = 11,4 Hz, 1 H), 4,07 (s, 1 H), 3,04 (s, 3 H), 2,96 (s, 3 H), 3,13 -2,93 (m, 3 H), 2,77 (s, 3 H), 2,27-2,15 (m, 2 H), 1,69-1,57 (m, 1 H); EM (IEN) *m/z* 505,41 (M+H).

30

35

Compuesto de Referencia **76**

40



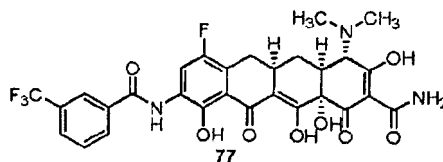
Al Compuesto **9** (20 mg, 0,045 mmol, 1,0 equiv.) en THF se le añadieron Na₂CO₃ (9,5 mg, 0,089 mmol, 2,0 equiv.) y 0,1 ml de una solución de cloruro de benzoilo (54 μ l en 1 ml de THF, 0,047 mmol, 1,05 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El análisis CL-NLS indicó que el material de partida se había consumido por completo. Se añadió HCl/MeOH (1 ml, 4 N) a la mezcla a 0 °C y se agitó durante 2 min. La mezcla se concentró al vacío, el residuo se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar el producto **76** (5,5

45

mg): RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,23 (d, *J* = 10,8 Hz, 1 H), 7,97 (d, *J* = 7,6 Hz, 2 H), 7,66-7,54 (m, 3 H), 4,11 (s, 1H), 3,21-2,90 (m, 9 H), 2,37-2,24 (m, 2 H), 1,72-1,66 (m, 1 H); EM (IEN) *m/z* 552,1 (M+H).

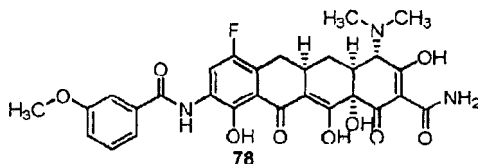
5 Los Compuesto de Referencia **77-83** se prepararon de una manera similar al compuesto **76** usando los cloruros de ácido correspondientes.

Compuesto de Referencia **77**



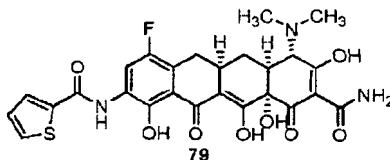
10 RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,25 (s, 1 H), 8,21 (d, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 8,14 (d, *J* = 10,4 Hz, 1 H), 7,92 (d, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 7,76 (t, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 4,08 (s, 1 H), 3,21-2,89 (m, 9 H), 2,35-2,22 (m, 2 H), 1,71-1,61 (m, 1 H); EM (EST) *m/z* 620,1 (M+H).

15 Compuesto de Referencia **78**



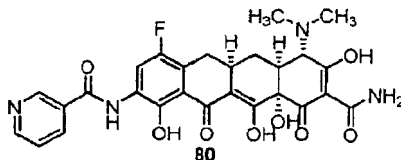
20 RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,10 (d, *J* = 10,8 Hz, 1 H), 7,41-7,33 (m, 3 H), 7,09-7,07 (m, 1 H), 4,00 (s, 1 H), 3,78 (s, 3 H), 3,12-2,86 (m, 9 H), 2,23-2,13 (m, 2 H), 1,60-1,50 (m, 1 H); EM (IEN) *m/z* 582,1 (M+H).

Compuesto de Referencia **79**



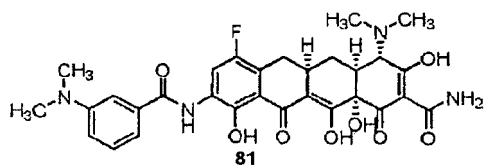
25 RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,12 (d, *J* = 10,8 Hz, 1 H), 7,89 (d, *J* = 3,2 Hz, 1 H), 7,78 (d, *J* = 4,8 Hz, 1 H), 7,22 (t, *J* = 8,8 Hz, 1 H), 4,10 (s, 1 H), 3,20-2,98 (m, 9 H), 2,36-2,20 (m, 2 H), 1,68-1,61 (m, 1 H); EM (IEN) *m/z* 558,1 (M+H).

30 Compuesto de Referencia **80**



35 RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 9,34 (s, 1 H), 9,04-9,00 (m, 2 H), 8,20-8,15 (m, 2 H), 4,07 (s, 1 H), 3,27-2,94 (m, 9 H), 2,34-2,18 (m, 2 H), 1,68-1,59 (m, 1 H); EM (IEN) *m/z* 553,1 (M+H).

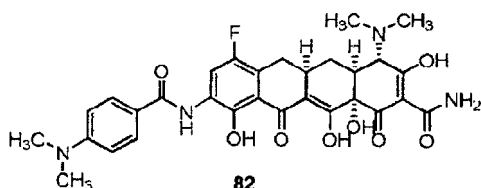
Compuesto de Referencia 81



- 5 RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,13-8,06 (m, 2 H), 7,98 (d, *J* = 7,6 Hz, 1 H), 7,77 (d, *J* = 7,2 Hz, 1 H), 7,67 (t, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 4,01 (s, 1 H), 3,26 (s, 6 H), 3,14-2,83 (m, 9 H), 2,27-2,1,3 (m, 2 H), 1,64-1,52 (m, 1 H); EM (IEN) *m/z* 595,1 (M+H).

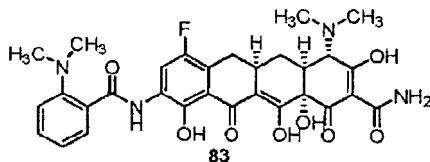
Compuesto de Referencia 82

10



15 RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,08 (d, *J* = 10,8 Hz, 1 H), 7,98 (d, *J* = 8,4 Hz, 2 H), 7,49 (d, *J* = 8,4 Hz, 2 H), 4,02 (s, 1 H), 3,19 (s, 6 H), 3,12-2,88 (m, 9 H), 2,24-2,13 (m, 2H), 1,60-1,51 (m, 1 H); EM (IEN) *m/z* 595,1 (M+H).

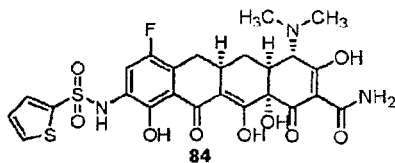
Compuesto de Referencia 83



- 20 RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,19-8,14 (m, 2 H), 8,05 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 7,91-7,89 (m, 1 H), 7,76-7,74 (m, 1 H), 4,12 (s, 1 H), 3,32 (s, 6H), 3,21-2,96 (m, 9 H), 2,41-1,98 (m, 2 H), 1,72-1,59 (m, 1 H); EM (IEN) *m/z* 595,0 (M+H).

Compuesto de Referencia 84

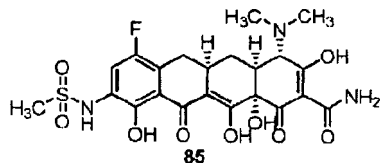
25



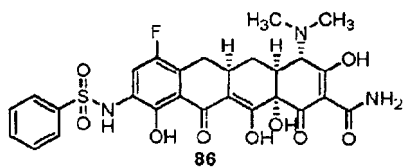
- 30 Al Compuesto 9 (20 mg, 0,045 mmol, 1,0 equiv.) en THF se le añadieron DIEA (11,5 mg, 0,089 mmol, 2,0 equiv.) y cloruro de 2-tiofenosulfonilo (12,2 mg, 0,067 mmol, 1,5 equiv.). Las mezclas de reacción se agitaron a temperatura ambiente durante 20 horas. El análisis CL-EM indicó que el material de partida se había consumido por completo. Se añadió HCl/MeOH (1 ml, 4 N) a la mezcla a 0 °C y se agitó durante 2 min. La mezcla se concentró al vacío, el residuo se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar el compuesto 84 (2,0 mg); RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,75 (dd, *J* = 5,2, 1,2 Hz, 1 H), 7,59 (d, *J* = 2,8 Hz, 1 H), 7,52 (d, *J* = 10,4 Hz, 1 H), 7,09 (t, *J* = 4,4 Hz, 1 H), 4,07 (s, 1 H), 3,11-2,92 (m, 9 H), 2,30-2,18 (m, 2 H), 1,68-1,58 (m, 1 H); EM (IEN) *m/z* 593,9 (M+H).

35

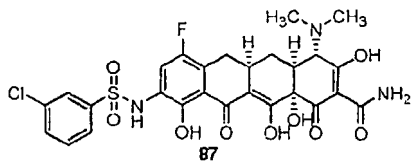
Los Compuestos 85-87 se prepararon de una manera similar al compuesto 84 usando los cloruros de sulfonilo correspondientes.

Compuesto de Referencia **85**

- 5 RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,44 (d, *J* = 10,0 Hz, 1 H), 4,10 (s, 1 H), 3,21-2,90 (m, 12 H), 2,34-2,22 (m, 2 H), 1,67-1,61 (m, 1 H); EM (IEN) *m/z* 526,1 (M+H).

Compuesto de Referencia **86**

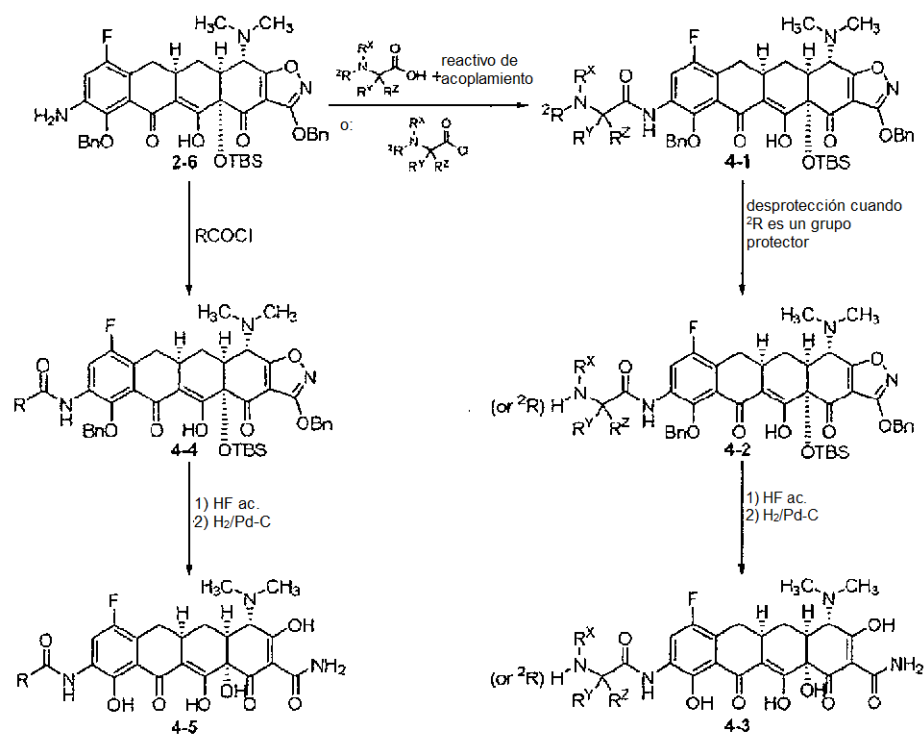
- 10 RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,82 (d, *J* = 7,6 Hz, 2 H), 7,58-7,46 (m, 4 H), 4,07 (s, 1 H), 3,10-2,92 (m, 9 H), 2,35-2,25 (m, 2 H), 1,65-1,55 (m, 1 H); EM (IEN) *m/z* 552,1 (M+H).

15 Compuesto de Referencia **87**

- 20 RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,72 (t, *J* = 5,6 Hz, 1 H), 7,62 (d, *J* = 7,6 Hz, 1 H), 7,50 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 7,41-7,38 (m, 2 H), 3,97 (s, 1 H), 3,03-2,82 (m, 9 H), 5 2,19-2,06 (m, 2 H), 1,53-1,50 (m, 1 H); EM (IEN) *m/z* 622,1 (M+H).

Ejemplo de Referencia 4. Síntesis de Compuestos de Referencia de la Fórmula Estructural (I), en la que X es hidrógeno e Y es -NH-C(O)-heterociclilo o -NH-C(O)-heteroarilo

Esquema 4

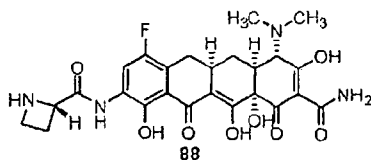


5

En el Esquema 4, R representa heteroarilo y R² es R^A como se ha definido en la Fórmula Estructural (A'). Para determinados compuestos preparados mediante el Esquema 4 y que se describen más adelante, R^Z es hidrógeno y R^X y R^Y se toman junto con los átomos de carbono y nitrógeno a los que están respectivamente enlazados, para formar un heterociclilo saturado, opcionalmente sustituido de 4-7 miembros. Sin embargo, será evidente para los expertos en la materia que este Esquema 4 también será útil para sintetizar compuestos en los que R^X, R^Y y R^Z son R^B, R^D y R^E, respectivamente, como se define en la fórmula estructural (A').

10

Los siguientes compuestos de referencia se prepararon de acuerdo con el Esquema 4.

15 **Compuesto de Referencia 88**

A una suspensión de ácido 1-Fmoc-L-azetidín-2-carboxílico (135 mg, 0,42 mmol, 2,9 equiv.) y (hexafluorofosfato de 2-(7-aza-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio) (164 mg, 0,43 mol, 3 equiv.) en THF (1,5 ml) se le añadió trietilamina (60 µl, 0,43 mmol, 3 equiv.). Después de 30 min, se añadió la anilina **2-6** (106 mg, 0,14 mmol, 1 equiv.). Después de 18 h, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Se realizó HPLC preparativa de fase inversa del aceite resultante en un sistema Waters Autopurification, usando una columna Prep C18 OBD de Sunfire [5 µm, 19 x 50 mm; caudal, 20 ml/min; Disolvente A: H₂O con HCO₂H al 0,1 %; Disolvente B: CH₃CN con HCO₂H al 0,1 %; volumen de inyección: 3 x 2,0 ml (CH₂CN), gradiente: B al 80→100 % durante 15 min; recogida de fracción dirigida a masas]. Las fracciones con el PM deseado, eluyendo a 10,35-12,0 min, se recogieron y se deshidrataron por congelación para proporcionar 131 mg de un polvo de color amarillo.

25

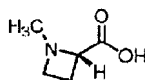
A una solución del intermedio anterior en CH₂Cl₂ (2 ml) se le añadió piperidina (500 µl). Después de 30 min, la solución de reacción se vertió en tampón fosfato acuoso de pH 7 y se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Las capas

30

orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación del aceite en bruto resultante por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (Sílice, 5 g, gradiente de EtOAc en hexano de 0 a 5 a 10 a 50 %) proporcionó 47,6 mg del intermedio.

- 5 La mitad del intermedio anterior (24 mg) se disolvió en acetonitrilo (1 ml) y se añadió una solución acuosa de HF (50 %, 200 μl). Después de 18,5 h, la solución de reacción se vertió en una solución acuosa de K_2HPO_4 (2,5 g en 20 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron a presión reducida.
- 10 Se añadió paladio sobre carbono (10 %, 12,5 mg) a una solución del intermedio anterior en dioxano:MeOH (1:1, 1 ml). El matraz se equipó con un septo y se cargó de nuevo tres veces con gas de hidrógeno. Se burbujó gas de hidrógeno a través de la solución de reacción durante tres minutos y la mezcla de reacción se agitó en una atmósfera (globo) de gas de hidrógeno durante 4,5 h. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite para retirar el catalizador de paladio y se concentró a presión reducida. Se realizó purificación por HPLC preparativa de fase inversa del aceite resultante en un sistema Waters Autopurification, usando una columna 10 μm RP- γ 100 R de Polymerx [30 x 21,20 mm, 10 micrómetros, disolvente A: HCl 0,05 N en agua, disolvente B: CH_3CN , volumen de inyección: 3,0 ml (HCl 0,05 N en agua); elución en gradiente con B al 0 \rightarrow 30 % durante 10 min, después se mantuvo a 100 % durante 5 min; recogida de fracción dirigida a masas]. Las fracciones con el PM deseado, eluyendo a 9,8-11,25 min, se recogieron y se deshidrataron por congelación. El polvo impuro resultante se purificó por HPLC preparativa de fase inversa de la manera anterior con elución en gradiente con B al 15 \rightarrow 50 % durante 12 min, después se mantuvo a 100 % durante 3 min; recogida de fracción dirigida a masas. Las fracciones con el PM deseado, eluyendo a 6,5-8,0 min, se recogieron y se deshidrataron por congelación para producir 2,0 mg del compuesto **88** (5 %): RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,25 (d, $J = 11,0$ Hz, 1 H), 5,29-5,24 (m, 1 H), 4,20-4,11 (m, 1 H), 4,09 (s, 1 H), 3,19-2,89 (m, 10 H), 2,69-2,56 (m, 1 H), 2,33-2,19 (m, 2 H), 1,68-1,56 (m, 1 H); EM (IEN) m/z 531,30 (M+H).
- 25 (M+H).

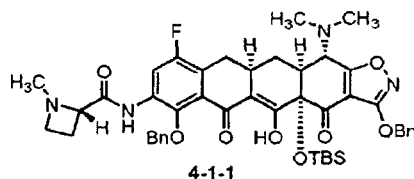
Ácido *N*-metil-L-azetidín-2-carboxílico



- 30 A una suspensión de ácido L-azetidín-2-carboxílico (290 mg, 2,87 mmol, 1 equiv.) en MeOH (3,6 ml), se le añadieron una solución acuosa de formaldehído (37 %, 235 μl , 3,15 mmol, 1,1 equiv.) y paladio sobre carbono (10 %, 76 mg). El matraz se equipó con un septo y se cargó de nuevo tres veces con gas hidrógeno. La reacción se agitó en una atmósfera (globo) de gas de hidrógeno durante 19 h y se filtró a través de Celite para retirar el catalizador de paladio.
- 35 La solución resultante se concentró a presión reducida, se concentró en tolueno tres veces y se secó al vacío para proporcionar ácido *N*-metil-L-azetidín-2-carboxílico: RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 4,50 (t, $J = 9,5$ Hz, 1 H), 3,96 (dt, $J = 4,3, 9,8$ Hz, 1 H), 3,81 (c, $J = 9,8$ Hz, 1 H), 2,86 (s, 3 H), 2,71-2,60 (m, 1 H), 2,50-2,38 (m, 1 H).

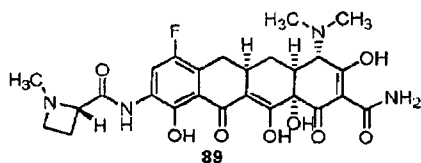
Compuesto de Preparación **4-1-1**

40



- A una suspensión de anilina **2-6** (302 mg, 0,408 mmol, 1 equiv.) y ácido *N*-metil-L-azetidín-2-carboxílico (148 mg, 1,28 mmol, 3,1, equiv.) en CH_2Cl_2 (6 ml) se le añadieron tetrafluoroborato de *O*-(benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (395 mg, 1,23 mmol, 3 equiv.) y DIEA (285 μl , 1,64 mmol, 4 equiv.). Después de 16,5 h, la solución de color naranja resultante se concentró a presión reducida y se purificó por HPLC preparativa de fase inversa en un sistema Waters Autopurification, usando una columna Prep C18 OBD de Sunfire [5 μm , 19 x 50 mm; caudal, 20 ml/min; Disolvente A: H_2O con HCO_2H al 0,1 %; Disolvente B: CH_3CN con HCO_2H al 0,1 %; volumen de inyección: 4 x 2,5-3,0 ml (CH_3CN); gradiente: B al 50 \rightarrow 90 % durante 15 min; recogida de fracción dirigida a masas]. Dos conjuntos de fracciones con el PM deseado, eluyendo a 4,6-6,5 min y 6,5-9,4 min, se recogieron por separado y se deshidrataron por congelación para proporcionar 147 mg de **4-1-1** (43 %): RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 16,04 (s, 1 H), 10,10 (s, 1 H), 8,48 (d, $J = 11,0$ Hz, 1 H), 7,54-7,48 (m, 4 H), 7,40-7,32 (m, 5 H), 5,36 (s, 2 H), 4,99 (d, $J = 9,8$ Hz, 1 H), 4,90 (d, $J = 9,8$ Hz, 1 H), 3,96 (d, $J = 10,4$ Hz, 1 H), 3,54 (t, $J = 7,9$ Hz, 1 H), 3,39-3,34 (m, 1 H), 3,25-3,19 (m, 1 H), 3,05-2,92 (m, 2 H), 2,58-2,36 (m, 10 H), 2,23-2,06 (m, 4 H), 0,81 (s, 9 H), 0,28 (s, 3 H), 0,11 (s, 3 H); EM (ES1) m/z 837,37 (M+H).
- 55

Compuesto de Referencia 89

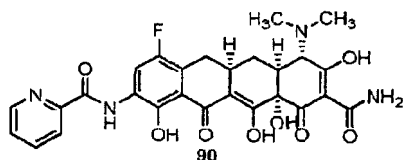


- 5 A una solución de **4-1-1** (147 mg, 0,175 mmol, 1 equiv.) en dioxano (3,5 ml) se le añadió una solución acuosa de HF (50 %, 750 μ l). Después de 4 h, la solución de reacción se vertió en una solución acuosa de K_2HPO_4 (9 g en 90 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar 128,4 mg de una espuma en bruto de color amarillo.
- 10 El producto de desprotección de HF (144 mg, 0,199 mmol, 1 equiv.) se disolvió en dioxano:MeOH (1:1, 4 ml), y se añadió paladio sobre carbono (10 %, 43,5 mg). El matraz se equipó con un septo y se cargó de nuevo tres veces con gas de hidrógeno. Se burbujó gas de hidrógeno a través de la solución de reacción durante tres minutos y la mezcla de reacción se agitó en una atmósfera (globo) de gas de hidrógeno durante 3,25 h. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite para retirar el catalizador de paladio y se concentró a presión reducida. Se realizó HPLC preparativa de fase inversa de este aceite en un sistema Waters Autopurification, usando una columna 10 μ RP- γ 100 R de Polymerx [30 x 21,20 mm, 10 micrómetros, disolvente A: HCl 0,05 N en agua, disolvente B: CH_3CN ; volumen de inyección: 2 x 3,2 ml (HCl 0,05 N en agua); gradiente: B al 10 \rightarrow 35 % durante 20 min; recogida de fracción dirigida a masas]. Las fracciones con el PM deseado, eluyendo a 6,10-8,40 min y 6,9-9,4 min, respectivamente para cada desarrollo, se combinaron. El pH de la solución a 0 $^{\circ}C$ se ajustó (pH de 1,8 a pH 7,4) mediante adición gota a gota de una solución acuosa 0,5 M de NaOH (aproximadamente 7,8 ml) y se supervisó cuidadosamente con un medidor electrónico de pH. La solución acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 60 ml) y las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar 79,7 mg del compuesto **89** en forma de la base libre (0,146 mmol, 73 %). Este sólido de color amarillo se disolvió en MeOH (3 ml) y se añadió $MeSO_3H$ (19 μ l, 0,292 mmol, 2 equiv.). La solución se concentró a presión reducida, se secó al vacío y se deshidrató por congelación en agua para proporcionar 105 mg de **89** en forma de la sal dimesilato. RMN 1H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,22 (d, $J = 11,0$ Hz, 1 H), 5,16 (t, $J = 8,6$ Hz, 1 H), 4,21-4,12 (m, 1 H), 4,09-4,02 (m, 2 H), 3,17-2,85 (m, 10 H), 2,68 (s, 6 H, mesilato H), 2,64-2,59 (m, 1 H), 2,34-2,15 (m, 2 H), 1,70-1,58 (m, 1 H); EM (IEN) m/z 545,18 (M+H).
- 25
- 30

Procedimientos Generales de Referencia para la Preparación de los Compuestos de Referencia 90-94

- A una solución de la anilina **2-6** (1 equiv.) en THF (0,05-0,09 M) se le añadió un cloruro de ácido (3 equiv.). La solución de reacción se filtró a través de Celite y se concentró a presión reducida. El aceite resultante se disolvió en dioxano (1 ml) y se añadió una solución acuosa de HF (50 %, 200 μ l). Después de que se completara, la reacción se vertió en una solución acuosa de K_2HPO_4 (2,6 g en 30 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron a presión reducida. Se añadió paladio sobre carbono (10 %) a una solución de este aceite en bruto en dioxano:MeOH (1:1, 1 ml). El matraz se equipó con un septo y se cargó de nuevo tres veces con gas de hidrógeno, y después la solución se desgasificó burbujando hidrógeno durante 2 minutos. La reacción se agitó en una atmósfera (globo) de gas de hidrógeno durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite para retirar el catalizador de paladio y se concentró a presión reducida. Los productos en bruto se purificaron por HPLC preparativa de fase inversa.
- 35
- 40

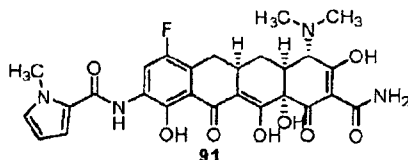
Compuesto de Referencia 90



- 45 Preparado por el procedimiento general anterior con los siguientes reactivos: la anilina **2-6** (21,1 mg, 0,028 mmol, 1 equiv.), cloruro clorhidrato de picolinóilo (15,8 mg, 0,088, 3 equiv.), con trietilamina (11,7 μ l, 0,084 mmol, 3 equiv.) y Pd al 10 %-C (10 mg), proporcionaron un aceite en bruto. Se realizó HPLC preparativa de fase inversa del producto en bruto en un sistema Waters Autopurification, usando una columna 10 μ RP- γ 100 R de Polymerx [30 x 21,20 mm, 10 micrómetros, disolvente A: HCl 0,05 N en agua, disolvente B: CH_3CN ; volumen de inyección: 2,5 ml (HCl 0,05 N en agua); gradiente: B al 10 \rightarrow 60 % durante 20 min; recogida de fracción dirigida a masas]. Las fracciones con el PM deseado, eluyendo a 14,8-16,4 min, se recogieron y se deshidrataron por congelación para proporcionar 5,8 mg del
- 50

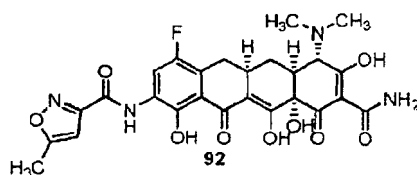
compuesto deseado 90 (37 %): RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,73-8,69 (m, 1 H), 8,58-8,52 (m, 1 H), 8,27-8,21 (m, 1 H), 8,08-8,00 (m, 1 H), 7,66-7,60 (m, 1 H), 4,09 (s, 1 H), 3,29-2,92 (m, 9 H), 2,38-2,18 (m, 2 H), 1,72-1,60 (m, 1 H); EM (IEN) m/z 553,27 (M+H).

5 Compuesto de Referencia **91**



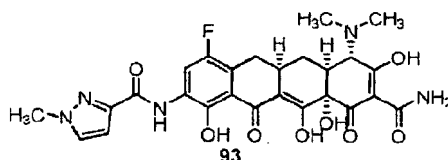
Preparado por el procedimiento general anterior con los siguientes reactivos: la anilina **2-6** (31,0 mg, 0,042 mmol, 1 equiv.), cloruro de 1-metilpimole-2-carbonilo (22 mg, 0,15 mmol, 3 equiv.) y Pd al 10 %-C (10 mg). Se realizó HPLC preparativa de fase inversa del producto en bruto en un sistema Waters Autopurification, usando una columna 10 μ RP- γ 100 R de Polymerx [30 x 21,20 mm, 10 micrómetros, disolvente A: HCl 0,05 N en agua, disolvente B: CH_3CN ; volumen de inyección: 2,0 ml (HCl 0,05 N en agua); gradiente: B al 20 \rightarrow 70 % durante 20 min; recogida de fracción dirigida a masas]. Las fracciones con el PM deseado se recogieron, se deshidrataron por congelación y se repurificaron mediante el mismo sistema con el gradiente: B al 10 \rightarrow 60 % durante 20 min. Las fracciones con el PM deseado, eluyendo a 1,5,5-1,6,5 min, se recogieron y se deshidrataron por congelación para proporcionar 2,5 mg del compuesto deseado **91** (11 %): RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,20 (d, $J = 11,6$ Hz, 1 H), 6,98-6,86 (m, 2 H), 6,17-6,10 (m, 1 H), 4,08 (s, 1 H), 3,94 (s, 3 H), 3,19-2,90 (m, 9 H), 2,33-2,18 (m, 2 H), 1,80-1,56 (m, 1 H); EM (IEN) m/z 555,32 (M+H).

20 Compuesto de Referencia **92**



Preparado por el procedimiento general anterior con los siguientes reactivos: la anilina **2-6** (31,0 mg, 0,042 mmol, 1 equiv.), cloruro de 5-metilisoxazol-3-carbonilo (19,0 mg, 0,13 mmol, 3 equiv.) y Pd al 10 %-C (10 mg). Se realizó HPLC preparativa de fase inversa del producto en bruto en un sistema Waters Autopurification, usando una columna 10 μ RP- γ 100 R de Polymerx [30 x 21,20 mm, 10 micrómetros, disolvente A: HCl 0,05 N en agua, disolvente B: CH_3CN ; volumen de inyección: 2,8 ml (HCl 0,05 N en agua); gradiente: B al 10 \rightarrow 60 % durante 20 min; recogida de fracción dirigida a masas]. Las fracciones con el PM deseado, eluyendo a 14,5-15,5 min, se recogieron y se deshidrataron por congelación para proporcionar 4,0 mg del compuesto deseado **92** (17 %): RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,32 (d, $J = 11,0$ Hz, 1 H), 6,59 (s, 1 H), 4,09 (s, 1 H), 3,19-2,90 (m, 9 H), 2,52 (s, 3 H), 2,34-2,18 (m, 2 H), 1,71-1,58 (m, 1 H); EM (IEN) m/z 557,26 (M+H).

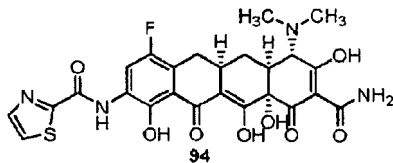
35 Compuesto de Referencia **93**



Preparado por el procedimiento general anterior con los siguientes reactivos: la anilina **2-6** (30,0 mg, 0,041 mmol, 1 equiv.), cloruro de 1-metil-1H-pirazol-3-carbonilo (16,8 mg, 0,12 mmol, 3 equiv.) y Pd al 10 %-C (20 mg). Se realizó HPLC preparativa de fase inversa del producto en bruto en un sistema Waters Autopurification, usando una columna 10 μ RP- γ 100 R de Polymerx [30 x 21,20 mm, 10 micrómetros, disolvente A: HCl 0,05 N en agua, disolvente B: CH_3CN ; volumen de inyección: 3,2 ml (HCl 0,05 N en agua); gradiente: B al 10 \rightarrow 60 % durante 20 min; recogida de fracción dirigida a masas]. Las fracciones con el PM deseado, eluyendo a 12,5-14,5 min, se recogieron y se deshidrataron por congelación para proporcionar 11,2 mg del compuesto deseado **93** (49 %): RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,38 (d, $J = 11,0$ Hz, 1 H), 7,68 (s, 1 H), 6,82-6,76 (m, 1 H), 4,09 (s, 1 H), 3,99 (s, 3 H), 3,16-2,90 (m, 9 H),

2,31-2,16 (m, 2 H), 1,70-1,56 (m, 1 H); EM (IEN) m/z 556,31 (M+H).

Compuesto de Referencia **94**



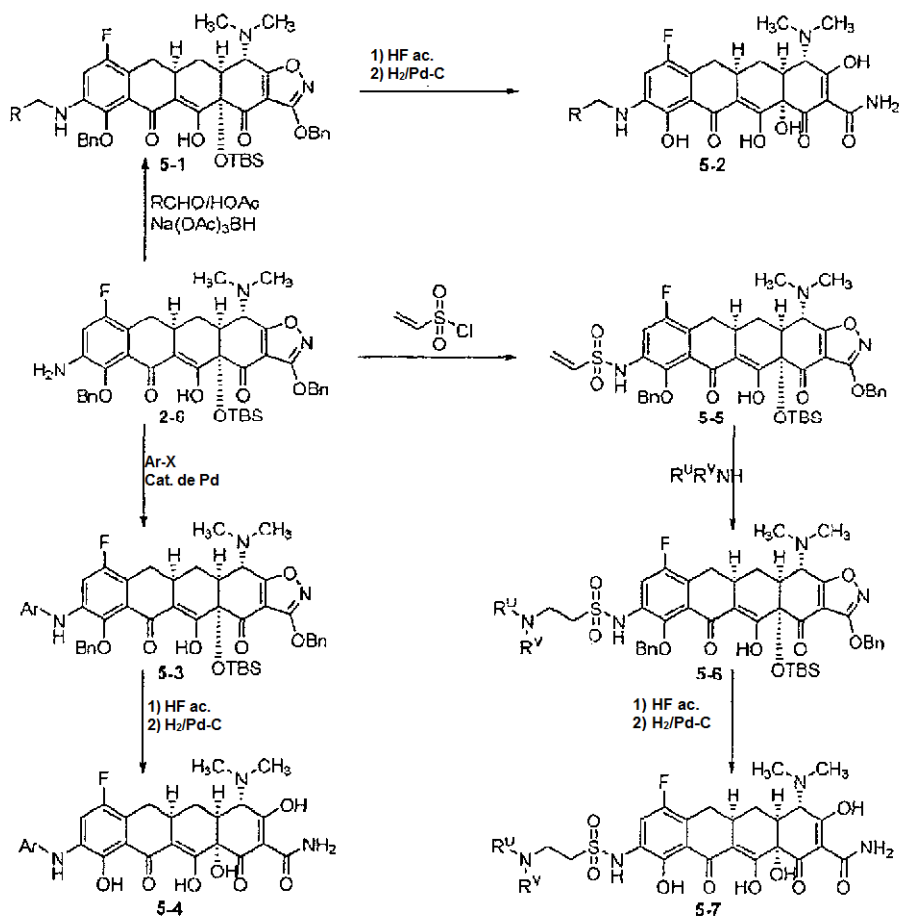
5

Preparado por el procedimiento general anterior con los siguientes reactivos: la anilina **2-6** (30,0 mg, 0,041 mmol, 1 equiv.), cloruro de 1,3-tiazol-2-carbonilo (17,8 mg, 0,12 mmol, 3 equiv.) y Pd al 10 %-C (15 mg). Se realizó HPLC preparativa de fase inversa del producto en bruto en un sistema Waters Autopurification, usando una columna 10 μ RP- γ 100 R de Polymerx [30 x 21,20 mm, 10 micrómetros, disolvente A: HCl 0,05 N en agua, disolvente B: CH₃CN; volumen de inyección: 3,2 ml (HCl 0,05 N en agua); gradiente: B al 10→60 % durante 20 min; recogida de fracción dirigida a masas]. Las fracciones con el PM deseado, eluyendo a 14,6-17,0 min, se recogieron y se deshidrataron por congelación para proporcionar 5,4 mg del compuesto deseado **94** (23 %): RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,38 (d, $J = 11,0$ Hz, 1 H), 8,02 (d, $J = 3,0$ Hz, 1 H), 7,95 (d, $J = 2,4$ Hz, 1 H), 4,09 (s, 1 H), 3,20-2,90 (m, 9 H), 2,34-2,17 (m, 2 H), 1,70-1,56 (m, 1 H); EM (IEN) m/z 559,23 (M+H).

15

Ejemplo de Referencia 5. Síntesis de Compuestos de Referencia de la Fórmula Estructural (A'), en la que Y es -N(R^A)(R^B) o -NH-SO₂-(CH₂)₂-N(R^A)(R^B).

Esquema 5

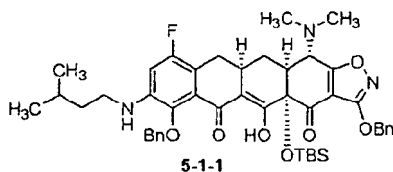


20

En el Esquema 5, R representa -alquilo (C₁-C₆), -alquileo (C₀-C₅)-carbociclilo, -alquileo (C₀-C₅)-arilo, -alquileo (C₀-C₅)-heterociclilo, -alquileo (C₀-C₅)-heteroarilo, -alquileo (C₁-C₃)-N(R^A)(R^B); Ar representa un arilo o un grupo heteroarilo; y R^U y R^V son R^A y R^B, respectivamente, como se ha definido en la Fórmula Estructural (A').

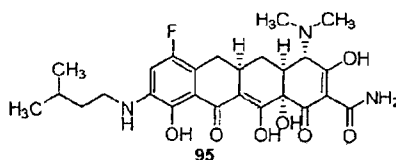
5 Los siguientes compuestos de referencia se prepararon de acuerdo con el Esquema 5.

Compuesto de Referencia **5-1-1**



10 El Compuesto 2-6 (150 mg, 0,203 mmol, 1,0 equiv.) se disolvió en 1,2-dicloroetano (3 ml). Se añadieron HOAc (58,1 µl, 1,01 mmol, 5 equiv.) e isovaleraldehído (32,9 µl, 0,304 mmol, 1,5 equiv.). La mezcla se agitó durante 1 h. Se añadió Na(OAc)₃BH (129 mg, 0,609 mmol, 3,0 equiv.) y la mezcla resultante se agitó durante una hora más. La mezcla se lavó con H₂O (10 ml) y se concentró para dar **5-1-1** en bruto (250 mg), que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional: EM (IEN) *m/z* 810,59 (M+H).

Compuesto de Referencia **95**



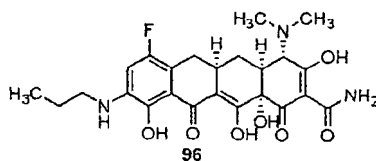
20 Se añadió HF acuoso (0,3 ml, 48-50 %) a una solución en CH₃CN (1,5 ml) de 5-1-1 (250 mg en bruto) en un vial de plástico a 25 °C. La reacción se agitó a 25 °C durante 18 h. La mezcla resultante se vertió en una solución acuosa (10 ml) de K₂HPO₄ (2 g). La solución se extrajo con EtOAc (3 x 15 ml). Los extractos de EtOAc combinados se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron para dar el intermedio en bruto (155 mg).

25 Se añadió Pd al 10 %-C (20 mg) a una solución en dioxano/MeOH (4 ml, 1:1) del intermedio en bruto anterior. También se añadió HCl/MeOH (0,5 ml, 0,5 N). La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de H₂ (globo) a 25 °C durante 2 h y se filtró a través de una capa de Celite. El filtrado se concentró para dar el producto en bruto 144 mg. El producto en bruto se purificó por HPLC en una columna 10 µ RP-γ 100 R de Polymerx [30 x 21,20 mm, 10 micrómetros, disolvente A: HCl 0,05 N, disolvente B: CH₃CN, muestra en 2,0 ml (HCl 0,05 N), elución en gradiente con B al 10→100 % durante 15 min, recogida de fracción dirigida a masas] para producir el producto deseado **95** en forma de un sólido de color amarillo (82 mg, 78 %, 2 etapas): RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,44 (d, *J* = 9,2 Hz, 1 H), 4,12 (s, 1 H), 3,42-3,37 (m, 2 H), 3,05 (s, 3 H), 2,97 (s, 3 H), 3,21 -2,97 (m, 3 H), 2,39-2,30 (m, 1 H), 2,29-2,22 (nm, 1 H), 1,79-1,59 (m, 4 H), 0,98 (d, *J* = 6,4 Hz, 6 H); EM (IEN) *m/z* 518,43 (M+H).

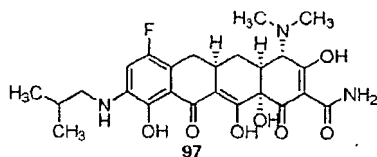
35 Los Compuestos de Referencia **96-101** se prepararon de manera similar al compuesto de referencia **95** usando los aldehídos correspondientes en la etapa de alquilación reductora.

Compuesto de Referencia **96**

40



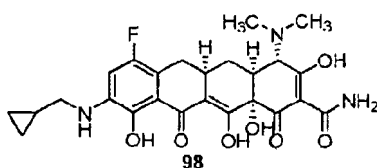
45 RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,39 (d, *J* = 9,2 Hz, 1 H), 4,10 (s, 1 H), 3,34 (t, *J* = 7,8 Hz, 2 H), 3,04 (s, 3 H), 2,96 (s, 3 H), 3,21 -2,95 (m, 3 H), 2,35 (t, *J* = 13,7 Hz, 1 H), 2,27-2,20 (m, 1 H), 1,82-1,72 (m, 2H), 1,71-1,60 (m, 1 H), 1,05 (t, *J* = 7,4 Hz, 3 H); EM (IEN) *m/z* 490,32 (M+H).

Compuesto de Referencia **97**

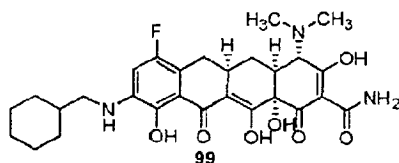
- 5 RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,34 (d, $J = 9,2$ Hz, 1 H), 4,10 (s, 1 H), 3,34 (t, $J = 7,8$ Hz, 2 H), 3,04 (s, 3 H), 2,96 (s, 3 H), 3,24 -2,95 (m, 11 H), 2,33 (t, $J = 13,7$ Hz, 1 H), 2,27-2,20 (m, 1 H), 2,11-1,98 (m, 1 H), 1,71-1,60 (m, 1 H), 1,08 (d, $J = 6,9$ Hz, 6 H); EM (IEN) m/z 504,46 (M+H).

Compuesto de Referencia **98**

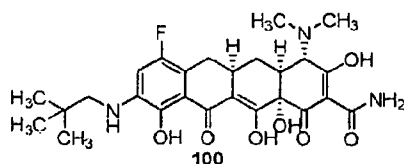
10



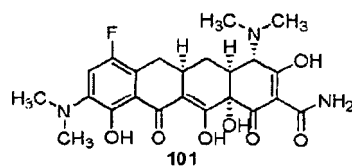
- 15 RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,43 (d, $J = 8,7$ Hz, 1 H), 4,10 (s, 1 H), 3,34 (t, $J = 7,8$ Hz, 2 H), 3,04 (s, 3 H), 2,96 (s, 3 H), 3,28 -2,95 (m, 11 H), 2,41-2,31 (m, 1 H), 2,27-2,20 (m, 1 H), 2,11-1,98 (m, 1 H), 1,72-1,60 (m, 1 H), 1,20-11 (m, 1 H), 0,74-0,68 (m, 2 H), 0,43-0,38 (m, 2 H); EM (IEN) m/z 502,40 (M+H).

Compuesto de Referencia **99**

- 20 RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 6,97-6,89 (m, 1 H), 4,07 (s, 1 H), 3,34 (t, $J = 7,8$ Hz, 2 H), 3,03 (s, 3 H), 2,95 (s, 3 H), 3,14-2,92 (m, 11 H), 2,30-2,15 (m, 2 H), 1,89-1,59 (m, 7 H), 1,38-1,20 (m, 3 H), 1,11-1,00 (m, 2 H); EM (IEN) m/z 544,50 (M+H).

25 Compuesto de Referencia **100**

- 30 RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 6,83 (d, $J = 10,5$ Hz, 1 H), 4,06 (s, 1 H), 3,34 (t, $J = 7,8$ Hz, 2 H), 3,03 (s, 3 H), 2,95 (s, 3 H), 3,11 -2,93 (m, 5 H), 2,27-2,14 (m, 2 H), 1,67-1,57 (m, 1 H), 1,04 (s, 9 H); EM (IEN) m/z 518,48 (M+H).

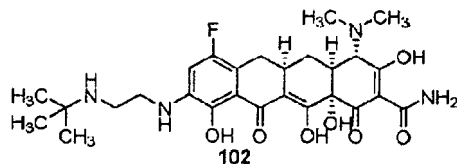
Compuesto de Referencia **101**

35

RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,46-7,42 (m, 1 H), 4,15 (s, 1 H), 3,33 (s, 6 H), 3,04 (s, 3 H), 2,96 (s, 3 H), 3,17 -2,95 (m, 3 H), 2,44-2,34 (m, 1 H), 2,29-2,22 (m, 1 H), 1,71-1,60 (m, 1 H); EM (IEN) m/z 476,29 (M+H).

Compuesto de Referencia **102**

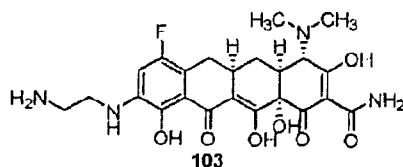
5



Preparado de manera similar a **95** usando $t\text{BuN}(\text{Cbz})\text{CH}_2\text{CHO}$: RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 6,72 (d, $J = 11,0$ Hz, 1 H), 4,07 (s, 1 H), 3,54-3,46 (m, 2 H), 3,26-3,19 (m, 2 H), 3,03 (s, 3 H), 2,95 (s, 3 H), 3,14-2,92 (m, 3 H), 2,23-2,14 (m, 2 H), 1,67-1,55 (m, 1 H), 1,38 (s, 9 H), EM (IEN) m/z 547,51 (M+H).

10

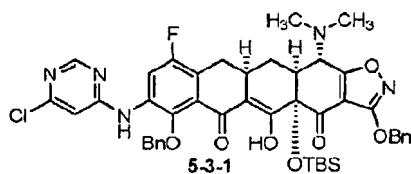
Compuesto de Referencia **103**



15

El Compuesto **103** también se aisló en la preparación de **102**: RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 6,71 (d, $J = 11,0$ Hz, 1 H), 4,07 (s, 1 H), 3,47 (t, $J = 6,0$ Hz, 2 H), 3,17 (t, $J = 6,0$ Hz, 2 H), 3,03 (s, 3 H), 2,95 (s, 3 H), 3,13-2,92 (m, 3 H), 2,23-2,12 (m, 2 H), 1,66-1,54 (m, 1 H); EM (IEN) m/z 491,42 (M+H).

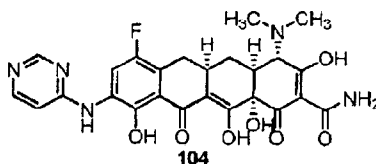
20 Compuesto de Referencia **5-3-1**



Un recipiente que contenía la anilina **2-6** (18,2 mg, 0,024 mmol, 1 equiv.), Pd_2dba_3 (3,0 mg, 0,0033 mmol, 0,13 equiv.), Xantphos (3,4 mg, 0,0059 mmol, 0,25 equiv.), K_3PO_4 (40 mg, 0,188 mmol, 7,8 equiv.) y 4,6-dicloropirimidina (6,5 mg, 0,044 mmol, 1,8 equiv.) se evacuó y se extrajo de nuevo tres veces con gas de nitrógeno. Se añadió dioxano (500 μl) y la mezcla de reacción se agitó vigorosamente y se calentó a 80 $^\circ\text{C}$ durante 4,5 h. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y se concentró a presión reducida. Se realizó HPLC preparativa de fase inversa del aceite de color amarillo resultante en un sistema Waters Autopurification, usando una columna Prep C18 OBD de Sunfire [5 μm , 19 x 50 mm; caudal, 20 ml/min; Disolvente A: H_2O con HCO_2H al 0,1 %; Disolvente B: CH_3CN con HCO_2H 0,1 %; volumen de inyección: 1,8 ml (CH_3CN); gradiente: B al 80 \rightarrow 100 % durante 15 min; recogida de fracción dirigida a masas]. Las fracciones con el PM deseado, eluyendo a 9,2-9,8 min, se recogieron y se deshidrataron por congelación para proporcionar 7,5 mg del compuesto **5-3-1** (37 %). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 15,97 (s, 1 H), 8,48 (s, 1 H), 8,33 (d, $J = 5,5$ Hz, 1 H), 7,52-7,46 (m, 2 H), 7,40-7,28 (m, 8 H), 7,07 (s, 1 H), 6,11 (s, 1 H), 5,34 (s, 2 H), 4,97 (d, $J = 11,6$ Hz, 1 H), 4,88 (d, $J = 11,0$ Hz, 1 H), 3,95 (d, $J = 10,4$ Hz, 1 H), 3,28-3,19 (m, 1 H), 3,09-2,98 (m, 1 H), 2,61-2,54 (m, 1 H), 2,54-2,39 (m, 8 H), 2,16 (d, $J = 14,6$ Hz, 1 H), 0,83 (s, 9 H), 0,28 (s, 3 H), 0,14 (s, 3 H); EM (IEN) m/z 852,57 (M+H).

40

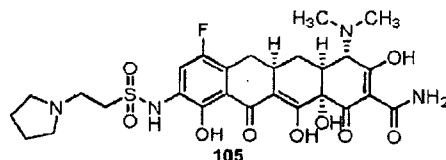
Compuesto de Referencia **104**



A una solución de **5-3-1** (7,5 mg, 0,0088 mmol, 1 equiv.) en dioxano (1,4 ml) se le añadió una solución acuosa de HF (50 %, 200 μ l). Después de 15,5 h, la solución de reacción se vertió en una solución acuosa de K_2HPO_4 (2,4 g en 20 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4) se filtraron y se concentraron a presión reducida. Se añadió paladio sobre carbono (10 %, 10 mg) a una solución de este aceite en dioxano:MeOH (1:1, ml). El matraz se equipó con un septo y se cargó de nuevo tres veces con gas hidrógeno. Se burbujeó gas de hidrógeno a través de la solución de reacción durante tres minutos y la mezcla de reacción se agitó en una atmósfera (globo) de gas de hidrógeno durante 2,5 h. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite para retirar el catalizador de paladio y se concentró a presión reducida. Se realizó purificación por HPLC preparativa de fase inversa del aceite resultante en un sistema Waters Autopurification, usando una columna 10 μ RP- γ 100 R de Polymerx [30 x 21,20 mm, 10 micrómetros, disolvente A: HCl 0,05 N en agua, disolvente B: CH_3CN ; volumen de inyección 2,0 ml (HCl 0,05 N en agua); elución en gradiente con B al 10 \rightarrow 50 % durante 10 min, después se mantuvo a 100 % durante 5 min; recogida de fracción dirigida a masas]. Las fracciones con la M deseada, eluyendo a 6,90-7,80 min, se recogieron y se deshidrataron por congelación para proporcionar 2,2 mg de **104** (48 %). RMN 1H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,83 (s, 1 H), 8,37-8,25 (m, 1 H), 8,18-8,05 (m, 1 H), 7,30-7,20 (m, 1 H), 4,10 (s, 1 H), 3,20-2,90 (m, 9 H), 2,40-2,29 (m, 1 H), 2,27-2,19 (m, 1 H), 1,72-1,58 (m, 1 H); EM (IEN) m/z 526,31 (M+H).

Compuesto de Referencia **105**

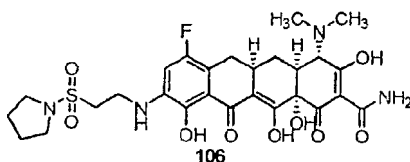
20



A una solución de anilina **2-6** (30,0 mg, 0,041 mmol, 1 equiv.) en 1,2-dicloroetano (500 μ l) se le añadieron piridina (16,3 μ l, 0,20 mmol, 5 equiv.) y cloruro de 2-cloroetanosulfonilo (21 μ l, 0,20 mmol, 5 equiv.). El recipiente de reacción se cerró herméticamente y se calentó a 45 $^{\circ}C$. Después de una hora, la reacción estaba forma de un gel sólido de color amarillo, se añadieron 500 μ l más de 1,2-dicloroetano para formar una suspensión y la reacción se cerró herméticamente y se calentó a 45 $^{\circ}C$. Después de 18,5 h, se añadió pirrolidina (68 μ l, 0,82 mmol, 20 equiv.) y la reacción se calentó a 45 $^{\circ}C$ durante 2,5 horas. La solución se vertió en tampón fosfato acuoso a pH 7 (8 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron a presión reducida. A una solución de este aceite en bruto en CH_3CN (1,8 ml) se le añadió una solución acuosa de HF (50 %, 300 μ l). Después de 15 h, la solución de reacción se vertió en una solución acuosa de K_2HPO_4 (3,6 g en 30 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 15 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron a presión reducida. Se añadió paladio sobre carbono (10 %, 8,4 mg) a una solución de este aceite en dioxano:MeOH (1:1, 1,2 ml). El matraz se equipó con un septo y se cargó de nuevo tres veces con gas de hidrógeno, y la mezcla de reacción se agitó en una atmósfera (globo) de gas de hidrógeno durante 1,5 h. Se añadieron 10 mg más de catalizador de paladio y la reacción se evacuó y se extrajo de nuevo con gas de hidrógeno de la manera anterior. Después de 6 h, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite para retirar el catalizador de paladio y se concentró a presión reducida. Se realizó purificación por HPLC preparativa de fase inversa del aceite resultante en un sistema Waters Autopurification, usando una columna 10 μ RP- γ 100 R de Polymerx [30 x 21,20 mm, 10 micrómetros, disolvente A: HCl 0,05 N en agua, disolvente B: CH_3CN ; volumen de inyección: 3,5 ml (HCl 0,05 N en agua); elución en gradiente con B al 0 \rightarrow 100 % durante 10 min, después se mantuvo a 100 % durante 5 min; recogida de fracción dirigida a masas]. Dos conjuntos de fracciones con el PM deseado, eluyendo a 6,3-7,1 min y 8,7-9,3 min, se recogieron por separado y se deshidrataron por congelación para proporcionar 9,7 mg del compuesto **105** en bruto. La purificación por HPLC preparativa de fase inversa con elución en gradiente con B al 20 \rightarrow 70 % durante 20 min; recogida de fracción dirigida a masas] proporcionó 3,3 mg de **105** puro (13 %): RMN 1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,44 (d, $J = 9,8$ Hz, 1 H), 4,09 (s, 1 H), 3,79-3,65 (m, 4 H), 3,63-3,56 (m, 2H), 3,18-2,90 (m, 11H), 2,35-2,26 (m, 1H), 2,26-2,10 (m, 3 H), 2,10-1,96 (m, 2 H), 1,69-1,59 (m, 1H); EM (IEN) m/z 609,36 (M+H).

Compuesto de Referencia **106**

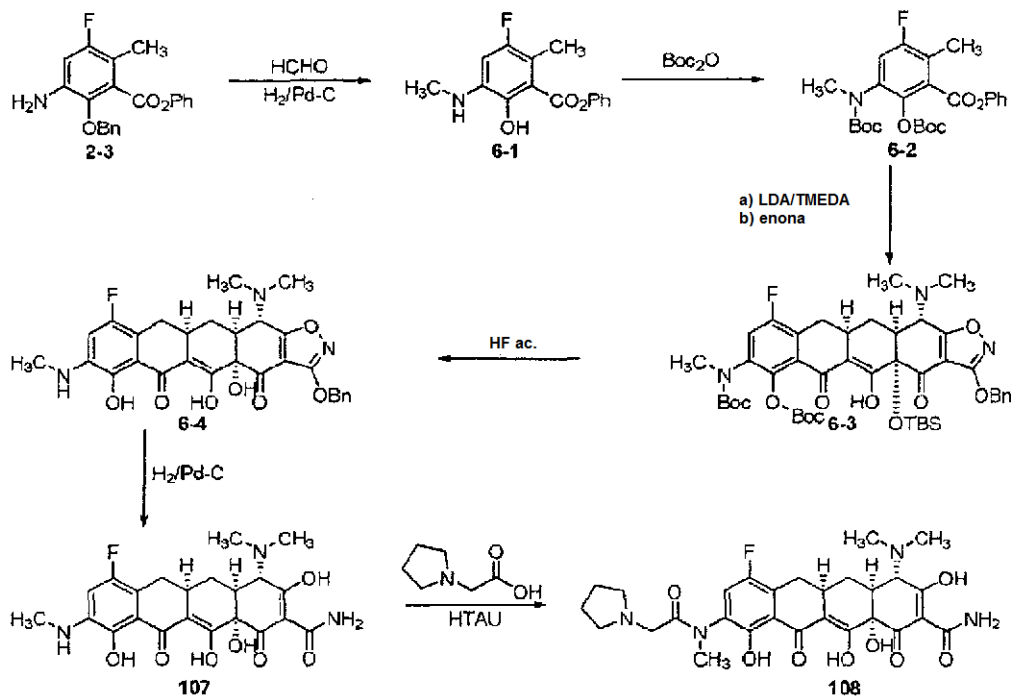
50



El Compuesto **106** (1,7 mg, 7 %) también se aisló en la preparación del compuesto **105**: RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 6,71 (d, *J* = 11,0 Hz, 1 H), 4,06 (s, 1 H), 3,67-3,60 (m, 2 H), 3,38-3,33 (m, 4 H), 3,09-2,90 (m, 9H), 2,24-2,13 (m, 2 H), 1,95-1,91 (m, 5 H), 1,90-1,85 (m, 1 H), 1,68-1,55 (m, 1 H); EM (IEN) *m/z* 609,36 (M+H).

5 **Ejemplo de Referencia 6. Síntesis de Compuestos de Referencia 107 y 108**

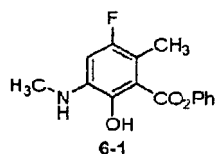
Esquema 6



Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con el Esquema 6.

10

Compuesto de Referencia **6-1**

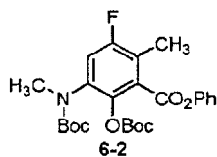


15

A los Compuestos **2-3** (5,0 g, 14,25 mmol, 1,0 equiv.) en MeOH (20 ml) se les añadió una solución acuosa de HCHO (2,3 g, 37 %, 28,50 mmol, 2,0 equiv.) y paladio sobre carbono (0,5 g, 10 % en peso). La reacción se purgó con hidrógeno y se agitó en una atmósfera de H₂ (globo) a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y se concentró para proporcionar 1,3 g del compuesto **6-1** en bruto, en forma de un sólido de color amarillo.

20

Compuesto de Referencia **6-2**

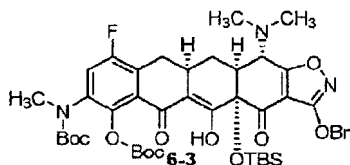


25

Al compuesto **6-1** (0,9 g, 3,27 mmol, 1,0 equiv.) en DCM se le añadió gota a gota Boc₂O (2,14 g, 9,81 mmol, 3,0 equiv.). Se añadió DMAP (135 mg, 15 % en peso) a la mezcla y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante

1 hora. Después, la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con (PE:EA = 200: → 100: 1) para producir el compuesto **6-2** (1,16 g, 73,4 %) en forma de un sólido de color amarillo claro. RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ 7,60 (d, *J* = 10,0 Hz, 1 H), 7,53-7,44 (m, 2 H), 7,36-7,31 (m, 1 H), 7,28-7,22 (m, 2 H), 3,06 (s, 3 H), 2,33 (d, *J* = 2,0 Hz, 3 H), 1,38 (s, 9 H), 1,34 (s, 9 H); EM (IEN) *m/z* 476,2 (M+H).

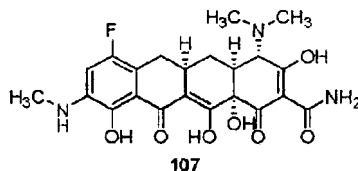
Compuesto de Referencia **6-3**



10 A diisopropilamina (0,28 ml, 3,2 mmol, 10,0 equiv.) en THF a -78 °C se le añadieron gota a gota nBuLi (0,8 ml, 2,50 M/hexano, 3,2 mmol, 10,0 equiv.) y TMEDA (0,40 ml, 5,0 mmol, 10,0 equiv.) a -78 °C. La reacción se agitó a -78 °C durante 40 min. El Compuesto **6-2** (480 mg, 1,0 mmol, 3,0 equiv.) en THF se añadió gota a gota a la mezcla de reacción a -78 °C. La solución de color rojo intenso resultante se agitó a -78 °C durante 60 min, se añadió gota a gota la enona (160 mg 0,33 mmol, 1,0 equiv.) en THF a la mezcla a -78 °C. La solución de color rojo intenso se calentó gradualmente con agitación de -78 °C a -20 °C durante un periodo de 1 h. La solución de color naranja resultante se llevó a 0 °C y se inactivó con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (100 ml). La mezcla de color amarillo-verde se extrajo dos veces con EtOAc. Los extractos de EtOAc combinados se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron para producir el producto en bruto. La cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice con EtOAc al 0 %, 5 %, 10 %/hexano, produjo secuencialmente el producto deseado **6-3** en forma un sólido de color amarillo claro (42 mg, 14,8 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 15,70 (s, 1 H), 7,52-7,50 (m, 2 H), 7,42-7,33 (m, 3 H), 7,16 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 5,37 (s, 2 H), 3,95 (d, *J* = 10,8 Hz, 1 H), 3,28-3,23 (m, 1 H), 3,14 (s, 3 H), 3,10-3,05 (m, 1 H), 2,58-2,47 (m, 9 H), 2,16 (d, *J* = 14,0 Hz, 1 H), 1,53 (s, 9 H), 1,42 (s, 9 H), 0,89 (s, 9 H), 0,29 (s, 3 H), 0,15 (s, 3 H); EM (IEN) *m/z* 864,43 (M+H).

25

Compuesto de Referencia **107**

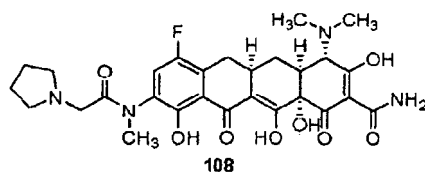


30 El Compuesto **6-3** (120 mg, 0,14 mmol) se disolvió en THF (5 ml) y se añadió gota a gota HF acuoso (40 %, 2 ml). La solución de color amarillo se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La solución de color rojo intenso resultante se añadió lentamente en una solución acuosa de K₂HPO₄ con agitación. El pH de la mezcla se ajustó mediante una solución acuosa de K₂HPO₄ a aproximadamente 8. La mezcla de color amarillo se extrajo dos veces con EtOAc. Los extractos de EtOAc combinados se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron para producir el producto en bruto.

El compuesto en bruto anterior (120 mg, basto, ~0,14 mmol, 1,0 equiv.) se disolvió en MeOH de calidad HPLC (10 ml) y se añadió Pd al 10 %-C (25 mg, 0,03 mmol, 0,2 equiv.). La mezcla se purgó con hidrógeno, burbujando hidrógeno a su través con agitación vigorosa durante 5 min. Después, la reacción se agitó vigorosamente en una atmósfera de globo de hidrógeno a temperatura ambiente durante 2 h. El análisis CL-EM indicó que la reacción se había completado. El catalizador se retiró por filtración y la mezcla se concentró, el residuo se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar el compuesto deseado **107** (50 mg, 78 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,462 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 4,14 (s, 1 H), 3,21-2,93 (m, 9 H), 3,10 (s, 3 H), 2,38-2,25 (m, 2 H), 1,68-1,62 (m, 1 H); EM (IEN) *m/z* 462,2 (M+H).

45

Compuesto de Referencia 108

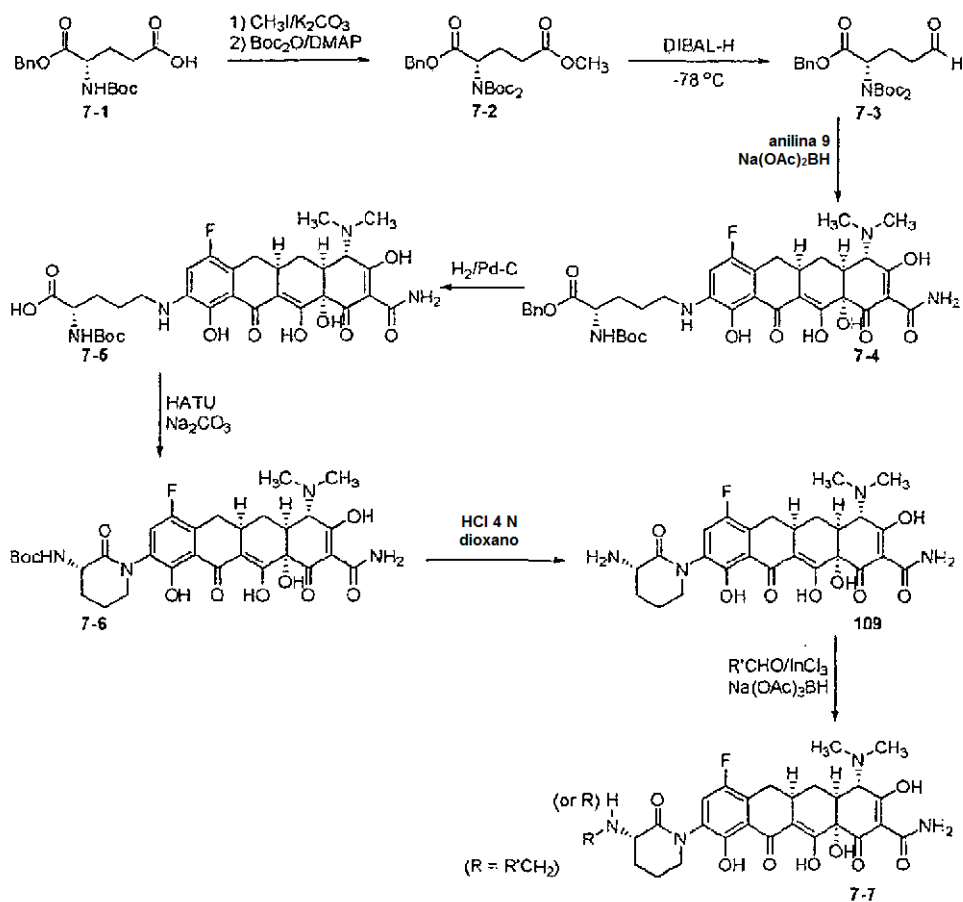


- 5 El Compuesto **107** (15 mg, 0,033 mmol, 1,0 equiv.) en THF (2 ml) se añadió junto con ácido pirrolidin-1-il-acético (10,2 mg, 0,066 mmol, 2,0 equiv.), Na_2CO_3 (10,2 mg, 0,066 mmol, 2,0 equiv.) y HATU (25,5 mg, 0,066 mmol, 2,0 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. El análisis CL-EM indicó que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se concentró al vacío, el producto en bruto se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar el compuesto deseado **108** (2,1 mg) en forma de un sólido de color amarillo.
- 10 RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,44-7,40 (m, 1 H), 4,02-3,97 (m, 2 H), 3,83-3,76 (m, 1 H), 3,60-3,58 (m, 2 H), 3,15 (d, $J = 6,4$ Hz, 3 H), 3,03-2,83 (m, 11 H), 2,31-2,13 (m, 2 H), 2,03-1,85 (m, 4 H), 1,61-1,52 (m, 1 H); EM (IEN) m/z 572,9 (M+H).

Ejemplo de Referencia 7. Síntesis de Compuestos de Referencia 109-112

15

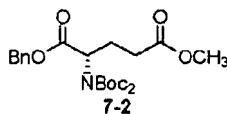
Esquema 7



Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con el Esquema 7.

20

Compuesto de Preparación 7-2

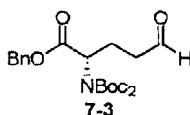


5 A 1-bencil éster del ácido Boc-L-glutámico (**7-1**) (3,00 g, 8,89 mmol, 1,0 equiv.) en DMF (20 ml) a ta se le añadieron carbonato potásico (1,84 g, 13,33 mmol, 1,5 equiv.) y yoduro de metilo (0,67 ml, 10,74 mmol, 1,2 equiv.). La mezcla se diluyó con EtOAc (200 ml), se lavó con agua (200 ml), bicarbonato sódico acuoso saturado (100 ml x 2) y salmuera (100 ml x 1). La solución de EtOAc se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío: R_f 0,33 (EtOAc al 20 %/hexano).

10 Se añadieron Boc₂O (2,91 g, 13,33 mmol, 1,5 equiv.), DMAP (54 mg, 0,44 mmol, 0,05 equiv.) y DIEA (3,10 ml, 17,80 mmol, 2 equiv.) al intermedio anterior en acetonitrilo (20 ml). La solución se agitó a ta durante 60 h, se añadió bicarbonato sódico acuoso saturado (100 ml) y se extrajo con EtOAc (100 ml x 1, 50 ml x 2). Los extractos de EtOAc se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío para producir el producto deseado **7-2** en forma de un líquido pálido (cuantitativo): R_f 0,45 (EtOAc al 20 %/hexano); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,25-7,35 (m, 5 H), 5,14 (s, 2 H), 4,95 (dd, J = 4,9, 9,8 Hz, 1 H), 3,65 (s, 3 H), 2,43-2,52 (m, 1 H), 2,37-2,42 (m, 2 H), 2,15-2,25 (m, 1 H), 1,42 (s, 18 H); EM (IEN) m/z 452,3 (M+H).

Compuesto de Preparación 7-3

20

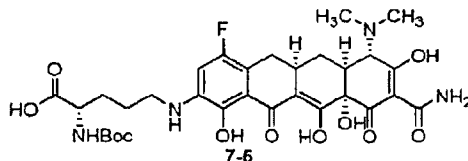


25 Al compuesto **7-2** (8,89 mmol, 1 equiv.) en éter dietílico anhídrido (40 ml) a -78 °C se le añadió gota a gota DIBAL-H (12,3 ml, 1 M/hexano, 12,33 mmol, 1,25 equiv.). La reacción se agitó a -78 °C durante 2 h. Se añadió más cantidad de DIBAL-H (1,2 ml, 1 M/hexano, 1,20 mmol). La reacción se agitó a -78 °C durante 1 h más y se detuvo con HOA (2,80 ml) a -78 °C. La reacción se calentó a ta y se añadió carbonato sódico acuoso al 10 % (75 ml). La mezcla se agitó durante 15 min y se extrajo con cloruro de metileno (200 ml x 1, 50 ml x 2). Los extractos de cloruro de metileno se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío para producir el producto deseado **7-3** (cuantitativo): R_f 0,40 (EtOAc al 20 %/hexano); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 9,75 (s, 1 H), 7,25-7,35 (m, 5 H), 5,14 (s, 2 H), 4,87-4,92 (m 1 H), 2,45-2,65 (m, 3 H), 2,12-2,22 (m, 1 H), 1,42 (s, 18 H); EM (IEN) m/z 422,3 (M+H).

30

Compuesto de Preparación 7-5

35

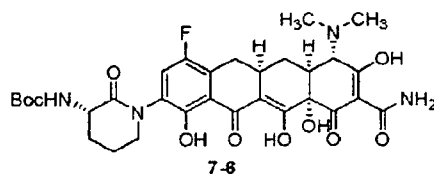


40 A la anilina **9** (90 mg, 0,20 mmol, sal de bis-HCl, 1 equiv.) en DMF anhidra (2 ml) se le añadieron el aldehído **7-3** (101 mg, 0,24 mmol, 1,2 equiv.), trietilamina (0,028 ml, 0,20 mmol, 1 equiv.) y Na(OAc)₃BH (64 mg, 0,30 mmol, 1,5 equiv.). La solución se agitó a ta durante 1 h y se añadió lentamente en éter dietílico (50 ml) con agitación rápida. El sólido de color amarillo se recogió, se lavó con más cantidad de éter dietílico (5 ml x 3) y se secó al vacío para proporcionar el intermedio **7-4**.

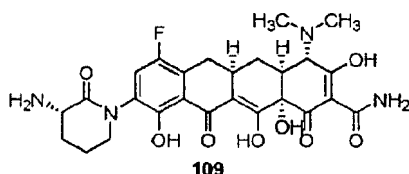
45 El intermedio **7-4** se disolvió en dioxano/metanol (5 ml, 1:4 v/v, que contenía HCl 0,1 N) y se añadió Pd al 10 %-C (85 mg, 0,04 mmol, 0,2 equiv.). La mezcla se purgó con hidrógeno y se agitó en una 1 atm de hidrógeno a ta durante 1 h. El catalizador se filtró con un pequeño lecho de Celite y se lavó con metanol (2 ml x 3). El filtrado se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa de fase inversa usando metanol y HCl 0,05 N/agua como fase móviles. La deshidratación por congelación produjo principalmente el producto desprotegido de Boc en forma de un sólido de color pardo (25 mg, 22 %, 2 etapas), que se re protegió por tratamiento con Boc₂O (11 mg, 0,050 mmol, 1,1 equiv.) y DIEA (0,039 ml, 0,22 mmol, 5 equiv.) en THF/ agua (5 ml, 1:1 v/v) a ta durante 1 h. La concentración produjo el producto deseado **7-5** en forma de un sólido de color amarillo: EM (IEN) m/z 663,2 (M+H), que se usó directamente en las etapas posteriores sin purificación adicional.

50

Compuesto de Preparación 7-6

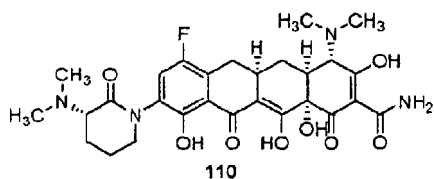


- 5 A una suspensión del compuesto **7-5** (0,044 mmol, 1 equiv.) y carbonato sódico (7 mg, 0,066 mmol, 1,5 equiv.) en THF a ta se le añadió HATU (20 mg, 0,053 mmol, 1,2 equiv.). La mezcla se agitó rápidamente a ta durante 2 h. Se añadió metanol (5 ml). Los sólidos se retiraron por filtración. El filtrado se concentró a presión reducida para producir **7-6** en bruto en forma de un sólido de color amarillo: EM (IEN) m/z 645,1 (M+H).

10 Compuesto de Referencia **109**

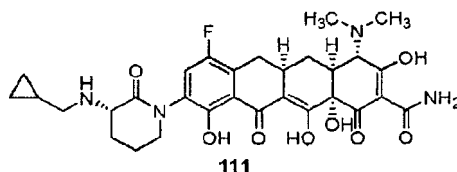
- 15 El Compuesto **7-6** (0,044 mmol) se trató con HCl 4 N/dioxano (5 ml) a ta durante una noche y se concentró al vacío. El residuo se re-disolvió en metanol (1 ml) y se añadió gota a gota en éter dietílico (50 ml) con agitación rápida. Los precipitados de color amarillo se recogieron, se lavaron con más cantidad de éter dietílico (5 ml x 3) y se secaron al vacío para proporcionar **109** en bruto, en forma de un sólido de color pardo.

- 20 Un quinto del producto en bruto anterior se purificó por HPLC de fase inversa para producir **109** puro en forma de un sólido de color amarillo (1,5 mg, 31 %): RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,36 (d, 9,2 Hz, 1 H), 4,09-4,15 (m, 1 H), 4,08 (s, 1 H), 3,70-3,80 (m, 1 H), 3,58-3,68 (m, 1 H), 2,90-3,50 (m, 12 H), 2,30-2,45 (m, 2 H), 2,70-2,25 (m, 3 H), 1,95-2,10 (m, 1 H), 1,58-1,70 (m, 1 H); EM (IEN) m/z 545,1 (M+H).

25 Compuesto de Referencia **110**

- 30 A 2/5 de **109** en bruto (0,018 mmol, 1 equiv.) en DMF (1 ml) se les añadió formaldehído acuoso (0,007 ml, 36,5 %/agua, 0,094 mmol, 5 equiv.), InCl_3 (0,4 mg, 0,002 mmol, 0,1 equiv.) y $\text{Na(OAc)}_3\text{BH}$ (15 mg, 0,071 mmol, 4 equiv.). La reacción se agitó a ta durante 2 h y se detuvo con HCl 0,5 N/metanol (1 ml). La solución se añadió gota a gota en éter dietílico (100 ml) con agitación rápida. Los precipitados se recogieron, se lavaron con más cantidad de éter dietílico (2 ml x 4) y se purificaron por HPLC de fase inversa para proporcionar el compuesto deseado **110** en forma de un sólido de color amarillo (1,8 mg, 18 %): RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,7,44 (d, $J = 9,1$ Hz, 1 H), 4,37 (dd, $J = 6,1, 11,6$ Hz, 1 H), 4,09 (s, 1 H), 3,60-3,75 (m, 2 H), 2,92-3,50 (m, 15 H), 2,86 (s, 3 H), 2,10-2,50 (m, 6 H), 1,60-1,72 (m, 1 H); EM (IEN) m/z 573,3 (M+H).

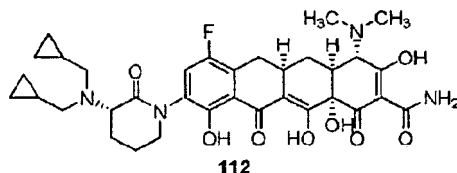
Compuesto de Referencia 111



- 5 A 2/5 de **109** en bruto (0,018 mmol, 1 equiv.) en DMF (1 ml) se les añadió ciclopropanocarboxaldehído (1,4 ml, 0,018 mmol, 1 equiv.), InCl_3 (0,4 mg, 0,002 mmol, 0,1 equiv.) y $\text{Na}(\text{OAc})_3\text{BH}$ (6 mg, 0,028 mmol, 1,5 equiv.). La reacción se agitó a ta durante una noche y se detuvo con HCl 0,5 N/metanol (1 ml). La solución se añadió gota a gota en éter dietílico (100 ml) con agitación rápida. Los precipitados se recogieron, se lavaron con más éter dietílico (2 ml x 4) y se purificaron por HPLC de fase inversa para proporcionar el compuesto deseado **111** en forma de un sólido de color amarillo (1,3 mg, 12 %): RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,38 (d, $J = 9,2$ Hz, 1 H), 4,22 (dd, $J = 6,1, 11,6$ Hz, 1 H), 4,09 (d, 1 H), 3,60-3,78 (m, 2 H), 2,85-3,50 (m, 12 H), 2,00-2,50 (m, 6 H), 1,60-1,72 (m, 1 H), 1,10-1,20 (m, 1 H), 0,70-0,75 (m, 2 H), 0,40-0,50 (m, 2 H); EM (IEN) m/z 599,4 (M+H).
- 10

Compuesto de Referencia 112

15

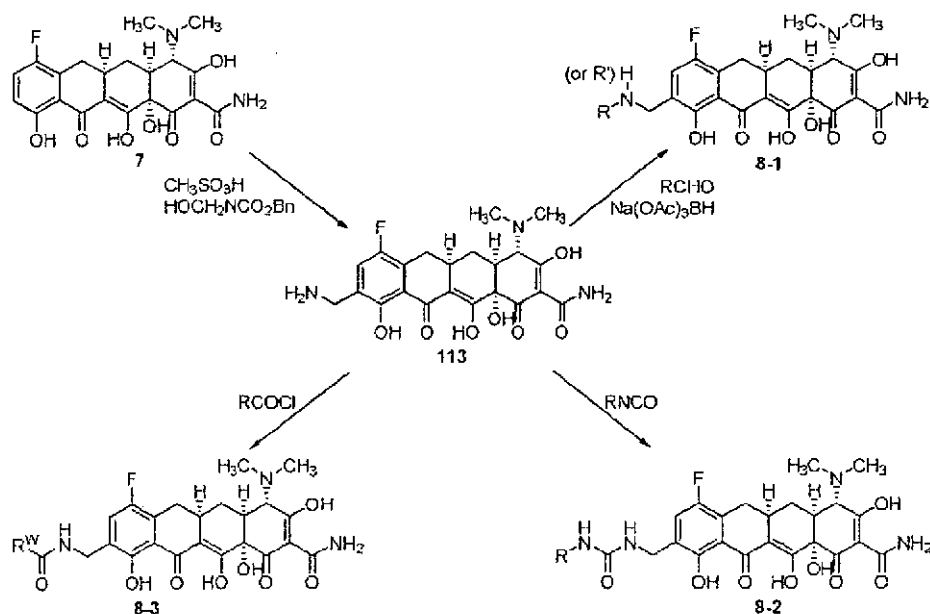


- EL producto dialquilado **112** también se aisló en la preparación del compuesto **111** (1,0 mg, sólido de color amarillo, 9 %): RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,42 (d, $J = 9,2$ Hz, 1 H), 4,70-4,80 (m, 1 H), 4,09 (s, 1 H), 3,55-3,80 (m, 3 H), 2,95-3,50 (m, 13 H), 2,10-2,50 (m, 6 H), 1,55-1,75 (m, 1 H), 1,20-1,30 (m, 2 H), 0,68-0,90 (m, 4 H), 0,38-0,58 (m, 4 H); EM (IEN) m/z 653,3 (M+H).
- 20

Ejemplo de Referencia 8. Síntesis de los Compuestos de Referencia de la Fórmula Estructural (A), en la que Y es -alquileo ($\text{C}_1\text{-C}_4$)- $\text{N}(\text{R}^{\text{A}})(\text{R}^{\text{B}})$ o -alquileo ($\text{C}_1\text{-C}_4$)- $\text{N}(\text{R}^{\text{F}})$ - $\text{C}(\text{O})\text{-}[\text{C}(\text{R}^{\text{D}})(\text{R}^{\text{E}})]_{0-4}$ - $\text{N}(\text{R}^{\text{A}})(\text{R}^{\text{B}})$,

25

Esquema 8

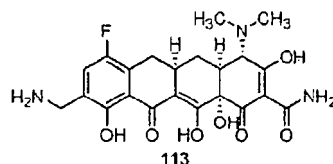


En el Esquema 8, R y R' es R^B y R^A, respectivamente, como se ha definido en la Fórmula Estructural (A') y R^W representa -[C(R^D)(R^E)]1-4-N(R^A)(R^B).

Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con el Esquema 8.

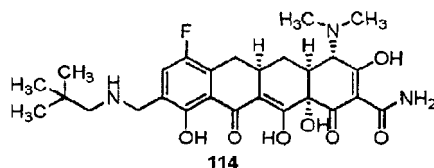
5

Compuesto de Referencia **113**



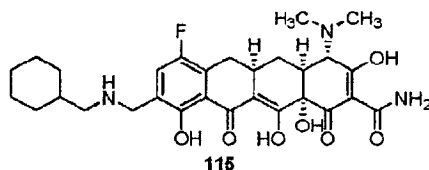
- 10 Se añadió N-(hidroximetil)carbamato bencilo (92 mg, 0,51 mmol, 2,0 equiv.) a una solución en TFA/CH₃SO₃H (1 ml/1 ml) del compuesto **7** (110 mg, 0,25 mmol) a 25 °C. La reacción se agitó a 25 °C durante 30 min. La purificación por HPLC preparativa de fase inversa en un sistema Waters Autopurification, usando una columna 10 μ RP-1 100A de Phenomenex Polymerx [10 μm, 150 x 21,20 mm; caudal, 20 ml/min; Disolvente A: HCl 0,05 N; Disolvente B: CH₃CN; volumen de inyección: 4,0 ml (HCl 0,05 N/agua); gradiente: B 0→30 % durante 20 min; recogida de fracción dirigida a masas]. Las fracciones con el PM deseado se recogieron y se deshidrataron por congelación para producir 23 mg de **113** puro: RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,47 (d, *J* = 9,2 Hz, 1 H), 4,16 (s, 2 H), 4,13 (s, 1 H), 3,21-2,94 (m, 3 H), 3,06 (s, 3 H), 2,97 (s, 3), 2,37-2,22 (m, 2 H), 1,70-1,58 (m, 1 H); EM (IEN) *m/z* 462,26 (M+H).

20 Compuesto de Referencia **114**



- 25 Se añadió Et₃N (2 μl, 0,0136 mmol, 2,0 equiv.) a una mezcla de **113** (3 mg, 0,0065 mmol) y pivaldehído (0, ml, 0,00715 mmol, 1,1 equiv.) en DMF (0,1 ml) a 25 °C. La reacción se agitó a 25 °C durante 15 min. Se añadió NaBH(OAc)₃ (mg, 0,013 mmol) y HOAc (2 ml) a la mezcla resultante. La reacción se agitó a 25 °C durante 1 h. La purificación por HPLC preparativa de fase inversa en un sistema Waters Autopurification, usando una columna 10 μ RP-1 100A de Phenomenex Polymerx [10 μm, 150 x 21,20 mm; caudal, 20 ml/min; Disolvente A: HCl 0,05 N; Disolvente B: CH₃CN; volumen de inyección: 4,0 ml (HCl 0,05 N/agua); gradiente: B al 0→100 % durante 15 min; recogida de fracción dirigida a masas]. Las fracciones con el PM deseado se recogieron y se deshidrataron por congelación para producir 1 mg de **114**: RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,52 (d, *J* = 9, Hz, 1 H), 4,30 (s, 2 H), 4,09 (s, 1 H), 3,23-2,93 (m, 5 H), 3,04 (s, 3 H), 2,95 (s, 3 H), 2,40-2,19 (m, 2 H), 1,71-1,60 (n 1 H), 1,05 (s, 9 H); EM (IEN) *m/z* 532,27 (M+H).
- 35 Los Compuestos de Referencia **115-118** se prepararon de una manera similar al compuesto **114** usando el aldehído correspondiente:

Compuesto de Referencia **115**

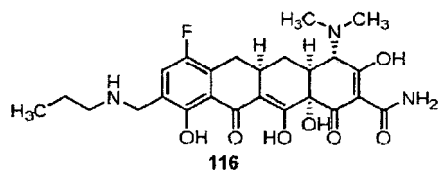


40

RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,51 (d, *J* = 8,8 Hz, 1 H), 4,25 (s, 2 H), 4,10 (s, 1 H), 3,25-2,90 (m, 5 H), 3,05 (s, 3 H), 2,96 (s, 3 H), 2,40-2,21 (m, 2 H), 1,90-1,60 (m, 7 H), 1,42-0,95 (m, 5 H); EM (IEN) *m/z* 558,31 (M+H).

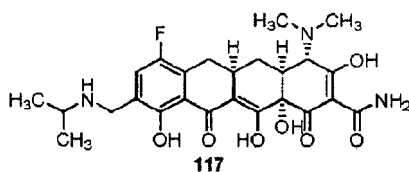
45

Compuesto de Referencia 116



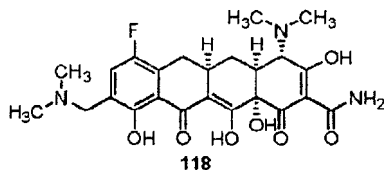
- 5 RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,50 (d, *J* = 9,0 Hz, 1 H), 4,24 (s, 2 H), 4,09 (s, 1 H), 3,25-2,90 (m, 5 H), 3,07 (s, 3 H), 2,94 (s, 3 H), 2,40-2,21 (m, 2 H), 1,82-1,58 (m, 3 H), 1,01 (t, *J* = 6,7 Hz, 3 H); EM (IEN) *m/z* 504,22 (M+H).

Compuesto de Referencia 117



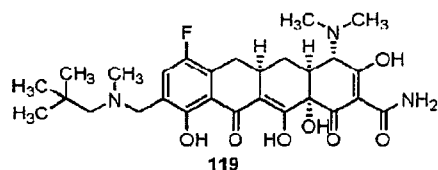
- 10 RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,51 (d, *J* = 8,9 Hz, 1 H), 4,23 (s, 2 H), 4,09 (s, 1 H), 3,25-2,92 (m, 4), 3,02 (s, 3 H), 2,95 (s, 3 H), 2,40-2,19 (m, 2 H), 1,71-1,60 (m, 1 H), 1,40 (d, *J* = 7,0 Hz, 6 H); EM (IEN) *m/z* 504,23 (M+H).

15 Compuesto de Referencia 118



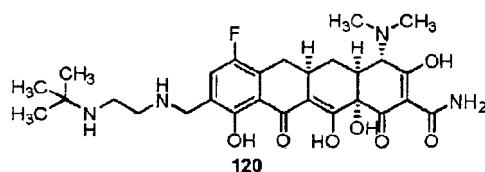
- 20 RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,54 (d, *J* = 9,1 Hz, 1 H), 4,37 (s, 2 H), 4,10 (s, 1 H), 3,20-2,85 (m, 3 H), 3,05 (s, 3 H), 2,97 (s, 3 H), 2,91 (s, 3 H), 2,90 (s, 3 H), 2,42-2,20 (m, 2 H), 1,72-1,60 (m, 1 H); EM (IEN) *m/z* 490,19 (M+H).

Compuesto de Referencia 119



- 25 Se preparó a partir del Compuesto **1.14** por alquilación reductora, usando formaldehído en condiciones similares:
 30 RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,57 (d, *J* = 9,1 Hz, 1 H), 4,61 (d, *J* = 12,8 Hz, 1 H), 4,27 (dd, *J* = 12,8, 6,4 Hz, 1 H), 4,10 (s, 1 H), 3,25-2,90 (m, 5), 3,03 (s, 3 H), 2,96 (s, 3 H), 2,95 (s, 3 H), 2,42-2,33 (m, 1 H), 2,29-2,20 (m, 1 H), 1,72-1,61 (m, 1 H), 1,10 (d, *J* = 6 Hz, 9 H); EM (IEN) *m/z* 546,30 (M+H).

Compuesto de Referencia 120



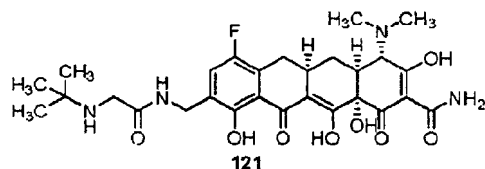
35

ES 2 430 254 T3

Se preparó de manera similar a **114** por alquilación reductora de **113** con t-Bu-N(Cbz)-CH₂CHO, seguido de hidrogenación: RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,59 (d, *J* = 8,6 Hz, 1 H), 4,38 (s, 2 H), 4,09 (s, 1 H), 3,60-2,95 (m, 7 H), 3,03 (s, 3 H), 2,96 (s, 3 H), 2,41-2,30 (m, 1 H), 2,28-2,20 (m, 1 H), 1,72-1,60 (m, 1 H), 1,44 (s, 9 H); EM (IEN) *m/z* 561,31 (M+H).

5

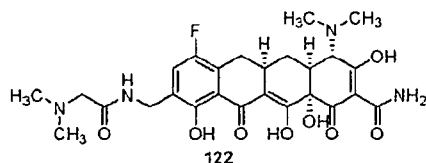
Compuesto de Referencia **121**



- 10 Se añadió cloruro clorhidrato de 2-*t*-butilaminoacetilo (5,8 mg, 0,031 mmol, 1,2 equiv.) a una solución en DMF de (0,2 ml) de **113** (12 mg, 0,026 mmol) a 25 °C. La reacción se agitó a 25 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se diluyó con HCl 0,05 N (2 ml) y se inyectó en un sistema Waters Autopurification, equipado con una columna 10 μ RP-1 100A de Phenomenex Polymerx [10 μm, 150 x 21,20 mm; caudal, 20 ml/min; Disolvente A: HCl 0,05 N; Disolvente B: CH₃CN. gradiente: B al 0→100 % durante 15 min; recogida de fracción dirigida a masas]. Las fracciones con el PM deseado se recogieron y se deshidrataron por congelación para producir 3,0 mg de **121** puro.
- 15 RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,34 (d, *J* = 9,6 Hz, 1 H), 4,46 (s, 2 H), 4,08 (s, 1 H), 3,81 (s, 2 H), 3,18-2,92 (m, 3 H), 3,03 (s, 3 H), 2,96 (s, 3 H), 2,32-2,18 (m, 2 H), 1,69-1,60 (m, 1 H), 1,38 (s, 9 H); EM (IEN) *m/z* 575,30 (M+H).

Compuesto de Referencia **122**

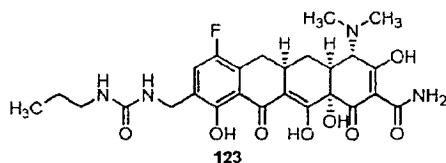
20



Preparado de forma similar al compuesto **121**: RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,33 (d, *J* = 9,9 Hz, 1 H), 4,46 (s, 2 H), 4,08 (s, 1 H), 4,00 (s, 2 H), 3,23-2,91 (m, 3), 3,04 (s, 3 H), 2,97 (s, 3 H), 2,95 (s, 6 H), 2,32-2,18 (m, 2 H), 1,70-1,58 (m, 1 H); EM (IEN) *m/z* 547,23 (M+H).

25

Compuesto de Referencia **123**



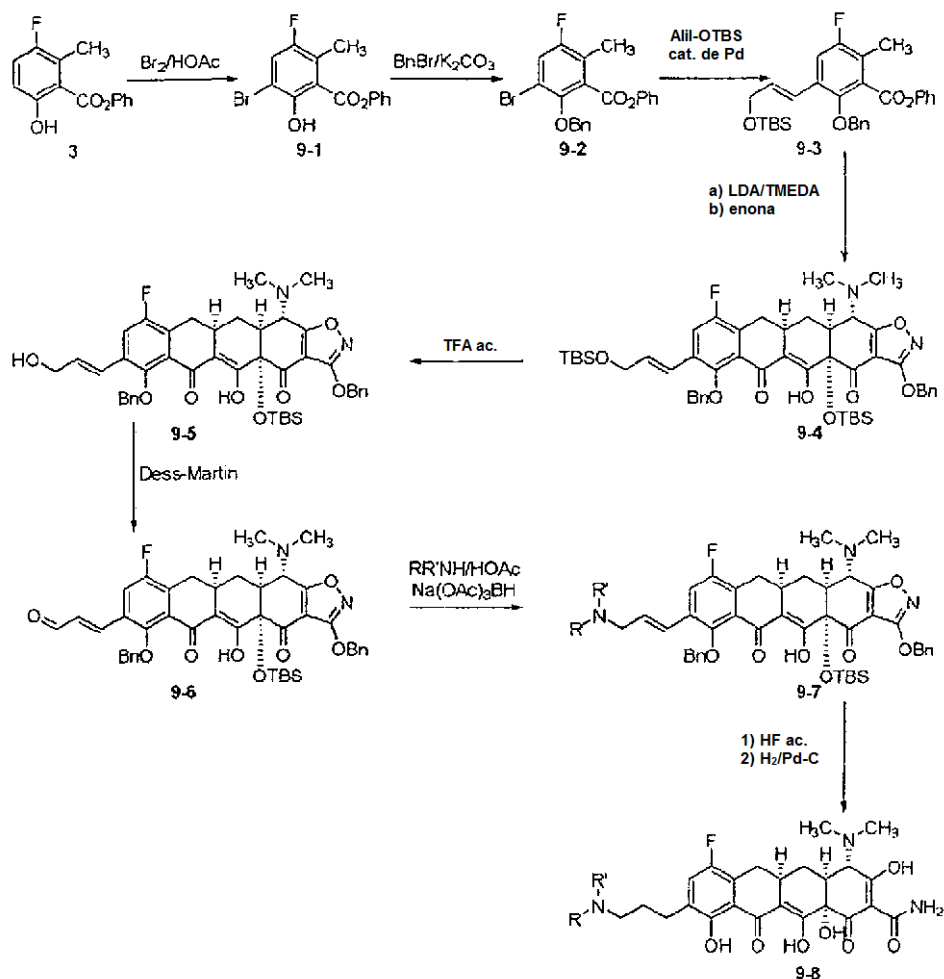
30

Se preparó de manera similar a **121** usando isocianato de *n*-propilo: RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,24 (d, *J* = 9,8 Hz, 1 H), 4,31 (s, 2 H), 4,08 (s, 1 H), 3,18-2,93 (m, 3 H), 3,10 (t, *J* = 6,7 Hz, 2 H), 3,03 (s, 3H), 2,96 (s, 3H), 2,32-2,18 (m, 2 H), 1,69-1,58 (m, 1 H), 1,55-1,46 (m, 2 H), 0,92 (t, *J* = 6,7 Hz, 3 H); EM (IEN) *m/z* 584,01 (M+H).

35

Ejemplo de Referencia 9. Síntesis de Compuestos de Referencia de la Fórmula Estructural (A), en la que Y es $-(CH_2)_3-N(R^A)(R^B)$.

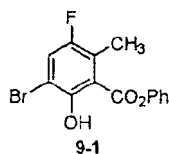
Esquema 9



5 En el Esquema 9, R y R' son R^A y R^B , respectivamente, como se ha definido en la Fórmula Estructural (A').

Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con el Esquema 9.

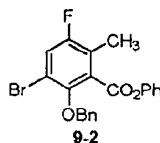
10 Compuesto de Preparación 9-1



15 Se añadió Br_2 (2,7 ml, 52,0 mmol, 1,2 equiv.) a una solución de **3** (10,6 g, 43,3 mmol) en ácido acético (100 ml) a 25 °C. La reacción se agitó a 25 °C durante 12 h. La mezcla resultante se añadió gota a gota a agua enfriada con hielo (400 ml). La mezcla se dejó calentar a 25 °C durante 1 h. La suspensión resultante se filtró a través de una capa de Celite. El sólido se retiró lavando con EtOAc. La capa orgánica combinada se secó (Na_2SO_4) y se concentró para dar 14 g de **9-1** en bruto.

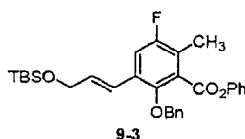
20

Compuesto de Preparación 9-2



- 5 Se añadieron carbonato potásico (8,9 g, 64,5 mmol, 1,5 equiv.) y bromuro de bencilo (11,5 ml, 96,8 mmol, 2,25 equiv.) a una solución en acetona (100 ml) de **9-1** en bruto (14 g, 43 mmol) a 25 °C. La reacción se agitó a 25 °C durante 12 h y se concentró. La mezcla resultante se repartió entre H₂O y EtOAc. La fase acuosa se extrajo con EtOAc. Los extractos de EtOAc combinados se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron para producir **9-2** en bruto. La cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (100:1 a 30:1 de hexanos/EtOAc) produjo 15,4 g del compuesto **9-2** (87 % en 2 etapas).
- 10

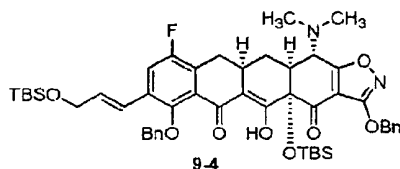
Compuesto de Preparación 9-3



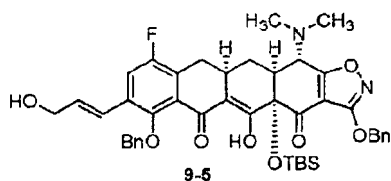
- 15 Se añadieron Pd(OAc)₂ (227 mg, 1,0 mmol, 0,2 equiv.) y P(O-Tol)₃ (462 mg, 1,5 mmol, 0,3 equiv.) a una solución en DMF (10 ml) de **9-2** (2,1 g, 5,06 mmol). La reacción se purgó con N₂ durante 5 min. Se añadieron Et₃N (3,5 ml, 25,3 mmol, 5 equiv.) y aliloxi-*t*-butildimetilsilano (2,2 ml, 10,1 mmol, 2 equiv.) a la reacción. La reacción se calentó a 88 °C y se agitó a 88 °C durante 5 h. La reacción se dejó enfriar a 25 °C y se detuvo con H₂O. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc. Los extractos de EtOAc combinados se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron para dar **9-3** en bruto. La cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (100:0 a 100:1 de hexanos/EtOAc) produjo 1,2 g del compuesto **9-3** (47 %).
- 20

Compuesto de Preparación 9-4

25

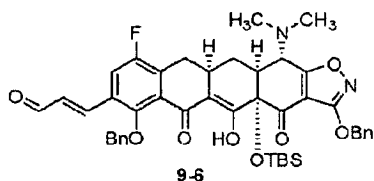


- 30 Se añadió n-BuLi (1,3 ml, 2,07 mmol, 5,5 equiv.) a una solución en THF (5 ml) de diisopropilamina (0,3 ml, 2,07 mmol, 5,5 equiv.) a 0 °C. La reacción se agitó a 0 °C durante 30 min y se enfrió a -78 °C. Se añadió TMEDA (0,8 ml, 5,64 mmol, 15 equiv.) a la mezcla. A la solución resultante se le añadió una solución en THF (5 ml) de **9-3** (475 mg, 0,94 mmol, 2,5 equiv.). La reacción se agitó a -78 °C durante 10 min. Se añadió una solución en THF (5 ml) de enona (181 mg, 0,376 mmol) a la reacción a -78 °C. La reacción se agitó a -78 °C durante 30 min y se dejó calentar a 25 °C durante 1 h, se detuvo con NH₄Cl saturado y se extrajo con EtOAc. Los extractos de EtOAc combinados se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron para producir el producto en bruto. La purificación por HPLC preparativa de fase inversa en un sistema Waters Autopurification usando una columna Prep C18 OBD de Sunfire [5 μm, 19 x 50 mm; caudal, 20 ml/min; Disolvente A: H₂O con HCO₂H al 0,1 %; Disolvente B: CH₃CN con HCO₂H al 0,1 %; volumen de inyección: 4,0 ml (CH₃CN); gradiente: B al 100→100 % durante 15 min; recogida de fracción dirigida a masas]. Las fracciones con el PM deseado se recogieron y se concentraron en un evaporador rotatorio a 25 °C para retirar la mayoría del acetonitrilo. La solución, en su mayoría acuosa, resultante se extrajo con EtOAc. Los extractos de EtOAc combinados se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron para dar 200 mg de **9-4** (59 %).
- 35
- 40

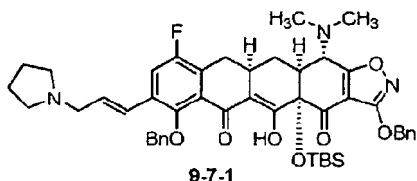
Compuesto de Preparación **9-5**

- 5 Se añadió TFA (0,5 ml) a una solución en THF/H₂O (2 ml/0,5 ml) de 9-4 a 25 °C. La reacción se agitó a 25 °C durante 1 h. La reacción se interrumpió con una solución sat. de NaHCO₃. La reacción se extrajo con EtOAc. Los extractos de EtOAc combinados se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron para dar **9-5** en bruto. Se realizó purificación por HPLC preparativa de fase inversa en un sistema Waters Autopurification, usando una columna Prep C18 OBD de Sunfire [5 µm, 19 x 50 mm; caudal, 20 ml/min; Disolvente A: H₂O con HCO₂H al 0,1 %; Disolvente B: CH₃CN con HCO₂H al 0,1 %; volumen de inyección: 4,0 ml (CH₃CN); gradiente: B al 80→100 % durante 15 min; recogida de fracción dirigida a masas]. Las fracciones con el PM deseado se recogieron y se concentraron en un evaporador rotatorio a 25 °C para retirar la mayoría del acetonitrilo. La solución, en su mayoría acuosa, resultante se extrajo con EtOAc. Los extractos de EtOAc combinados se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron para dar 80 mg de **9-5** (46 %).

15

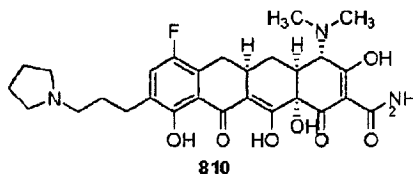
Compuesto de Preparación **9-6**

- 20 Se añadió peryodinato de Dess-Martin (18 mg, 0,043 mmol, 1,2 equiv.) a una solución en CH₂Cl₂ (1 ml) de **9-5** (28 mg, 0,036 mmol) a 25 °C. La reacción se agitó a 25 °C durante 30 min y se diluyó con H₂O. La mezcla resultante se extrajo con CH₂Cl₂. Los extractos de CH₂Cl₂ combinados se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron para dar **9-6** en bruto.

25 Compuesto de Preparación **9-7-1**

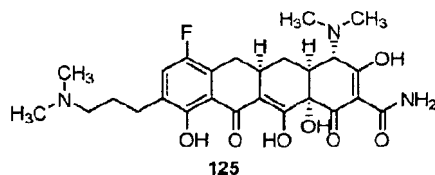
- 30 Se añadió pirrolidina (15 µl, 0,18 mmol, 5 equiv.) a una solución en dicloroetano (1 ml) de **9-6** en bruto (0,036 mmol) a 25 °C. La reacción se agitó a 25 °C durante 10 min. Se añadieron HOAc (15 µl) y NaBH(OAc)₃ (15 mg, 0,072 mmol, 2 equiv.) a la reacción. La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 1 h y se detuvo con H₂O. La mezcla resultante se extrajo con CH₂Cl₂. Los extractos de CH₂Cl₂ combinados se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron para dar **9-7-1** en bruto. Se realizó purificación por HPLC preparativa de fase inversa en un sistema Waters Autopurification, usando una columna Prep C18 OBD de Sunfire [5 µm, 19 x 50 mm, caudal, 20 ml/min; Disolvente A: H₂O con HCO₂H al 0,1 %; Disolvente B: CH₃CN con HCO₂H al 0,1 %; volumen de inyección: 4,0 ml (CH₃CN); gradiente: B al 0→100 % durante 15 min; recogida de fracción dirigida a masas]. Las fracciones con el PM deseado se recogieron y se concentraron en un evaporador rotatorio a 25 °C para retirar la mayoría del acetonitrilo. La solución, en su mayoría acuosa, resultante se extrajo con EtOAc. Los extractos de EtOAc combinados se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron para dar 6 mg de **9-7-1** (20 % en 2 etapas).

40

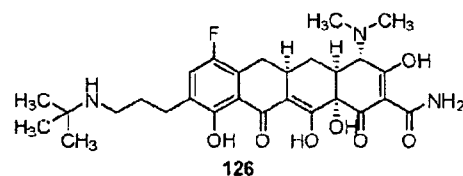
Compuesto de Referencia **124**

- 5 Se añadió HF acuoso (0,3 ml, 48 %) a una solución en CH₃CN (2 ml) de **9-7-1**, (6 mg, 0,007 mmol) en un tubo de polipropileno a 25 °C. La reacción se agitó a 25 °C durante 18 h. La mezcla resultante se vertió en una solución acuosa de K₂HPO₄ (2 g, disuelto en 15 ml de agua). La mezcla se extrajo con EtOAc. Los extractos de EtOAc combinados se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron para producir el producto de desililo en bruto.
- 10 Se añadió paladio sobre carbono (2 mg, 10 % en peso) a una solución en HCl/MeOH (0,5 N, 2 ml) del producto de desililo en bruto. La reacción se purgó con hidrógeno y se agitó en una atmósfera de H₂ (globo) a 25 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho corto de Celite. El filtrado se concentró para producir el producto en bruto. La purificación por HPLC preparativa de fase inversa en un sistema Waters Autopurification usando una columna 10 μ RP-1 100A de Phenomenex Polymerx [10 μm, 150 x 21,20 mm; caudal, 20 ml/min; Disolvente A: HCl 0,05 N/agua; Disolvente B: CH₃CN; volumen de inyección: 4,0 ml (HCl 0,05 N/agua); gradiente: B al 0→50 % durante 7 min, 50→100 % durante 3 min y 100 % durante 5 min; recogida de fracción dirigida a masas]. Las fracciones con el PM deseado, eluyendo a 6,4-8,2 min, se recogieron y se deshidrataron por congelación para producir 1,5 mg del compuesto **124**: RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,28 (d, *J* = 9,7 Hz, 1 H), 4,08 (s, 1 H), 3,71-3,63 (m, 2 H), 3,32-2,95 (m, 7 H), 3,04 (s, 3 H), 2,96 (s, 3 H), 2,81-2,73 (m, 2 H), 2,32-1,98 (m, 8 H), 1,70-1,59 (m, 1 H); EM (IEN) *m/z* 544,18 (M+H).
- 20

Los Compuestos de Referencia **125-127** se prepararon de una manera similar al compuesto **124** usando las aminas correspondientes en la etapa de aminación reductora.

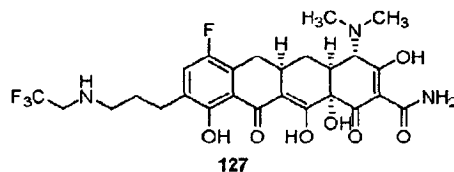
25 Compuesto de Referencia **125**

- 30 RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,28 (d, *J* = 9,7 Hz, 1 H), 4,08 (s, 1 H), 3,25-2,94 (m, 5 H), 3,04 (s, 3 H), 2,96 (s, 3 H), 2,89 (s, 6 H), 2,80-2,70 (m, 2 H), 2,32-2,18 (m, 2 H), 2,10-2,00 (m, 2 H), 1,70-1,58 (m, 1 H); EM (IEN) *m/z* 518,26 (M+H).

Compuesto de Referencia **126**

- 35 RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,27 (d, *J* = 9,6 Hz, 1 H), 4,08 (s, 1 H), 3,20-2,93 (m, 5 H), 3,04 (s, 3 H), 2,96 (s, 3 H), 2,82-2,72 (m, 2 H), 2,33-2,19 (m, 2 H), 2,04-1,94 (m, 2 H), 1,70-1,58 (m, 2 H), 1,37 (s, 9 H); EM (IEN) *m/z* 546,20 (M+H).
- 40

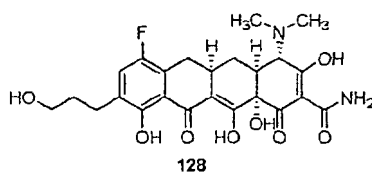
Compuesto de Referencia 127



5 RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,28 (d, *J* = 9,7 Hz, 1 H), 4,09 (s, 1 H), 4,04 (c, *J* = 9,0 Hz, 2 H), 3,25-2,95 (m, 5 H), 3,04 (s, 3 H), 2,97 (s, 3 H), 2,84-2,75 (m, 2 H), 2,32-2,20 (m, 2 H), 2,13-2,03 (m, 2 H), 1,70-1,58 (m, 1 H); EM (IEN) *m/z* 572,22 (M+H).

Compuesto de Referencia 128

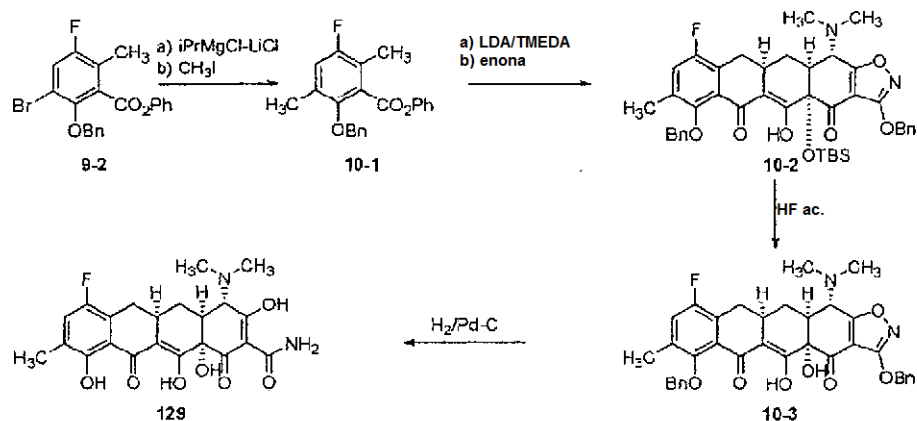
10



15 El Compuesto de Referencia 128 se preparó a partir del compuesto 9-5 por tratamiento con HF, seguido de hidrogenación en condiciones similares: RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,21 (d, *J* = 9,87 Hz, 1 H), 4,07 (s, 1 H), 3,63-3,57 (m, 2 H), 3,20-2,90 (m, 5 H), 3,04 (s, 3 H), 2,96 (s, 3 H), 2,75-2,68 (m, 2 H), 2,32-2,17 (m, 2 H), 1,89-1,79 (m, 2 H), 1,70-1,57 (m, 1 H), 1,25 (d, *J* = 7,2 Hz, 1 H); EM (IEN) *m/z* 491,18 (M+H).

Ejemplo de Referencia 10. Síntesis del Compuesto de Referencia 129

Esquema 10

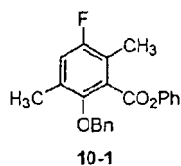


20

Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con el Esquema 10.

Compuesto de Preparación 10-1

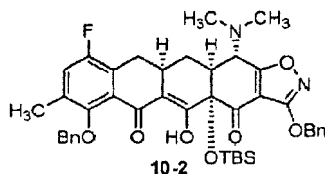
25



30 Se añadió iPrMgCl·LiCl (0,68 ml, 1,2 M, 0,82 mmol, 2 equiv.) a una solución en THF (5 ml) de 9-2 (170 mg, 0,41 mmol) a 0 °C. La reacción se agitó a 0 °C durante 30 min. Se añadió MeI (0,2 ml, 1,64 mmol, 4 equiv.) a la mezcla de reacción. La reacción se agitó a 0 °C durante 30 min y se dejó calentar a 25 °C durante 1 h. La reacción se

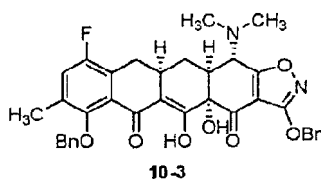
interrumpió con una solución de NH_4Cl y se extrajo con EtOAc. Los extractos de EtOAc combinados se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron para dar **10-1** en bruto. La cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (30:1 de hexanos/EtOAc) produjo 31 mg del compuesto **10-1** (22 %).

5 Compuesto de Preparación **10-2**



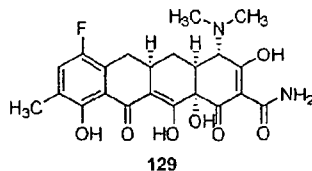
Una solución en THF (1 ml) de **10-1** (31 mg, 0,088 mmol, 1,7 equiv.) se añadió a una solución en THF (1 ml) de LDA (0,1,3 ml, 1,3 M, 0,176 mmol, 3,3 equiv.) y TMEDA (39) μl , 0,26 mmol, 4,9 equiv.). La reacción se agitó a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ durante 10 min. Se añadió una solución en THF (1 ml) de enona (26 mg, 0,053 mmol) se añadió a la reacción a $-78\text{ }^\circ\text{C}$. La reacción se agitó a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ durante 30 min y se dejó calentar a $25\text{ }^\circ\text{C}$ durante 1 h, se detuvo con una solución saturada de NH_4Cl y se extrajo con EtOAc. Los extractos de EtOAc combinados se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron para producir el **10-2** en bruto. Se realizó purificación por HPLC preparativa de fase inversa en un sistema Waters Autopurification, usando una columna Prep C18 OBD de Sunfire [5 μm , 19 x 50 mm; caudal, 20 ml/min; Disolvente A: H_2O con HCO_2H al 0,1 %; Disolvente B: CH_3CN con HCO_2H al 0,1 %; volumen de inyección: 4,0 ml (CH_3CN); gradiente: B al 80 \rightarrow 100 % durante 15 min; recogida de fracción dirigida a masas]. Las fracciones con el PM deseado se recogieron y se concentraron en un evaporador rotatorio a $25\text{ }^\circ\text{C}$ para retirar la mayoría del acetonitrilo. La solución, en su mayoría acuosa, resultante se extrajo con EtOAc. Los extractos de EtOAc combinados se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron para dar 10 mg de **10-2** (26 %).

Compuesto de Preparación **10-3**



Se añadió HF acuoso (0,3 ml, 48 %) a una solución en CH_3CN (2 ml) de **10-2** (6 mg, 0,008 mmol) en un tubo de polipropileno a $25\text{ }^\circ\text{C}$. La reacción se agitó a $25\text{ }^\circ\text{C}$ durante 18 h. La mezcla resultante se vertió en una solución acuosa de K_2HPO_4 (2 g, disuelto en 15 ml de agua). La mezcla se extrajo con EtOAc. Los extractos de EtOAc combinados se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron para producir **10-3** en bruto.

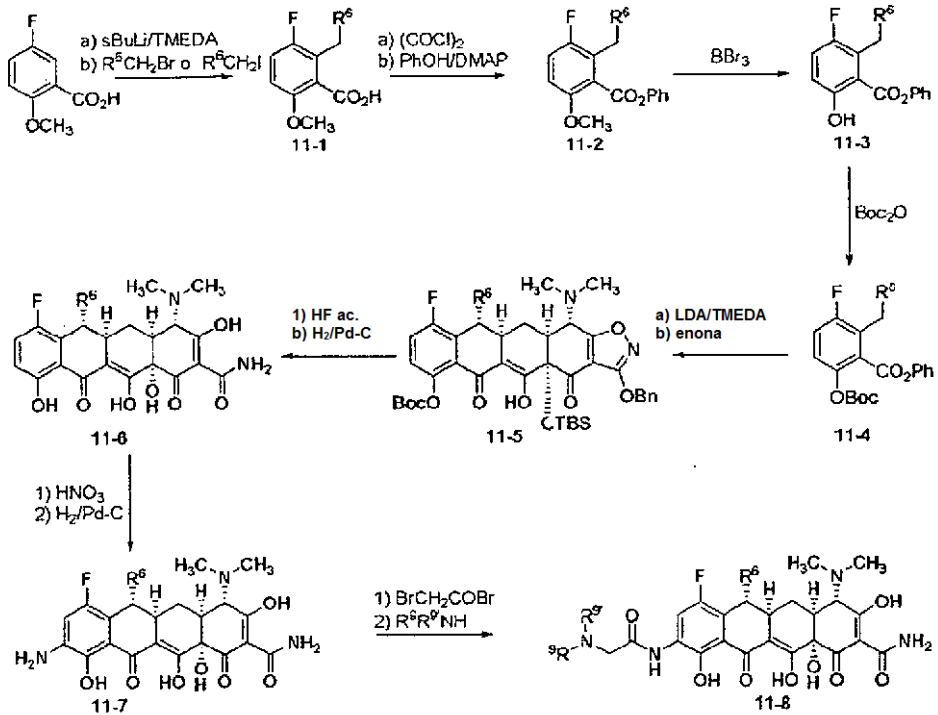
Compuesto de Referencia **129**



Se añadió paladio sobre carbono (2 mg, 10 % en peso) a una solución en HCl/MeOH (0,5 N, 2 ml) del **10-3** en bruto. La reacción se purgó con hidrógeno y se agitó en una atmósfera de H_2 (globo) a $25\text{ }^\circ\text{C}$ durante 4 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho corto de Celite. El filtrado se concentró para producir el producto en bruto. La purificación por HPLC preparativa de fase inversa en un sistema Waters Autopurification usando una columna 10 μm RP-1 100A de Phenomenex Polymerx [10 μm , 150 x 21,20 mm; caudal, 20 ml/min, Disolvente A: HCl 0,05 N/agua; Disolvente B: CH_3CN , volumen de inyección: 4,0 ml (HCl 0,05 N/agua); gradiente: B al 0 \rightarrow 70 % durante 7 min, 70 \rightarrow 100 % durante 3 min y 100 % durante 5 min; recogida de fracción dirigida a masas]. Las fracciones con el PM deseado se recogieron y se deshidrataron por congelación para producir 1,5 mg del compuesto **129**: RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,19 (d, $J = 9,7\text{ Hz}$, 1 H), 4,07 (s, 1 H), 3,20-2,93 (m, 3 H), 3,03 (s, 3 H), 2,96 (s, 3 H), 2,31-2,17 (m, 2 H), 2,22 (s, 3 H), 1,69-1,58 (m, 1 H); EM (IEN) m/z 447,23 (M+H).

Ejemplo de Referencia 11. Síntesis de Compuestos de Referencia 130-132

Esquema 11

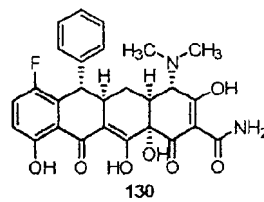


5 En el Esquema 11, R^6 , R^9 , y R^9 es X , R^B , y R^A , respectivamente, como se ha definido en la Fórmula Estructural (A').

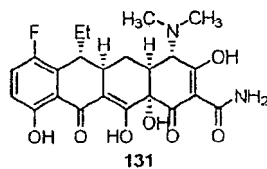
Los Compuestos de Referencia 130-132 se prepararon de acuerdo con el Esquema 11.

Compuesto de Referencia 130

10

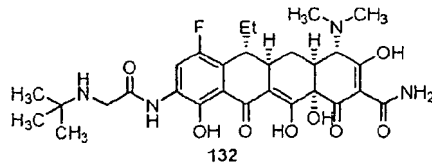


Compuesto de Referencia 131



15

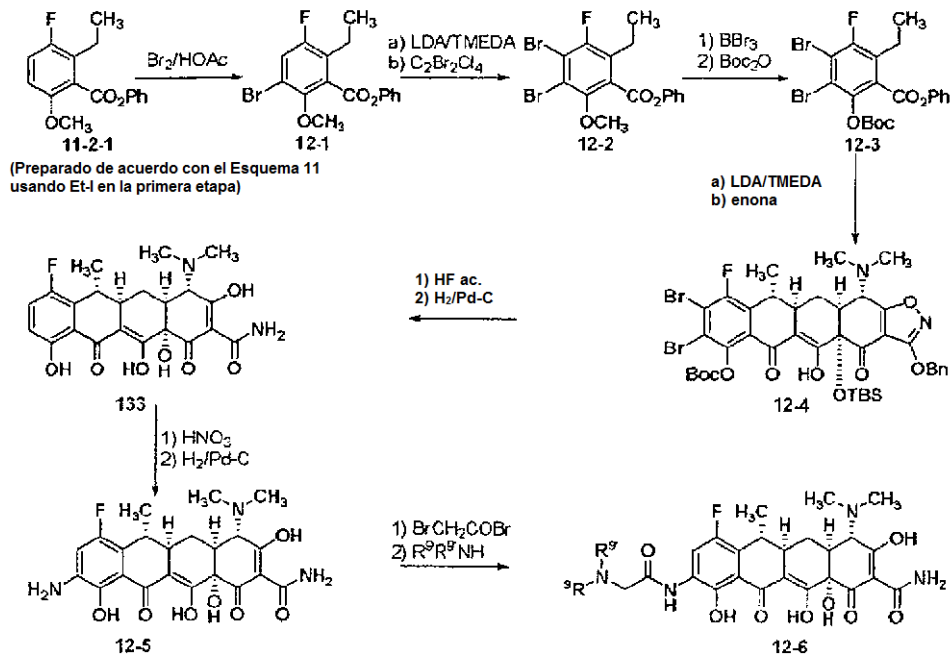
Compuesto de Referencia 132



Ejemplo 12. Síntesis de Compuestos y Compuestos de Referencia 133-135

5

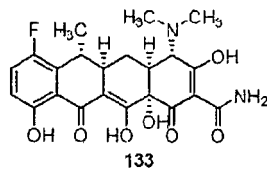
Esquema 12



En el Esquema 12, R⁹ y R^{9'} es R^B y R^A, respectivamente, como se ha definido en la Fórmula Estructural (A').

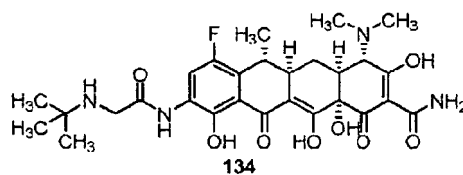
10 Los Compuestos de Referencia 133-135 se prepararon de acuerdo con el Esquema 12.

Compuesto de Referencia 133



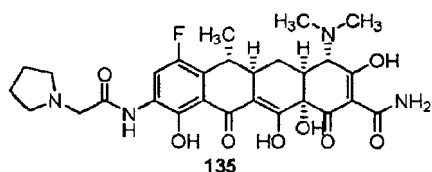
15

Compuesto de Referencia 134



20

Compuesto de Referencia 135



Ejemplo 13

5 Las actividades antibacterianas para los compuestos de la invención se estudiaron de acuerdo con los siguientes protocolos.

Ensayo de concentración inhibidora mínima

10 Se descongelaron cepas bacterianas congeladas y se subcultivaron en Caldo Mueller Hinton (MHB) u otro medio apropiado (*Streptococcus* requiere sangre y *Haemophilus* requiere hemina y NAD). Después de incubación durante una noche, las cepas se subcultivaron en Agar de Mueller Hinton y se incubaron de nuevo durante una noche. Se observaron las colonias con respecto a morfología de colonia apropiada y falta de contaminación. Se seleccionaron colonias aisladas para preparar un inóculo de partida equivalente a un patrón de McFarland 0,5. El inóculo de partida se diluyó 1:125 usando MHB para uso adicional. Los compuestos de ensayo se prepararon por dilución en agua estéril a una concentración final de 5,128 mg/ml. Los antibióticos (almacenados congelados, descongelados y usados a las 3 horas de descongelar) y compuestos se diluyeron adicionalmente a las concentraciones de trabajo deseadas.

20 Los ensayos se procesaron como sigue. Se añadieron 50 µl de MHB a los pocillos 2-12 de una placa de 96 pocillos. Se añadieron cien µl de antibióticos diluidos de forma apropiada al pocillo 1. Se retiraron cincuenta µl de antibióticos del pocillo 1 y se añadieron al pocillo 2 y los contenidos del pocillo 2 se mezclaron pipeteando arriba y abajo cinco veces. Se retiraron cincuenta µl de la mezcla en el pocillo 2 y se añadieron al pocillo 3 y se mezclaron como anteriormente. Se continuaron las diluciones en serie de la misma manera hasta el pocillo 12. Se retiraron cincuenta µl del pocillo 12 de modo que todos contuvieron 50 µl. Se añadieron después cincuenta µl del inóculo de trabajo a todos los pocillos de ensayo. Se preparó un pocillo de control del crecimiento añadiendo 50 µl de inóculo de trabajo y 50 µl de MHB a un pocillo vacío. Las placas se incubaron después a 37 °C durante una noche, se retiraron del incubador y cada pocillo se leyó en un espejo lector de placas. Se registró la menor concentración (MIC) del compuesto de ensayo que inhibió el crecimiento de las bacterias.

Ejemplo:

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
[Abt]	32	16	8	4	2	1	0,5	0,25	0,125	0,06	0,03	0,015
crecimiento	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+

[abt] = concentración de antibióticos en el pocillo
 Crecimiento = crecimiento bacteriano (turbidez)

35 Interpretación: MIC = 2 µg/ml

Protocolo para determinar la concentración de inóculo (recuento viable)

40 Se pipetearon noventa µl de NaCl al 0,9 % estéril en los pocillos 2-6 de una placa de microtitulación de 96 pocillos. Se pipetearon cincuenta 50 µl del inóculo al pocillo 1. Se retiraron diez µl del pocillo 1 y se añadieron al pocillo 2 seguido de mezclado. Se retiraron diez µl del pocillo 2 y se mezclaron con los contenidos del pocillo 3 y así sucesivamente creando diluciones en serie hasta el pocillo 6. Se retiraron diez µl de cada pocillo y se aplicaron puntualmente en una placa de agar apropiada. La placa se colocó en un incubador de CO₂ durante una noche. Se contaron las colonias en puntos que contenían colonias distintas. Se calculó el recuento viable multiplicando el número de colonias por el factor de dilución.

Punto del Pocillo	1	2	3	4	5	6
Factor de Dilución	10 ²	10 ³	10 ⁴	10 ⁵	10 ⁶	10 ⁷

Cepas bacterianas

Se examinaron quince cepas bacterianas, enumeradas a continuación, en ensayos de concentración inhibidora mínima (MIC).

ID	Organismo	Fuente	Resistencia	Comentarios	Rx Gram
SA100	<i>S. aureus</i>	ATCC 13709	MSSA	Cepa Smith (modelo animal)	positivo
SA101	<i>S. aureus</i>	ATCC 29213	MSSA	control	positivo
SA158	<i>S. aureus</i>	MR, SK75	resistente a tet: tetK (salida)		positivo
SA161	<i>S. aureus</i>	Micromyx, LLC	resistente a tet: tet(M) protección ribosómica		positivo
EF103	<i>E. faecalis</i>	ATCC 29212	intermedio de tet/resistente – mecanismo no especificado	control	positivo
EF159	<i>E. faecalis</i>	MR, DS160	resistente a tet:tetM (protección de rib)	cip-R, ery-1	positivo
SP106	<i>S. pneumoniae</i>	ATCC 49619	wt	control	positivo
SP160	<i>S. pneumoniae</i>	MR, 54	resistente a tet:tet M (protección de rib)	pen-R, ery-R	positivo
EC107	<i>E. coli</i>	ATCC 25922	wt	control	negativo
EC155	<i>E. coli</i>	MR, 10	resistente a tet:tetA (salida)		negativo
KP109	<i>K. pneumoniae</i>	ATCC 13883	wt		negativo
KP153	<i>K. pneumoniae</i>	MR, 1	resistente a tet: tetA (salida)	cip-R, gen-R	negativo
EC108	<i>E. cloacae</i>	ATCC 13047	wt		negativo
AB110	<i>A. baumannii</i>	ATCC 19606	wt		negativo
PA111	<i>P. aeruginosa</i>	ATCC 27853	wt	control	negativo

MSSA = *S. aureus* susceptible a meticilina
 wt = natural
 ATCC = Colección Americana de Cultivos Tipo
 MR = Marilyn Roberts, Universidad de Washington
 tet = tetraciclina
 cip = ciprofloxacina
 R = resistente
 gen = gentamicina
 ery = eritromicina
 pen = penicilina

5

Resultados

Se proporcionan los valores de concentración inhibidora mínima (MIC) para los compuestos de la invención en las Tablas 1a, 1b, 2a, 2b y 3.

10

ID del compuesto	MIC (µg/ml)							
	SA101	SA100	SA161	SA158	EF103	EF159	SP106	S0160
11	0,125	0,25	0,25	0,0625	0,0625	0,125	≤0,0156	≤0,0156
12	≤0,0156	≤0,0156	0,125	0,5	≤0,0156	0,0625	≤0,0156	≤0,0156
13	≤0,0156	≤0,0156	0,0625	0,25	≤0,0156	0,0625	≤0,0156	≤0,0156
14	0,5	0,25	0,5	0,25	0,125	0,25	0,03	0,125
15	0,5	0,5	0,5	0,25	0,5	0,5	0,016	0,016

ES 2 430 254 T3

16	0,125	0,25	0,25	0,5	0,0625	0,0625	≤0,0156	≤0,0156
17	0,25	0,5	1	2	0,25	1	0,0625	0,0625
18	0,0625	≤0,0156	0,0625	0,125	≤0,0156	0,0313	≤0,0156	≤0,0156
19	0,125	0,25	0,25	0,25	≤0,0156	0,125	≤0,0156	≤0,0156
20	≤0,0156	0,25	0,25	0,5	≤0,0156	0,0625	≤0,0156	≤0,0156
21	0,25	0,25	0,5	4	0,125	1	≤0,0156	0,0625
22	1	1	2	4	2	4	0,5	1
23	≤0,0156	0,5	0,125	0,25	≤0,0156	0,0313	≤0,0156	≤0,0156
24	0,25	0,25	0,125	0,125	≤0,0156	≤0,0156	≤0,0156	≤0,0156
25	0,125	0,125	0,125	0,0313	≤0,0156	0,0625	≤0,0156	≤0,0156
26	1	1	1	1	0,25	0,5	≤0,0156	≤0,0156
27	2	2	4	16	2	4	0,125	0,5
28	1	2	2	1	1	1	0,125	0,0625
29	4	4	4	2	2	2	1	1
30	2	1	4	2	2	2	2	4
31	1	2	2	1	0,5	1	0,25	0,25

Tabla 1a

ID del compuesto	MIC (µg/ml)						
	EC107	EC155	AB110	PA111	EC108	KP109	KP153
11	0,25	2	0,5	16	1	1	2
12	0,25	8	1	16	1	1	4
13	0,125	4	0,25	16	1	0,5	2
14	0,5	4	0,25	16	2	1	2
15	1	4	0,125	16	4	2	4
16	0,5	8	1	16	1	1	4
17	2	32	0,5	32	8	4	32
18	0,125	4	0,25	16	0,5	0,5	4
19	0,25	4	0,25	16	2	1	4
20	0,25	8	1	8	1	1	4
21	1	16	2	16	4	2	8
22	16	>32	2	>32	>32	32	>32
23	0,125	8	0,125	8	1	0,5	8
24	0,5	8	0,0313	16	2	1	8
25	0,5	8	0,125	32	2	2	8
26	0,5	4	0,25	16	2	2	4
27	4	32	16	>32	16	8	32
28	2	16	0,5	>32	8	4	16
29	8	8	8	>32	8	8	8

ES 2 430 254 T3

30	>32	>32	8	>32	>32	>32	>32
31	2	8	0,5	>32	8	4	8

Tabla 1b

ID del compuesto	MIC (µg/ml)							
	SA101	SA100	SA161	SA158	EF103	EF159	SP106	SP160
32	0,125	0,5	0,25	0,5	0,0625	0,125	≤0,0156	≤0,0156
33	0,25	0,5	1	2	0,25	1	≤0,0156	0,125
34	≤0,0156	0,0625	0,0625	0,125	≤0,0156	≤0,0156	≤0,0156	≤0,0156
35	0,25	0,25	0,5	0,5	0,125	0,25	0,016	0,016
36	0,25	0,5	0,5	1	0,25	0,25	≤0,0156	≤0,0156
37	8	8	>32	>32	16	16	2	4
38	8	8	16	32	8	16	2	8
39	2	2	2	16	2	2	0,25	0,5
40	1	1	1	16	1	1	0,0625	0,5
41	1	1	2	1	1	2	0,125	0,125
42	0,5	1	2	1	0,5	1	0,125	0,0625
43	0,5	0,5	1	0,5	0,25	0,5	≤0,0156	≤0,0156
44	4	4	8	8	8	8	0,5	1
45	0,5	0,5	1	0,5	0,25	0,5	0,125	0,06
46	0,25	0,25	0,5	0,25	0,25	0,5	0,125	0,125

Tabla 2a

ID del compuesto	MIC (µg/ml)						
	EC107	EC155	AB110	PA111	EC108	KP109	KP153
32	0,25	8	2	8	1	1	4
33	2	>32	4	>32	16	4	>32
34	0,25	2	0,125	16	1	0,5	2
35	1	16	0,25	>32	8	4	8
36	2	32	0,125	>32	4	4	32
37	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32
38	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32
39	4	>32	32	>32	16	16	>32
40	4	>32	8	32	4	8	32
41	4	16	0,5	>32	16	8	16
42	4	16	0,5	>32	16	8	16
43	1	4	0,125	32	4	2	4
44	32	>32	8	>32	>32	>32	>32
45	1	2	0,06	>32	4	2	4
46	2	4	0,125	>32	32	4	32

Tabla 2b Tabla 3. Valores de MIC para Compuestos de la Invención en Comparación con Sanciclina, Minociclina y Tigeciclina. A = menor que o igual a la MIC menor entre tres compuestos de control; B = mayor que la MIC menor entre tres compuestos de control, pero menor que la MIC mayor entre tres compuestos de control; C = mayor que la MIC de los tres compuestos de control. El menor límite de concentración del ensayo es 0,016. Por lo tanto, los valores indicados en el ensayo de 0,016 representan una MIC de 0,016 o menor.

Compuesto	SA101 29213	SA100 13709	SA161 MRSA, tetM	SA158 tetK	EF103 29212	EF159 tetM	SP106 49619	SP160 tetM	EC107 25922	EC155 tetA	AB110 19606	PA111 27853	EC108 13047	KP109 13883	KP153 tetA
11	B	B	B	B	B	B	A	A	B	B	C	B	B	B	B
12	A	A	A	B	A	B	A	A	B	B	C	B	B	B	B
13	A	A	A	B	A	B	A	A	B	B	B	B	B	B	B
14	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B
15	B	B	B	B	B	B	A	A	B	B	B	B	B	B	B
16	B	B	B	B	B	B	A	A	B	B	C	B	C	R	B
17	B	D	B	B	B	B	B	B	B	B	C	C	B	B	B
18	B	A	A	A	A	A	A	A	B	B	B	B	B	B	B
19	B	B	B	B	A	B	A	A	B	B	B	B	B	B	B
20	A	B	B	B	A	B	A	A	B	B	C	A	B	B	B
21	B	B	B	B	B	B	A	B	B	B	C	B	B	B	B
22	C	B	B	B	B	B	C	B	C	C	C	C	C	C	C
23	A	B	A	A	A	A	A	A	B	B	B	A	B	B	B
24	R	B	A	A	A	A	A	A	B	B	A	B	B	B	B
25	B	D	A	B	A	B	A	A	B	B	B	C	B	B	B
26	C	B	B	B	B	B	A	A	B	B	B	B	B	B	B
27	C	C	B	C	B	B	B	B	B	B	C	C	C	B	B
28	C	C	B	B	B	B	B	B	B	B	C	C	B	B	B
29	C	C	B	B	B	B	B	B	B	B	C	C	B	B	B
30	C	B	B	B	B	B	C	B	C	C	C	C	C	C	C
31	C	C	B	B	B	B	B	B	B	B	C	C	B	B	B
32	B	B	B	B	B	B	A	A	B	B	C	A	B	B	B
33	B	B	B	B	B	B	A	B	B	C	C	C	C	B	C
34	A	B	A	B	A	A	A	A	B	B	B	B	B	B	B
35	B	B	B	B	B	B	A	A	B	B	B	C	B	B	B
36	B	B	B	B	B	B	A	A	B	B	B	C	B	B	B
37	C	C	C	C	C	B	C	B	C	C	C	C	C	C	C
38	C	C	C	C	B	B	C	B	C	C	C	C	C	C	C
39	C	C	B	C	B	B	B	B	D	C	C	C	C	C	C
40	C	C	B	C	B	B	B	B	B	C	C	C	B	B	B
41	C	B	B	B	B	B	B	B	B	B	C	C	C	B	B
42	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	C	C	C	B	B
43	B	B	B	B	B	B	A	A	B	B	B	C	B	B	B
44	C	C	B	C	B	B	C	B	C	C	C	C	C	C	C
45	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	A	C	B	B	B
46	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	C	C	B	B

130	C	B	B	B	B	B	B	B	B	C	C	C	C	C	C	C	C	C
134	B	B	B	B	B	B	B	B	A	A	B	B	C	C	B	B	B	B
135	B	B	B	B	B	B	B	B	A	A	B	B	C	C	B	B	B	B
Minocycline	0,06	0,06	8	0,03	1	16	0,016	2	0,5	8	0,06	16	2	1	8	8	8	8
Sancycline	0,5	1		4	8	8	0,25	8	8	32	0,25	>32	8	8	8	8	8	32
Tigecycline	0,06	0,06	0,125	0,06	0,03	0,06	0,016	0,016	0,03	0,5	0,25	8	0,25	0,125	0,125	0,125	0,125	1

Estudio de IV de DE₅₀

Los compuestos de la presente invención se evaluaron con respecto a eficacia en un modelo de infección sistémica de ratón contra un aislado de *S. aureus* susceptible, ATCC 13709. Se infectaron ratones mediante inyección intraperitoneal con una carga bacteriana que daría como resultado un 0 % de supervivencia en un periodo de 48 horas después de la infección. Los ratones recibieron los compuestos de ensayo 60 minutos después de la infección mediante inyección intravenosa. Los grupos de control de la infección no recibieron tratamiento. La supervivencia se evaluó durante un periodo de 48 horas. Se calculó el porcentaje de supervivencia y se determinaron los valores de PD₅₀ usando análisis de Probit.

Estudio de septicemia de Tet-R

El protocolo para estudio de septicemia con resistencia a tetraciclina fue similar al protocolo para estudio de IV de EV₅₀ descrito anteriormente excepto que el modelo de infección usado fue *S. aureus* SA161, una cepa resistente a tetraciclina.

Septicemia de GN

El protocolo para estudio de septicemia de GN fue similar al protocolo de estudio de IV de EV₅₀ descrito anteriormente excepto que el modelo de infección usado fue *E. coli* ATCC 25922.

Estabilidad metabólica

Se preparó una solución de reserva de los compuestos de ensayo disolviendo el compuesto en DMSO a una concentración de 1,0 mg/ml.

Los analitos y el patrón interno se diluyeron y se infundieron en el sistema LC/MS para determinar la ionización óptima, polaridad y fragmentación MS/MS para selección de transiciones de MRM (control de reacción múltiple) específicas. Se desarrollaron condiciones cromatográficas generales con un tiempo de ciclo de menos de 5 minutos.

Se realizaron ensayos de microsomas humanos agrupados a 0,2 mg/ml de proteína con un sistema de cofactor generador de NADPH (NADP⁺ 1,3 mM, glucosa-6-fosfato 3,3 mM, glucosa-6-fosfato deshidrogenasa 0,4 U/ml, y cloruro de magnesio 3,3 mM).

Los compuestos de ensayo de ensayo se diluyeron a partir de reservas de DMSO a concentraciones de reacción de 1 µM. Se retiraron los puntos temporales a 0 y 60 minutos. Después de un choque proteico con acetonitrilo, las muestras se analizaron mediante LC/MS/MS. Las áreas de pico se compararon con la muestra de tiempo 0, y se calculó el porcentaje de analito restante. Se usó una reacción que no contenía cofactor para controlar la pérdida de analito debido a unión no específica, degradación térmica y solubilidad.

M1C90 de SA

Se usaron veinte aislados clínicos seleccionados de forma aleatoria de *S. aureus* para determinar la concentración inhibidora mínima (MIC) de los compuestos de ensayo para el 90 % de los aislados (MIC₉₀). Se realizaron MIC mediante dilución de caldo de microtitulación en un formato de 96 pocillos de acuerdo con las directrices del Instituto de Patrones de Laboratorio Clínico (CLSI), como se ha descrito anteriormente.

Los recuentos viables se determinaron mediante dilución en serie 10 veces. Se prepararon diluciones en NaCl al 0,9 % estéril. Se sembraron diez microlitros del inóculo y de cada una de las 5 diluciones en placas de agar sangre o Mueller Hinton, se incubaron durante una noche a 37 °C con CO₂ al 5 % y se contaron.

MIC90 de TetR

Se usaron diez aislados seleccionados basándose en la resistencia a tetraciclina para determinar la MIC₉₀ como se ha descrito anteriormente.

MIC90 de EC

Se usaron veinte aislados clínicos seleccionados aleatoriamente de *E. coli* para determinar la MIC₉₀ como se ha descrito anteriormente.

Unión de proteínas

Se prepararon compuestos de ensayo como soluciones de reserva de 1,0 mg/ml en DMSO. Los analitos y el patrón interno se diluyeron y se infundieron en el sistema de LC/MS para determinar la ionización óptima, polaridad y fragmentación de MS/MS para selección de transiciones de MRM (control de reacción múltiple) específicas. Se

desarrollaron las condiciones cromatográficas genéricas con un tiempo de ciclo de menos de 5 minutos.

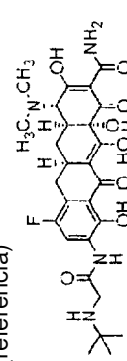
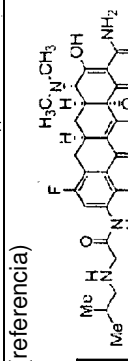
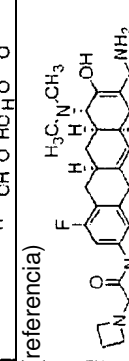
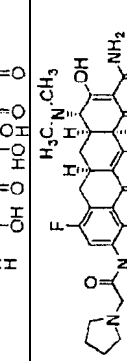
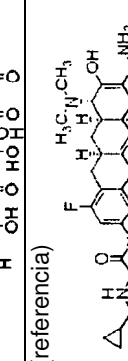
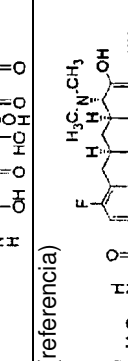
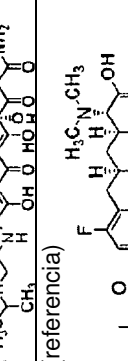
5 Las reservas de DMSO se diluyeron a 1 y 10 µg/ml en plasma humano y se incubaron en dispositivos RED durante 4 horas a 37 °C. El punto temporal se retiró al final del periodo de incubación. Después de un choque proteico con acetonitrilo, las muestras se analizaron mediante LC/MS/MS. Las áreas de pico para las cámaras de tampón (receptor) y muestra (donante) se compararon y se calculó la fracción unida a proteína. Se realizó análisis por duplicado.

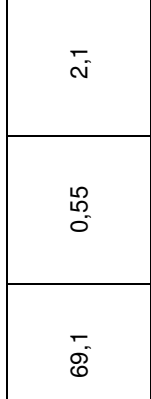
10 Carga del muslo

10 Se pretrataron ratones CD-1 hembra con ciclofosfamida para hacer a los ratones neutropénicos. Los ratones se infectaron con *S. aureus* ATCC 13709 mediante inyección en el músculo del muslo derecho de 0,1 ml por ratón. Se trataron los ratones una hora y media después de la infección IV con compuestos de ensayo en dosis que variaban de 0,3 a 30 mg/kg o 0,3 a 20 mg/kg. Se trataron cuatro ratones con cada concentración de fármaco. Veinticuatro
15 horas después del tratamiento, los ratones se sacrificaron mediante inhalación de CO₂. Se retiraron de forma aséptica los muslos derechos de los ratones, se pesaron, se homogeneizaron, se diluyeron en serie y se sembraron en placas con medio TSA. Las placas se incubaron durante una noche a 37 °C en CO₂ al 5 %. Se calcularon las unidades formadoras de colonias por gramo de muslo enumerando las colonias sembradas en placas y ajustando
20 después con respecto a diluciones en serie y el peso del muslo.

Los resultados de los estudios de actividades biológicas descritos anteriormente se enumeran en la Tabla 4.

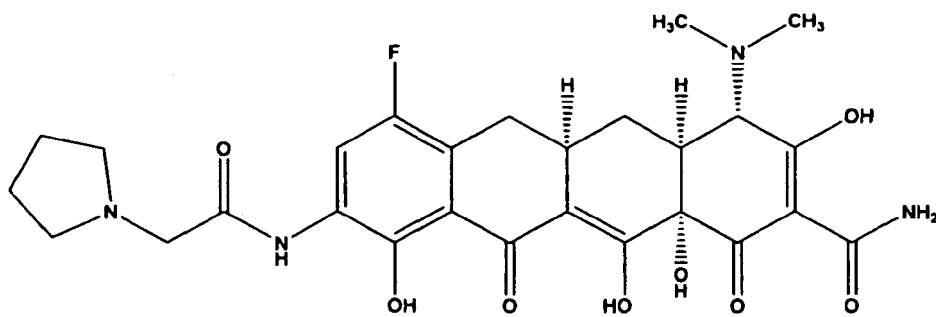
Tabla 4. referencia

	DE50 IV	Meta Stab %	MIC 90 de SA	MIC90 de TetR	MIC90 de EC	% de Unión Proteica	Septicemia de TetR	Septicemia de GN	Carga de Muslo
(referencia) 	0,3	104 %	0,03	2	0,5	90	0,4	6,2	reducción log10 de 4,41
(referencia) 	0,55	72 %	0,03	4	1	95,6	3,5	14,3	reducción log10 de 5,01
(referencia) 	0,07	85 %	0,03	4	0,5	87,1			
(referencia) 	0,3	86 %	0,03	2	0,5	79,4	1	4,36	reducción log10 de 5,24
(referencia) 	0,55	65 %	0,03	8	2	87,9			
(referencia) 	0,3	96 %	0,06	2	1	96,9			
(referencia) 	0,073	109 %	0,06	4	4	93,6	0,62	4,3	reducción log10 de 4,12

<p>(referencia)</p>  <p>The image shows the chemical structure of Tetracycline, a tetracycline antibiotic. It features a tetracyclic core with various functional groups including a dimethylamino group, a hydroxyl group, a methyl group, and a dimethylamino group.</p>	0,97	55 %	0,06	1	0,5	69,1	0,55	2,1	reducción log10 de 4,89
<p>DE₅₀: mg/kg requeridos para proteger el 50 % de los ratones en modelos de septicemia con cepa de <i>S. aureus</i> Smith. Meta Stab %: % de compuesto restante después de incubación de 60 minutos a 37 °C con microsomas de hígado humano. MIC90 de SA: concentración (µg/ml) requerida para inhibir el 90 % de los aislados clínicos de <i>S. aureus</i> (n=20). MIC90 de TetR: concentración (µg/ml) requerida para inhibir el 90 % de <i>S. aureus</i> resistente a tetraciclina (n=10). MIC90 de EC: concentración (µg/ml) requerida para inhibir el 90 % de los aislados clínicos de <i>E. coli</i> (n=20). Unión Proteica: % de unión proteica en plasma humano con compuesto a 10 µM. Septicemia de TetR: mg/kg requeridos para proteger el 50 % de los ratones en modelo de septicemia con cepa de <i>E. coli</i>. mg/kg requeridos para proteger el 50 % de los ratones en modelo de septicemia con control no tratado. Carga de Muslo: reducción log10 máxima en bacterias en comparación con control no tratado. Reducción log10 máxima: reducción del recuento bacteriano máximo (log10) conseguida a dosis ensayadas.</p>									

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la siguiente fórmula estructural:



5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto como se ha definido en la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un vehículo o un diluyente farmacéuticamente aceptables y opcionalmente uno o más agentes terapéuticos adicionales.

10 3. Un compuesto como se ha definido en la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento o la prevención de infecciones provocadas por bacterias.

15 4. El uso de un compuesto como se ha definido en la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la preparación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de infecciones provocadas por bacterias.

20 5. Compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 3, o uso de acuerdo con la reivindicación 4, en el que la infección está provocada por una bacteria Gram positiva seleccionada de *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp., *Propionibacterium* spp., *Enterococcus* spp., *Bacillus* spp., *Corynebacterium* spp., *Nocardia* spp, *Clostridium* spp., *Actinobacteria* spp. y *Listeria* spp.

25 6. Compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 3, o uso de acuerdo con la reivindicación 4, en el que la infección está provocada por una bacteria Gram negativa seleccionada de *Enterobacteriaceae*, *Bacteroidaceae*, *Vibrionaceae*, *Pasteurellae*, *Pseudomonadaceae*, *Neisseriaceae*, *Rickettsiae*, *Moraxellaceae*, cualquier especie de *Proteaeae*, *Acinetobacter* spp., *Helicobacter* spp. y *Campylobacter* spp..

30 7. Uso o compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 6, en el que la bacteria *Enterobacteriaceae* es *E. coli* o *Klebsiella pneumoniae*.

8. Compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 3, o uso de acuerdo con la reivindicación 4, en el que la infección está provocada por *K. pneumoniae*, *Salmonella*, *E. hirae*, *A. baumannii*, *M. catarrhalis*, *H. influenzae*, *P. aeruginosa*, *E. faecium*, *E. coli*, *S. aureus* o *E. faecalis*.

35 9. Compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 3, o uso de acuerdo con la reivindicación 4, en el que la infección está provocada por riquetsias, clamidias, *Legionella* spp. o *Mycoplasma* spp.

40 10. Compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 3, o uso de acuerdo con la reivindicación 4, en el que la infección es una infección cutánea, una infección del tracto respiratorio o una infección adquirida en hospital.

11. Compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 3, o uso de acuerdo con la reivindicación 4, en el que la infección es una infección intraabdominal.

45 12. Compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 3, o uso de acuerdo con la reivindicación 4, en el que el compuesto como se ha definido en la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra solo.

50 13. Compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 3, o uso de acuerdo con la reivindicación 4, en el que el compuesto como se ha definido en la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales.

14. Un procedimiento para preparar una composición como se ha definido en la reivindicación 2, comprendiendo dicho procedimiento mezclar el compuesto como se ha definido en la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo o un diluyente farmacéuticamente aceptables.