

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 437 079**

51 Int. Cl.:

C07D 213/69 (2006.01)

C07C 49/786 (2006.01)

C07D 233/02 (2006.01)

C07D 239/00 (2006.01)

C07D 249/08 (2006.01)

C07D 263/02 (2006.01)

C07D 277/02 (2006.01)

C07D 307/02 (2006.01)

A61K 31/12 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.09.2007** **E 07808403 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.09.2013** **EP 2066632**

54 Título: **Derivados de benzofenona de utilidad para la inhibición de la formación de microtúbulos**

30 Prioridad:

27.09.2006 KR 20060094019

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

08.01.2014

73 Titular/es:

CHONG KUN DANG PHARMACEUTICAL CORP.
(100.0%)

368 3-GA CHUNGJUNG-RO
SEODAEMUN-GU, SEOUL 120-756, KR

72 Inventor/es:

CHOI NAM-SONG;
KIM YOUNG-MI;
KIM YOUNG-HOON;
LEE JAE-KWANG;
LIM IN-TAEK;
CHOI HO-JIN;
YANG HYUN-MO;
KONG SUN-JU;
MOON SEUNG-KEE;
KIM SOO-JIN;
YU HYUN-JUNG;
SHIN JAE-SU;
KWON YOUNG-MIN;
LEE SUNG-SOOK y
AHN SOON-KIL

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 437 079 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de benzofenona de utilidad para la inhibición de la formación de microtúbulos

5 Sector técnico

La presente invención, se refiere a nuevos derivados de benzofenona, a sales de éstos farmacéuticamente aceptables, a un hidrato de éstos, o a un disolvente de éstos, y a una composición farmacéutica que incluye los derivados de benzofenona. El derivado de benzofenona, tiene una actividad de formación de microtúbulo, y puede
10 utilizarse para tratar un estado proliferativo de un tumor maligno, mediante la destrucción de las células activamente proliferantes.

Antecedentes y trasfondo de la invención

15 Las enfermedades tumorales caracterizadas por una proliferación de células anormalmente controlada, son una causa principal de la muerte en los humanos y otros mamíferos. La quimioterapia contra el cáncer, ha proporcionado nuevos y efectivos fármacos para tratar tales tipos de enfermedades y, como resultado de ello, se comprobó el hecho de que, la medicina para inhibir la formación de microtúbulos, es también efectiva para inhibir la proliferación de células tumorales (véase Mol Cancer Ther. 5, 60-67, 2006; J. Med. Chem., 48, 6107-6116, 2005; PNAS, 102, 4353-4358, 2005; Curr Pharm Des. 11, 1655-77, 2005; Cell. Mol. Life Sci. 62, 3039-3056, 2005; y Nature Cancer Reviews 4; 253-265, 2005). Los microtúbulos, protagonizan un rol interpretativo importante en la regulación de la arquitectura, división y metabolismo celulares. El sistema de microtúbulos de las células eucarióticas, incluye un estado dinámico de ensamblado y desensamblado, el cual forma microtúbulos en ambos, las células tumorales y las células normales, mediante la polimerización de diferentes tipos de dímeros de tubulina. En las células tumorales, las tubulinas, se polimerizan en microtúbulos, para formar un huso mitótico. Subsiguientemente, cuando se ha
25 terminado la utilización del huso mitótico, éste se despolimeriza. La inhibición de la formación de microtúbulos, inhibe la reorganización dinámica normal de la red de microtúbulos, la cual es esencial para la interfase vital y las funciones celulares mitótica. Adicionalmente, además, los fármacos para la inhibición de la proliferación celular, en la células tumorales, mediante la discontinuación de la polimerización o despolimeración de microtúbulos, ocupa una parte de los fármacos quimioterápicos más efectivos utilizados para los cánceres (patente estadounidense US No. 6.962.929; patentes internacionales WO 04/002965; WO 04/054498; WO 99/34788; y patente estadounidense US No. 6.720.331). La toxicidad celular y las características antitumorales incluidas en los derivados de benzofenona de la presente invención, se derivan de la capacidad para fomentar la muerte o destrucción celular (suicidio celular programado), mediante la inhibición del ensamblaje de microtúbulos procedentes de los dímeros de tubulina, de tal
30 forma que se evite la polimerización de microtúbulos.

La psoriasis, una enfermedad común de la piel, caracterizada por la presencia de escamas y placas secas, se retarda, como resultado de una proliferación celular anormal. La enfermedad, es el resultado de una hiperproliferación de la epidermis y una diferenciación incompleta de queratinocitos. La psoriasis, se genera, a menudo, en los codos, las rodillas, la espalda, la cadera, las cejas y los genitales, y puede abarcar, en cuanto a lo referente a su gravedad, desde una situación de una enfermedad suave hasta una situación de una enfermedad extremadamente debilitante. Al final, la psoriasis, progresa hasta una artritis psoriática, una psoriasis postular, o una dermatitis psoriática exfoliativa. Los casos suaves, se tratan, a menudo, mediante corticosteroides tópicos. No obstante, los casos más graves, pueden tratarse mediante agentes antiproliferativos, tales como el antimetabolito
45 (metotrexato), un inhibidor (hidroxiurea) de la síntesis del DNA, y un disruptor (colcicinas) de microtúbulos.

Otras enfermedades asociadas con un alto nivel anormal de la proliferación celular, incluye a la reestenosis, en donde, las células del músculo liso vascular, se encuentran involucradas, la enfermedad inflamatoria, tal como la glomerulonefritis, el rechazo de trasplantes, en donde, se encuentran involucradas las células endoteliales, la enfermedad infecciosa tal como la infección por HIV, y la malaria, en donde, se encuentran involucradas células inmunes específicas y otras células infectadas, y por el estilo. Los patógenos infecciosos y parasitarios, en sí mismos (como por ejemplo, las bacterias, los tripanosomas, los hongos, etc.), se encuentran también sometidos a un control proliferativo selectivo, mediante la utilización de composiciones y compuestos de la presente invención (véase el documento de patente internacional WO 98/05315)
50

El documento de patente internacional WO 204/078144 A2, da a conocer compuestos de y composiciones de difeniletileno, los cuales comprenden un compuesto de difeniletileno, así como procedimientos para prevenir o tratar varias enfermedades o desórdenes o trastornos, mediante la administración, a un sujeto en necesidad de ello, uno o más compuestos de difeniletileno.
60

Los presentes inventores, han llevado a cabo seriamente e intensivamente, investigaciones para tratar las enfermedades anteriormente mencionadas, arriba. Como resultado de ello, los presentes inventores, han desarrollado un nuevo derivado, diferente de los compuestos que son bien conocidos, y han completado la presente invención.
65

Revelación

Problema técnico

5 Por esta razón, la presente invención, se ha realizado en vista de los problemas anteriormente explicados, arriba, y es un objeto de la presente invención, el proporcionar compuestos los cuales, de una forma directa o de una forma indirecta, son tóxicos para las células que se dividen activamente, y son de utilidad en el tratamiento de tumores malignos, infecciones víricas o bacterianas, reestonosis vascular, enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunes, o psoriasis.

10 Es otro objeto de la presente invención, el proporcionar un nuevo derivado de benzofenona, como un inhibidor de la formación de microtúbulos, una sal de éste farmacéuticamente aceptable, un hidrato de éste, o un solvato de éste.

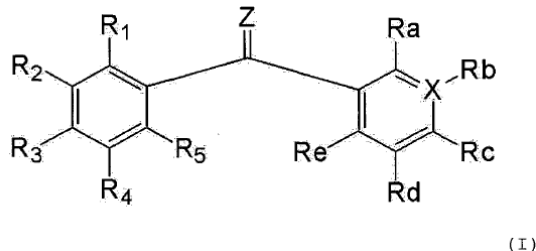
15 Es todavía otro objeto de la presente invención, el proporcionar una composición farmacológica que incluye un derivado de benzofenona, una sal de éste farmacéuticamente aceptable, un hidrato de éste, o un solvato de éste, como un componente efectivo.

Solución técnica

20 En concordancia con un aspecto de la presente invención, los objetos anteriormente mencionados, arriba, y otros objetos, se logran mediante la provisión de un compuesto representado mediante la siguiente fórmula I, una sal de éste farmacéuticamente aceptable, un hidrato de éste, o un solvato de éste.

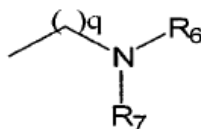
25 En concordancia con otro aspecto de la presente invención, se proporciona una composición farmacológica, la cual tiene la función de inhibir una formación de microtúbulos, la cual incluye un compuesto representado mediante la fórmula I, una sal de éste farmacéuticamente aceptable, un hidrato de éste, o un solvato de éste. El grupo de compuestos, en el cual se basa el grupo de compuestos en concordancia con la presente invención, puede caracterizarse por

Fórmula 1



40 en donde, R₁, R₂, R₃, R₄ y R₅, pueden ser idénticas o diferentes, la una con respecto a las otras, éstas pueden formar un anillo de dioxano ó de dioxolano, mediante la conexión con carbonos contiguos, y éstas son, de una forma independiente, hidrógeno, hidroxilo, hidroxialquilo, flúor, bromo, cloro, alquilo C₁₋₆, sustituido o insustituido, alcoxi C₁₋₃, formilo, [1,3]dioxano, o un grupo funcional, representado mediante la siguiente fórmula estructural 1.

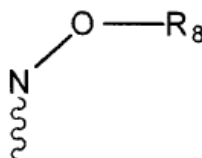
Fórmula estructural 1



50 en donde, q es 1 ó 2, y R₆ y R₇ son, cada una de ellas, de una forma independiente hidrógeno ó C₁₋₃ alquilo;

55 Z es O, S, ó un grupo funcional representado mediante la siguiente fórmula estructural 2,

Fórmula estructural 2

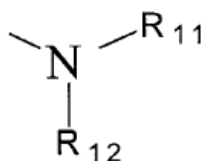


en donde, R_8 es hidrógeno ó alquilo C_{1-3} ;

X es C ó N, con la condición de que, cuando X es C, R_b es hidrógeno, alcoxi C_{1-3} , alquilo C_{1-6} , sustituido o insustituido, ó a un grupo funcional, representado mediante la fórmula estructural 1, y X es N, R_b no existe;

R_a es hidrógeno, flúor, $-\text{CONH}_2$, $-\text{COOH}$, nitro, $-\text{O}-R_9$ (en donde, R_9 es hidrógeno, alquilo C_{1-6} , sustituido o insustituido, fenilo, $-\text{SO}_2-R_{10}$, ó $-\text{CO}_2R_{10}$, en donde, R_{10} es alquilo C_{1-6} , sustituido o insustituido, o fenilo, sustituido o insustituido), $-\text{CO}-R_{10}$ ó $-\text{COO}-R_{10}$ (en donde, R_{10} es igual como se ha definido anteriormente, arriba), o un grupo funcional representado por la siguiente fórmula estructural 3,

Fórmula estructural 3



en donde, R_{11} y R_{12} son, cada una de ellas, de una forma independiente, hidrógeno, formilo, alcoxi C_{1-3} , piridina, pirimidina, alquilo C_{1-6} sustituido o insustituido, hidroxialquilo, $-\text{CO}-R_{10}$, $-\text{COO}-R_{10}$, ó $-\text{SO}_2-R_{10}$, en donde, R_{10} , es igual como se ha definido anteriormente, arriba,

ó un anillo heterocíclico C_5 ó C_6 , que contiene, de una forma arbitraria, por lo menos un heteroátomo, seleccionado de entre el grupo consistente en O, S, y N (el anillo, puede no tener un sustituyente, o puede encontrarse arbitrariamente sustituido con por lo menos un sustituyente consistente en alquilo C_{1-6} , sustituido o insustituido, alcoxi C_{1-3} , tiol, amino, nitro, tiometilo, ácido carboxílico, carboxilato de metilo, $-\text{CF}_3$, ó $-\text{NR}_{13}R_{14}$, en donde, R_{13} y R_{14} son, cada una de ellas, de una forma independiente, alquilo C_{1-6} , sustituido o insustituido, hidroxialquilo, $\text{CO}-R_{10}$, $-\text{COO}-R_{10}$, ó $-\text{SO}_2-R_{10}$, en donde, R_{10} , es igual como se ha definido anteriormente, arriba);

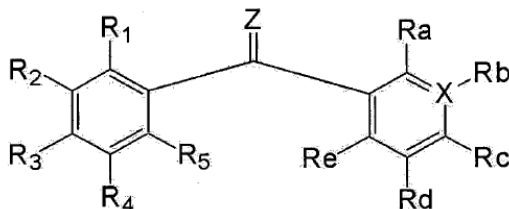
R_c y R_d son, cada una de ellas, de una forma independiente hidrógeno, un anillo heterocíclico C_5 ó C_6 , que contiene, de una forma arbitraria, por lo menos un heteroátomo, seleccionado de entre el grupo consistente en O, S, y N (el anillo, puede no tener un sustituyente, o puede encontrarse arbitrariamente sustituido con por lo menos uno de los sustituyentes consistentes en alquilo C_{1-6} , sustituido o insustituido, alcoxi C_{1-3} , ó $-\text{NR}_{13}R_{14}$, en donde, R_{13} y R_{14} , son igual que se ha definido anteriormente, arriba), ó un fenilo sustituido con R_{15} (en donde, R_{15} , es hidrógeno, hidroxilo, nitro, alquilo C_{1-6} , sustituido o insustituido, alcoxi C_{1-3} , flúor, nitrilo $-\text{NR}_{11}R_{12}$, $-\text{COO}-R_{10}$, ó $-\text{SO}_2-R_{10}$, en donde, R_{10} , R_{11} , y R_{12} son igual que se ha definido anteriormente, arriba), con la condición de que, R_c y R_d , no pueden ser hidrógeno, de una forma simultánea; y

R_e , es hidrógeno ó halógeno (de una forma preferible, flúor o bromo).

Mejor forma de presentación

El compuesto de la presente invención, se encuentra representado por la siguiente fórmula I, una sal de éste farmacéuticamente aceptable, un hidrato de éste, o un solvato de éste,

Fórmula 1

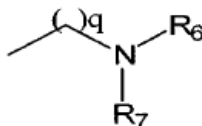


(I)

en donde, R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , y R_5 , pueden ser idénticas o diferentes la una con respecto a las otras, éstas pueden formar un anillo de dioxano ó de dioxolano mediante la conexión con carbonos contiguos, y son, cada una de ellas, de una forma independiente hidrógeno, hidroxilo, hidroxialquilo, flúor, bromo, cloro, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-3} , sustituido o insustituido, alcoxi, formilo, 1,3]dioxano, o un grupo funcional representado mediante la siguiente fórmula estructural 1,

Fórmula estructural 1

5



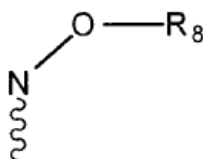
en donde, q es 1 ó 2, y R_6 y R_7 son, cada una de ellas, de una forma independiente, hidrógeno ó alquilo C_{1-3} ;

10

Z es O, S, o un grupo funcional representado mediante la siguiente fórmula estructural 2,

Fórmula estructural 2

15



20

en donde, R_8 , es hidrógeno ó alquilo C_{1-3} ;

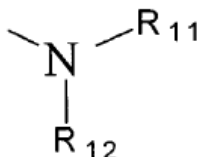
25 X es C ó N, con la condición de que, cuando X es C, R_b es hidrógeno, alcoxi C_{1-3} , alquilo C_{1-6} , sustituido o insustituido, o un grupo funcional, representado mediante la forma estructural 1, y cuando X es N, R_b no existe;

Ra es hidrógeno, flúor, $-\text{CONH}_2$, $-\text{COOH}$, nitro, $-\text{O}-R_9$, $-\text{CO}-R_{10}$ ó $-\text{COO}-R_{10}$, en donde R_9 , es hidrógeno, alquilo C_{1-6} , sustituido ó insustituido, fenilo, $-\text{SO}_2-R_{10}$, ó $-\text{CO}_2R_{10}$, y en donde, R_{10} , es alquilo C_{1-6} , sustituido o insustituido, ó fenilo, sustituido o insustituido, o un grupo funcional representado mediante la siguiente fórmula estructural 3,

30

Fórmula estructural 3

35



40

en donde, R_{11} y R_{12} son, cada una de ellas, de una forma independiente, formilo, alcoxi C_{1-3} , piridina, pirimidina, alquilo C_{1-6} , sustituido o insustituido, hidroxialquilo, $-\text{COR}_{10}$, $-\text{COO}-R_{10}$, ó $-\text{SO}_2-R_{10}$, en donde, R_{10} , es alquilo C_{1-6} , sustituido o insustituido, ó fenilo sustituido o insustituido,

45

o un anillo heterocíclico C_5 ó C_6 que contiene, de una forma arbitraria, por lo menos un heteroátomo, seleccionado de entre el grupo consistente en O, S, y N, en donde el anillo, puede no tener un sustituyente, o puede encontrarse arbitrariamente sustituido con por lo menos uno de entre un alquilo C_{1-6} sustituido o insustituido, alcoxi C_{1-3} , tiol, amino, nitro, tiometilo, ácido carboxílico, carboxilato de metilo, $-\text{CF}_3$, ó $-\text{NR}_{13}R_{14}$, en donde, R_{13} y R_{14} son, cada una de ellas, de una forma independiente, alquilo C_{1-6} , sustituido o insustituido, hidroxialquilo, $\text{CO}-R_{10}$, $-\text{COO}-R_{10}$, ó $-\text{SO}_2-R_{10}$, en donde, R_{10} , es alquilo C_{1-6} , sustituido o insustituido, ó fenilo sustituido o insustituido;

50

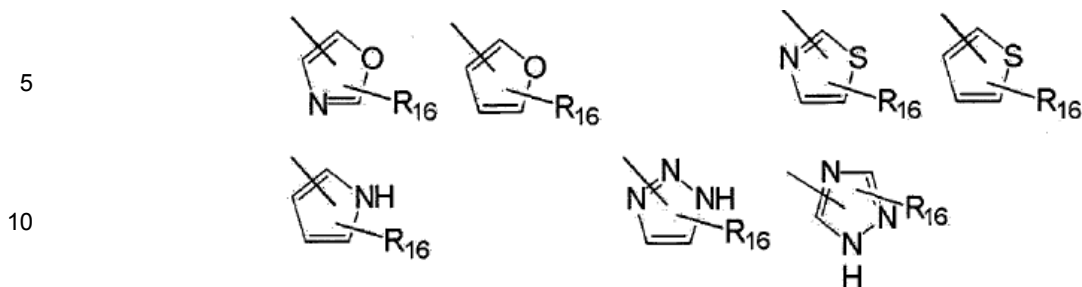
Rd es hidrógeno, un anillo heterocíclico C_5 ó C_6 que contiene, de una forma arbitraria, por lo menos un heteroátomo, seleccionado de entre el grupo consistente en O, S, y N (el anillo, puede no tener un sustituyente, o puede encontrarse arbitrariamente sustituido con por lo menos uno de los sustituyentes consistentes en alquilo C_{1-6} , sustituido o insustituido, alcoxi C_{1-3} , ó $-\text{NR}_{13}R_{14}$, ó un fenilo sustituido con R_{15} , en donde, R_{15} , es hidrógeno, hidroxilo, nitro, alquilo C_{1-6} , sustituido o insustituido, alcoxi C_{1-3} , fluoro, nitrilo, $-\text{NR}_{11}R_{12}$, $-\text{COO}-R_{10}$, ó $-\text{SO}_2-R_{10}$, en donde, R_{10} es alquilo C_{1-6} , sustituido o insustituido, o fenilo, sustituido o insustituido, en donde R_{11} y R_{12} son, cada una de ellas, de una forma independiente, formilo, alcoxi C_{1-3} , piridina, pirimidina, alquilo C_{1-6} , sustituido o insustituido, hidroxialquilo, $-\text{COR}_{10}$, $-\text{COO}-R_{10}$, ó $-\text{SO}_2-R_{10}$, y en donde, R_{13} y R_{14} son, cada una de ellas, de una forma independiente, alquilo C_{1-6} , sustituido o insustituido, hidroxialquilo, $\text{CO}-R_{10}$, $-\text{COO}-R_{10}$, ó $-\text{SO}_2-R_{10}$,

60

y Rc es un grupo funcional seleccionado de entre el grupo consistente en las siguientes fórmulas 4:

65

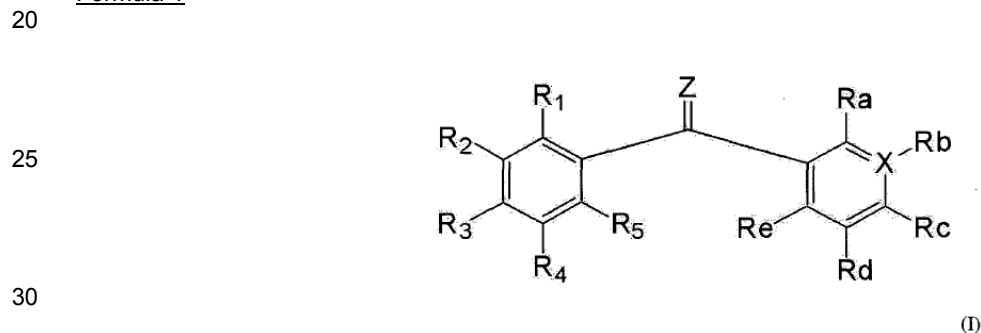
Fórmula estructural 4



15 en donde, R_{16} , es hidrógeno, amino, ó alquilo C_{1-3} , y R_e , es hidrógeno ó halógeno.

El grupo de compuestos, en el cual se basa una parte del grupo de compuestos en concordancia con la presente invención, puede caracterizarse por

Fórmula 1



35 en donde, R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , y R_5 , pueden ser idénticas o diferentes la una con respecto a las otras, y son, cada una de ellas, de una forma independiente, hidroxilo, hidroxialquilo, flúor, bromo, alquilo C_{1-6} , sustituido o insustituido, alcoxi C_{1-3} , formilo, o un grupo funcional representado por la siguiente fórmula estructural 1,

Fórmula estructural 1



en donde, q es 1 ó 2, y R_6 y R_7 son, cada una de ellas, de una forma independiente hidrógeno, ó alquilo C_{1-3} ;

Z es O, S, CH_2 , ó un grupo funcional representado mediante la siguiente fórmula estructural 2,

Fórmula estructural 2



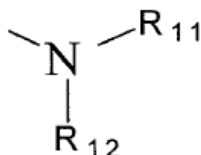
60 en donde, R_8 , es hidrógeno ó alquilo C_{1-3} ;

X es C ó N, con la condición de que, cuando X es C, R_b es hidrógeno, alcoxi C_{1-3} , alquilo C_{1-6} , sustituido o insustituido, o un grupo funcional, representado mediante la forma estructural 1, y cuando X es N, R_b no existe;

R_a es hidrógeno, flúor, $-CONH_2$, $-COOH$, nitro, $-O-R_9$ (en donde, R_9 , es hidrógeno, alquilo C_{1-6} , sustituido o insustituido, $-SO_2-R_{10}$, ó $-CO_2R_{10}$, en donde, R_{10} , es alquilo C_{1-6} , sustituido o insustituido, o fenilo, sustituido o

insustituido), o un grupo funcional representado mediante la siguiente fórmula estructural 3,

Fórmula estructural 3



en donde, R_{11} y R_{12} son, cada una de ellas, de una forma independiente, hidrógeno, formilo, alcoxi C_{1-3} , piridina, pirimidina, alquilo C_{1-6} , sustituido o insustituido, hidroxialquilo, $-CO-R_{10}$, $-COO-R_{10}$, ó $-SO_2-R_{10}$, en donde, R_{10} , es igual como se ha definido anteriormente, arriba,

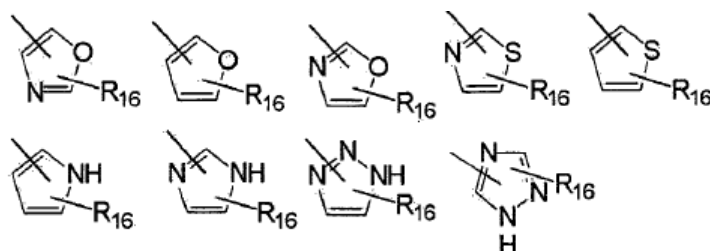
o un anillo heterocíclico C_5 ó C_6 , que contiene, de una forma arbitraria, por lo menos un heteroátomo, seleccionado de entre el grupo consistente en O, S, y N (el anillo, puede no tener un sustituyente, o puede encontrarse arbitrariamente sustituido con por lo menos uno de entre los sustituyentes consistentes en alquilo C_{1-6} , sustituido ó insustituido, alcoxi C_{1-3} , amino, nitro, tiometilo, ácido carboxílico, carboxilato de metilo, $-CF_3$, ó $-NR_{13}R_{14}$, en donde, R_{13} y R_{14} son, cada una de ellas, de una forma independiente, sustituido o insustituido alquilo C_{1-6});

R_c y R_d son, cada una de ellas, de una forma independiente hidrógeno, un anillo heterocíclico C_5 ó C_6 que contiene, de una forma arbitraria, por lo menos un heteroátomo, seleccionado de entre el grupo consistente en O, S, y N (el anillo, puede no tener un sustituyente, o puede encontrarse arbitrariamente sustituido con por lo menos uno de entre los sustituyentes consistentes en alquilo C_{1-6} , sustituido o insustituido, alcoxi C_{1-3} , ó $-NR_{13}R_{14}$, en donde, R_{13} y R_{14} son igual que se ha definido anteriormente, arriba), o un fenilo sustituido con R - (en donde, R_{15} , es hidroxilo, nitro, alquilo C_{1-6} , sustituido o insustituido, alcoxi C_{1-3} , flúor, nitrilo $-NR_{11}R_{12}$, $-COO-R_{10}$, ó $-SO_2-R_{10}$, en donde, R_{10} , R_{11} , y R_{12} , son igual que se ha definido anteriormente, arriba), con la condición de que, R_c y R_d , no pueden ser hidrógeno de una forma simultánea; y

R_e es hidrógeno.

El grupo de compuestos, en el cual se basa el grupo de compuestos en concordancia con la presente invención, puede caracterizarse mediante la fórmula I, en la cual, R_c ó R_d , es un grupo funcional seleccionado de entre el grupo consistente en las siguientes fórmulas estructurales, un isómeros de éstos, una sal farmacéuticamente aceptable de éstos, un hidrato de éstos, o un solvato de éstos, que es el más preferible.

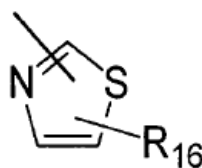
Fórmula estructural 4



en donde, R_{16} , es hidrógeno, amino, aminoacilo, ó alquilo C_{1-3} .

Un compuesto preferido de la presente invención, es un compuesto representado mediante la formula I, en la cual, R_c ó R_d , es un grupo funcional seleccionado de entre el grupo consistente en la siguiente fórmula estructural, una sal de éste farmacéuticamente aceptable, un hidrato de éste, o un solvato de éste.

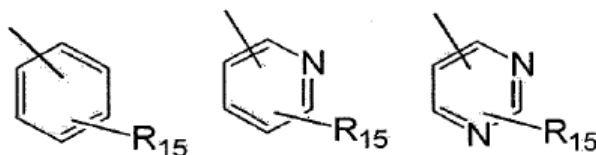
Fórmula estructural 5



en donde, R_{16} es hidrógeno, amino, ó alquilo C_{1-3} .

Un compuesto que no forma parte de la presente invención, es un compuesto representado mediante la fórmula I, en la cual, Rc ó Rd, es un grupo funcional seleccionado de entre el grupo consistente en las siguientes fórmulas estructurales, un isómero de éste, un sal de éste farmacéuticamente aceptable, un hidrato de éste, o un solvato de éste.

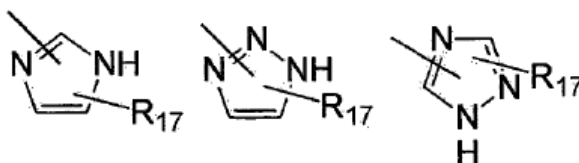
Fórmula estructural 6



en donde, R₁₅, es igual como se ha definido anteriormente, arriba.

Todavía otro compuesto preferible de la presente invención, es un compuesto representado mediante la fórmula I, en la cual, Ra, es un grupo funcional seleccionado de entre el grupo consistente en las siguientes fórmulas estructurales, una sal de éste farmacéuticamente aceptable, un hidrato de éste, o un solvato de éste.

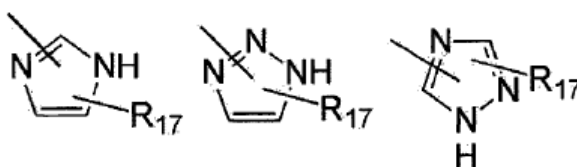
Fórmula estructural 7



en donde, R₁₇, es alquilo C₁₋₆, sustituido o insustituido, alcoxi C₁₋₃, tiol, amino, nitro, tiometilo, ácido carboxílico, carboxilato de metilo, ó CF₃.

El grupo de compuestos, en el cual se basa el grupo de compuestos en concordancia con la presente invención, puede caracterizarse por un compuesto representado mediante la fórmula I, un isómero de éste, una sal de éste farmacéuticamente aceptable, un hidrato de éste, o un solvato de éste, en la cual, Ra es un grupo funcional seleccionado de entre el grupo consistente en las siguientes fórmulas estructurales,

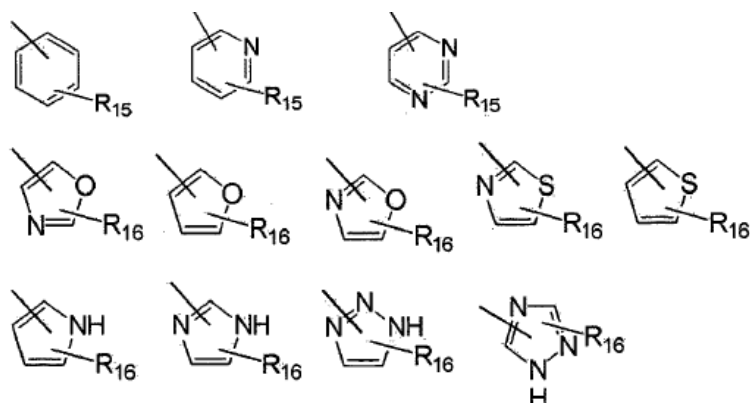
Fórmula estructural 7



en donde, R₁₇, es metilo, amino, nitro, tiometilo, ácido carboxílico, carboxilato de metilo, ó CF₃,

en la cual, Rc ó Rd, es un grupo funcional seleccionado de entre el grupo consistente en las siguientes fórmulas estructurales.

Fórmula estructural 8

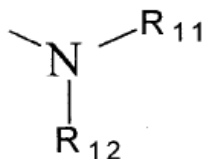


en donde, R_{15} , es hidrógeno, hidroxilo, nitro, alquilo C_{1-6} , sustituido o insustituido, alcoxi C_{1-3} , flúor, nitrilo $-NR_{11}R_{12}$, $-COO-R_{10}$, ó $-SO_2-R_{10}$, en donde, R_{10} , R_{11} , y R_{12} son, cada una de ellas, de una forma independiente igual que se ha definido anteriormente, arriba; y

5 R_{16} , es hidrógeno, amino, aminoacilo, ó alquilo C_{1-3} .

El grupo de compuestos, en el cual se basa el grupo de compuestos en concordancia con la presente invención, puede caracterizarse mediante un compuesto representado mediante la fórmula I, un isómero de éste, una sal de éste farmacéuticamente aceptable, un hidrato de éste, o un solvato de éste, en la cual, R_a , es un grupo funcional, seleccionado de entre el grupo consistente en la siguiente fórmula estructural,

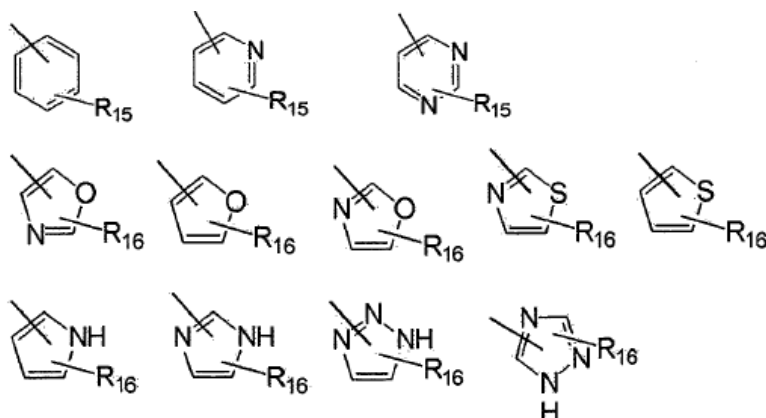
Fórmula estructural 3



en donde, R_{11} y R_{12} son, cada una de ellas, de una forma independiente, igual que se ha definido anteriormente, arriba,

en la cual, R_c ó R_d , es un grupo funcional seleccionado de entre el grupo consistente en las siguientes fórmulas estructurales.

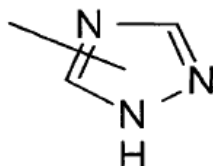
Fórmula estructural 8



en donde, R_{15} y R_{16} son, cada una de ellas, de una forma independiente, igual que se ha definido anteriormente, arriba.

Un compuesto todavía más preferible de la presente invención, es un compuesto representado mediante la fórmula I, en la cual, R_a , es un grupo funcional seleccionado de entre el grupo consistente en la siguiente fórmula estructural, una sal de éste farmacéuticamente aceptable, un hidrato de éste, o un solvato de éste.

Fórmula estructural 9



De una forma particular, un compuesto representado mediante la fórmula I, en la cual, R_a es NH_2 , una sal de éste farmacéuticamente aceptable, un hidrato de éste, o un solvato de éste, no forma parte de la invención.

Adicionalmente, además, un compuesto de la presente invención representado mediante la fórmula I, en la cual, R_1 , R_2 , R_3 , R_4 y R_5 , son flúor, una sal de éste farmacéuticamente aceptable, un hidrato de éste, o un solvato de éste, es el que es particularmente preferible.

Especialmente, un compuesto de la presente invención representado mediante la fórmula I, en la cual, R_2 , R_3 y R_4 , son metoxi, una sal farmacéuticamente aceptable de éste, un hidrato de éste, o un solvato de éste, es el que se prefiere.

5 El compuesto representado mediante la fórmula I, puede contener, por lo menos, un átomo de carbono asimétrico y, así, de este modo, el compuesto, puede existir como por lo menos uno o más estereoisómeros. Dichos estereoisómeros, como por ejemplo, una mezcla de estereoisómeros del compuesto representado mediante la fórmula I, o una sal apropiado de éste, o un derivado apropiado de éste, pueden separarse mediante técnicas convencionales, tales como las consistentes en cristalización fraccionada, cromatografía de columna o HPLC. Cada enantiómero del compuesto representado mediante la fórmula I, puede separarse mediante separación por HPLC de un racemato correspondiente, mediante la utilización de un soporte quirál. Por otro lado, el racemato correspondiente, se hace reaccionar con un ácido fotoactivo apropiado o con una base fotoactiva apropiada, para formar una mezcla y, la mezcla, se separa mediante cristalización fraccionada, o mediante cromatografía de columna. Todos los isómeros, se encuentran incluidos en el ámbito de la presente invención.

15 Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables de un compuesto representado mediante la fórmula I, incluyen sales inorgánicas (como, por ejemplo, sulfito, clorhidrato, fosfato, bromohidrato, etc.), sales orgánicas (maleato, succinato, acetato, toluenosulfonato, mesilato, bencenosulfato, tartrato, citrato, etc.), sales de metales alcalinos, tales como de litio, de sodio o de fosfato, o sales de metales alcalinotérreos, tales como el calcio o el magnesio.

20 Los ejemplos específicos preferibles de los compuestos de la presente invención, incluyen a los compuestos listados en las tablas 1 a 10, sales de éstos farmacéuticamente aceptables, hidratos de éstos, o solvatos de éstos.

25 Los compuestos listados en las tablas 1 a 10, a saber, los compuestos 200, 203, 206, 207, 211 a 214, 216, 218, 220, 223 a 229, 231 a 249, 253, 255, 256, 257, 260 a 269, 271 a 279, 281 a 286, 288 a 291, 293 a 298, 300 a 303, 306 a 309, 311 a 318, 320 a 324, 326 a 342, 346 a 348, 350, 352, 354, 357, 359, 360, 363 a 397, 399 a 403, 406, 408 a 411, 420 a 422, 425 a 427, 429, 434, 455 a 457, 469, 474 a 477, 479, 480, 482, 483, 485, 486, 492 a 494, 497, 499, 502, 503, 506 a 509, 511 a 513, 525, 531, 538, 547, 550, 554, 560, 561, 563, 564, 568, 570, 581, 583, 587, 588, 590, 591, 594 a 598 y 601, no pertenecen a los compuestos de la invención

30

Tabla 1

Compuesto	Estructura	Compuesto	Estructura	Compuesto	Estructura
Compuesto 200		Compuesto 220		Compuesto 233	
Compuesto 203		Compuesto 223		Compuesto 234	
Compuesto 206		Compuesto 224		Compuesto 235	
Compuesto 207		Compuesto 225		Compuesto 236	
Compuesto 211		Compuesto 226		Compuesto 237	
Compuesto 212		Compuesto 227		Compuesto 238	
Compuesto 213		Compuesto 228		Compuesto 239	
Compuesto 214		Compuesto 229		Compuesto 240	
Compuesto 216		Compuesto 231		Compuesto 241	
Compuesto 218		Compuesto 232		Compuesto 242	

Tabla 2

Compuesto	Estructura	Compuesto	Estructura	Compuesto	Estructura
Compuesto 243		Compuesto 257		Compuesto 269	
Compuesto 244		Compuesto 260		Compuesto 271	
Compuesto 245		Compuesto 261		Compuesto 272	
Compuesto 246		Compuesto 262		Compuesto 273	
Compuesto 247		Compuesto 263		Compuesto 274	
Compuesto 248		Compuesto 264		Compuesto 275	
Compuesto 249		Compuesto 265		Compuesto 276	
Compuesto 253		Compuesto 266		Compuesto 277	
Compuesto 255		Compuesto 267		Compuesto 278	
Compuesto 256		Compuesto 268		Compuesto 279	

Tabla 3

Compuesto	Estructura	Compuesto	Estructura	Compuesto	Estructura
Compuesto 281		Compuesto 293		Compuesto 306	
Compuesto 282		Compuesto 294		Compuesto 307	
Compuesto 283		Compuesto 295		Compuesto 308	
Compuesto 284		Compuesto 296		Compuesto 309	
Compuesto 285		Compuesto 297		Compuesto 311	
Compuesto 286		Compuesto 298		Compuesto 312	
Compuesto 288		Compuesto 300		Compuesto 313	
Compuesto 289		Compuesto 301		Compuesto 314	
Compuesto 290		Compuesto 302		Compuesto 315	
Compuesto 291		Compuesto 303		Compuesto 316	

Tabla 4

Compuesto	Estructura	Compuesto	Estructura	Compuesto	Estructura
Compuesto 317		Compuesto 329		Compuesto 339	
Compuesto 318		Compuesto 330		Compuesto 340	
Compuesto 320		Compuesto 331		Compuesto 341	
Compuesto 321		Compuesto 332		Compuesto 342	
Compuesto 322		Compuesto 333		Compuesto 346	
Compuesto 323		Compuesto 334		Compuesto 347	
Compuesto 324		Compuesto 335		Compuesto 348	
Compuesto 326		Compuesto 336		Compuesto 350	
Compuesto 327		Compuesto 337		Compuesto 352	
Compuesto 328		Compuesto 338		Compuesto 354	

Tabla 5

Compuesto	Estructura	Compuesto	Estructura	Compuesto	Estructura
Compuesto 357		Compuesto 370		Compuesto 380	
Compuesto 359		Compuesto 371		Compuesto 381	
Compuesto 360		Compuesto 372		Compuesto 382	
Compuesto 363		Compuesto 373		Compuesto 383	
Compuesto 364		Compuesto 374		Compuesto 384	
Compuesto 365		Compuesto 375		Compuesto 385	
Compuesto 366		Compuesto 376		Compuesto 386	
Compuesto 367		Compuesto 377		Compuesto 387	
Compuesto 368		Compuesto 378		Compuesto 388	
Compuesto 369		Compuesto 379		Compuesto 389	

Tabla 6

Compuesto	Estructura	Compuesto	Estructura	Compuesto	Estructura
Compuesto 390		Compuesto 401		Compuesto 422	
Compuesto 391		Compuesto 402		Compuesto 425	
Compuesto 392		Compuesto 403		Compuesto 426	
Compuesto 393		Compuesto 406		Compuesto 427	
Compuesto 394		Compuesto 408		Compuesto 429	
Compuesto 395		Compuesto 409		Compuesto 434	
Compuesto 396		Compuesto 410		Compuesto 437	
Compuesto 397		Compuesto 411		Compuesto 443	
Compuesto 399		Compuesto 420		Compuesto 444	
Compuesto 400		Compuesto 421		Compuesto 446	

Tabla 7

Compuesto	Estructura	Compuesto	Estructura	Compuesto	Estructura
Compuesto 455		Compuesto 476		Compuesto 493	
Compuesto 456		Compuesto 477		Compuesto 494	
Compuesto 457		Compuesto 479		Compuesto 495	
Compuesto 458		Compuesto 480		Compuesto 497	
Compuesto 462		Compuesto 482		Compuesto 499	
Compuesto 463		Compuesto 483		Compuesto 500	
Compuesto 464		Compuesto 484		Compuesto 501	
Compuesto 469		Compuesto 485		Compuesto 502	
Compuesto 474		Compuesto 486		Compuesto 503	
Compuesto 475		Compuesto 492		Compuesto 505	

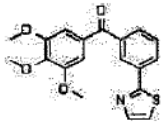
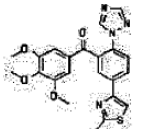
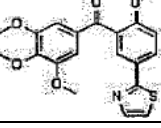
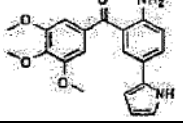
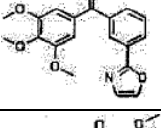
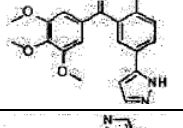
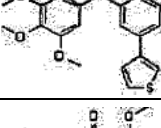
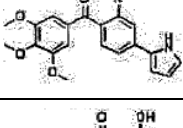
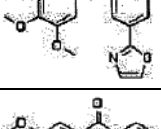
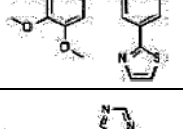
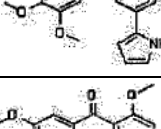
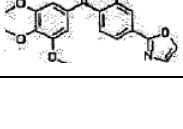
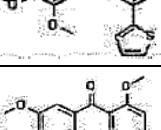
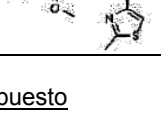
Tabla 8

Compuesto	Estructura	Compuesto	Estructura
Compuesto 506		Compuesto 516	
Compuesto 507		Compuesto 517	
Compuesto 508		Compuesto 518	
Compuesto 509			
Compuesto 510			
Compuesto 511			
Compuesto 512			
Compuesto 513			
Compuesto 514			
Compuesto 515			

Tabla 9

Compuesto	Estructura	Compuesto	Estructura
Compuesto 519		Compuesto 560	
Compuesto 525		Compuesto 561	
Compuesto 531		Compuesto 562	
Compuesto 534		Compuesto 563	
Compuesto 538		Compuesto 564	
Compuesto 547		Compuesto 568	
Compuesto 550		Compuesto 570	
Compuesto 554		Compuesto 571	

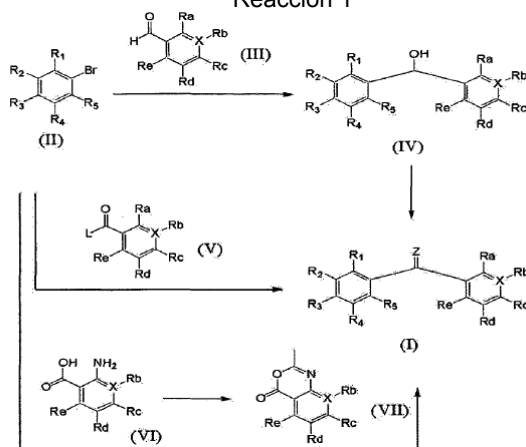
Tabla 10

Compuesto	Estructura	Compuesto	Estructura
Compuesto 581		Compuesto 596	
Compuesto 583		Compuesto 597	
Compuesto 587		Compuesto 598	
Compuesto 588		Compuesto 599	
Compuesto 590		Compuesto 601	
Compuesto 591		Compuesto 602	
Compuesto 594			
Compuesto 595			

5 Procedimiento de preparación del Compuesto

Los compuestos de la presente invención, representados mediante la fórmula I, pueden prepararse mediante un procedimiento ampliamente conocido, en una gran extensión de la literatura especializada (Jing-Ping Liou, et al., Journal of Medicinal Chemistry, 2002, 45, 2556-2562; Jing-Ping Liou, et al., Journal of Medicinal Chemistry, 2004, 47, 2897-2905; y Pettit, G. R., et al., Journal of Medicinal Chemistry, 2000, 43, 2731-2737). El procedimiento para preparar el compuesto representado mediante la fórmula I, se describirá en mayor detalle, conjuntamente con ecuaciones de reacción.

Reacción 1



en donde, R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_a , R_b , R_c , R_d , y R_e son, cada una de ellas, de una forma independiente igual que se ha definido anteriormente, arriba. L es un grupo saliente, y de una forma preferible, metoximetilamina ó halógeno (como, por ejemplo, cloro).

La reacción 1 se lleva a cabo, de una forma preferible, en primer lugar, mediante la adición de magnesio ó *n*-butil-litio (*n*-BuLi) al Compuesto II, como material de partida, y, a continuación, procediendo a añadir, y mezclar, al material de partida, el Compuesto III, el Compuesto V ó el Compuesto VII.

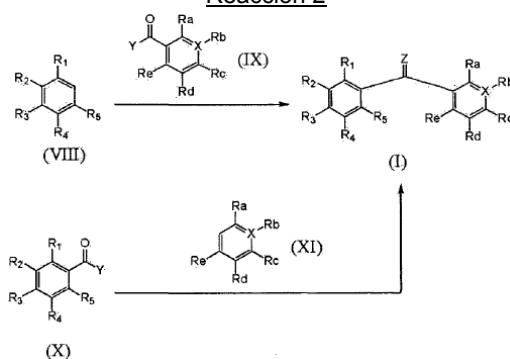
Entre las reacciones anteriormente descritas, arriba, la reacción que utiliza el Compuesto II, utiliza un disolvente de tetrahidrofurano ó éter, y tiene una temperatura de reacción comprendida dentro de unos márgenes que van desde -100°C hasta 70°C , de una forma preferible desde -78 hasta 20°C . El compuesto obtenido, representado mediante el Compuesto I (el compuesto representado mediante la fórmula IV), se somete a una reacción de oxidación, mediante la utilización de varios oxidantes, para la obtención del Compuesto I (el compuesto representado mediante la fórmula I). Como oxidante, puede utilizarse dicromato de piridinio (PDP), cromato de piridinio (PCC), o por el estilo. Como disolvente, puede utilizarse tetrahidrofurano, éter, cloruro de metileno o por el estilo y, de una forma preferible, tetrahidrofurano ó éter. Adicionalmente, además, una temperatura de reacción apropiada, en esta etapa, es la correspondiente a un valor comprendido dentro de unos márgenes que van desde 0°C hasta 70°C , y de una forma preferible, desde 0°C a 40°C .

La reacción en la que se utiliza el Compuesto V, usa un disolvente de tetrahidrofurano, dimetilformamida (DMF), acetonitrilo (CH_3CN) o por el estilo, y de una forma preferible, tetrahidrofurano. Adicionalmente, además, una temperatura de reacción apropiada, en esta reacción, es la correspondiente a un valor comprendido dentro de unos márgenes que van desde -100°C hasta 70°C , y de una forma preferible desde -78°C hasta 20°C .

Para la reacción en la que se utiliza el Compuesto VII, puede utilizarse un procedimiento ampliamente conocido para preparar el Compuesto VII, a partir del Compuesto VI (Welch, W. M., et al., Bioorg. med. Chem. Lett., 2001, 11, 177-182).

El compuesto de la presente invención representado mediante la fórmula I puede también prepararse mediante un procedimiento que se conoce a raíz de una gran variedad de publicaciones en la literatura especializada, tal y como éste se presenta en la siguiente reacción 2 (Doo Ok Jang, et al., JTetrahedron Lett., 2006, 47, 6063-6066; y D.C. Waite, et al., Organic Process research & Development, 1998, 2, 116-120).

Reacción 2

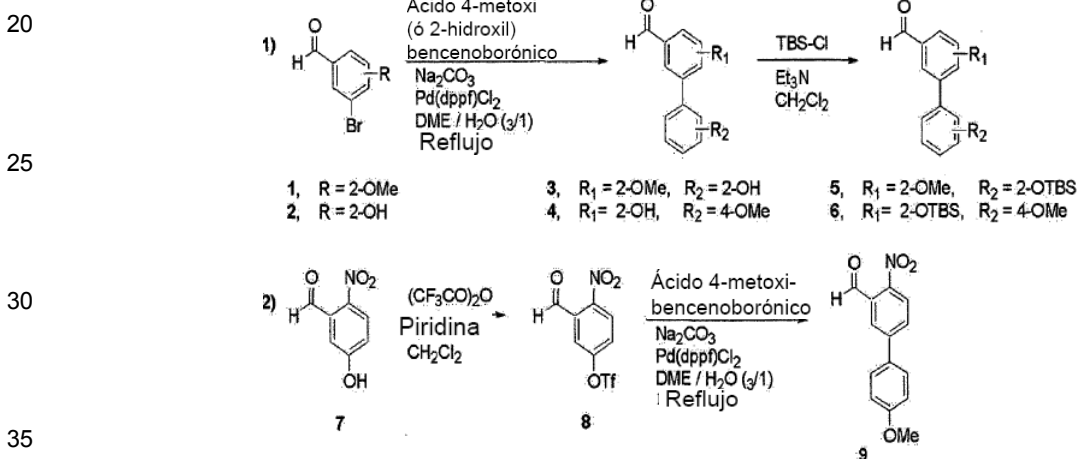


en donde, R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_a , R_b , R_c , R_d , y R_e son, cada una de ellas, de una forma independiente, igual que se ha definido anteriormente, arriba. Y es un grupo saliente, y de una forma preferible, hidroxilo ó halógeno (como, por ejemplo, cloro).

- 5 La reacción 2 se lleva a cabo, de una forma preferible, mediante la adición de un ácido de Lewis o un organometal y, a continuación, procediendo a añadir y mezclar, el Compuesto IX ó Compuesto X. Como ácido de Lewis, utilizado aquí, en este caso, puede utilizarse el cloruro de aluminio ($AlCl_3$), el cloruro de zinc ($ZnCl_2$), el cloruro de estaño ($SnCl_4$) o por el estilo. Como disolvente, puede utilizarse ácido sulfúrico, cloruro de metileno, dimetilacetamida, dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO) o por el estilo. Adicionalmente, además, una temperatura de
10 reacción apropiada, es la correspondiente a un valor comprendido dentro de unos márgenes que van desde -20° hasta $150^\circ C$, y de una forma preferible desde $0^\circ C$ hasta $80^\circ C$.

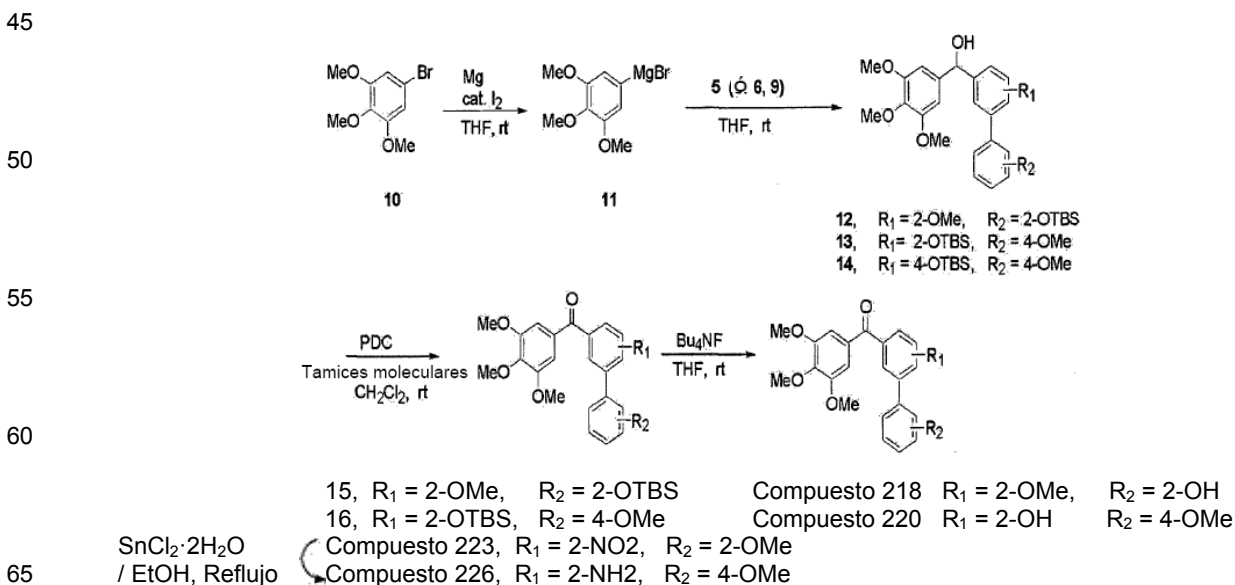
De una forma general, el Compuesto I de la presente invención puede prepararse mediante la reacción 1 ó 2, descritas anteriormente, arriba. En las siguientes reacciones 3, 4, 5, y 6, se describirán procedimientos más
15 específicos para preparar los compuestos dados a conocer en esta solicitud de patente.

Reacción 3



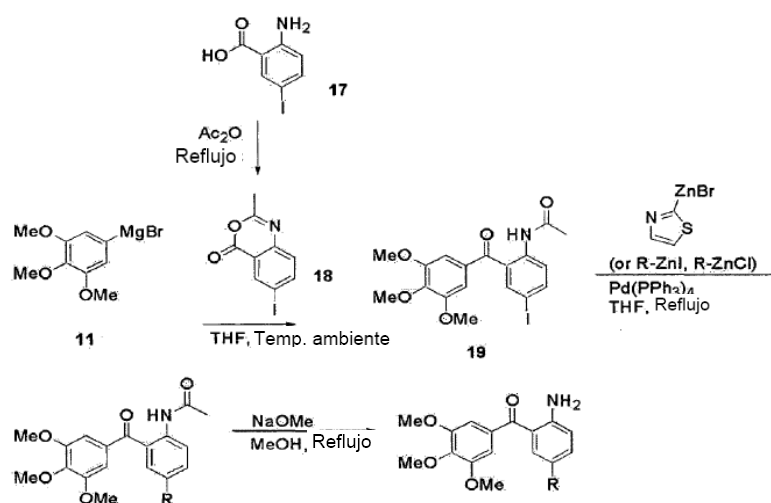
La reacción 3 es un procedimiento típico para preparar el Compuesto III. Se procede a enlazar ácido borónico al
40 Compuesto 1 ó Compuesto 2 mediante una reacción de Suzuki (Morris, G. A., et al., Tetrahedron Lett., 2001, 42, 2093) para preparar el Compuesto 3 ó el Compuesto 4.

Reacción 4



La reacción 4 es un procedimiento específico, para sintetizar los Compuestos 218, 220, 223, y 226, los cuales no forman parte de la presente invención. Los otros compuestos de la presente invención, pueden también prepararse en concordancia con la reacción descrita anteriormente, arriba. Se procede a añadir metal magnesio, al Compuesto 10, y también se añade, a éste, yoduro, en una cantidad catalítica, para obtener el Compuesto 11. Así, de este modo, el Compuesto 11, se hace reaccionar con una variedad de aldehídos, obtenidos en la reacción 3, para obtener el Compuesto 12, el Compuesto 13, ó el Compuesto 14. Los derivados de benzhidrol de esta forma obtenidos, derivados se someten a una reacción de oxidación, en la que se utilizan varios oxidantes, para preparar el Compuesto 223 ó el Compuesto 226 de la presente invención. en otros casos, se procede a llevar a cabo una reacción de desprotección típica, para preparar el Compuesto 218 ó el Compuesto 220 de la presente invención.

Reacción 5

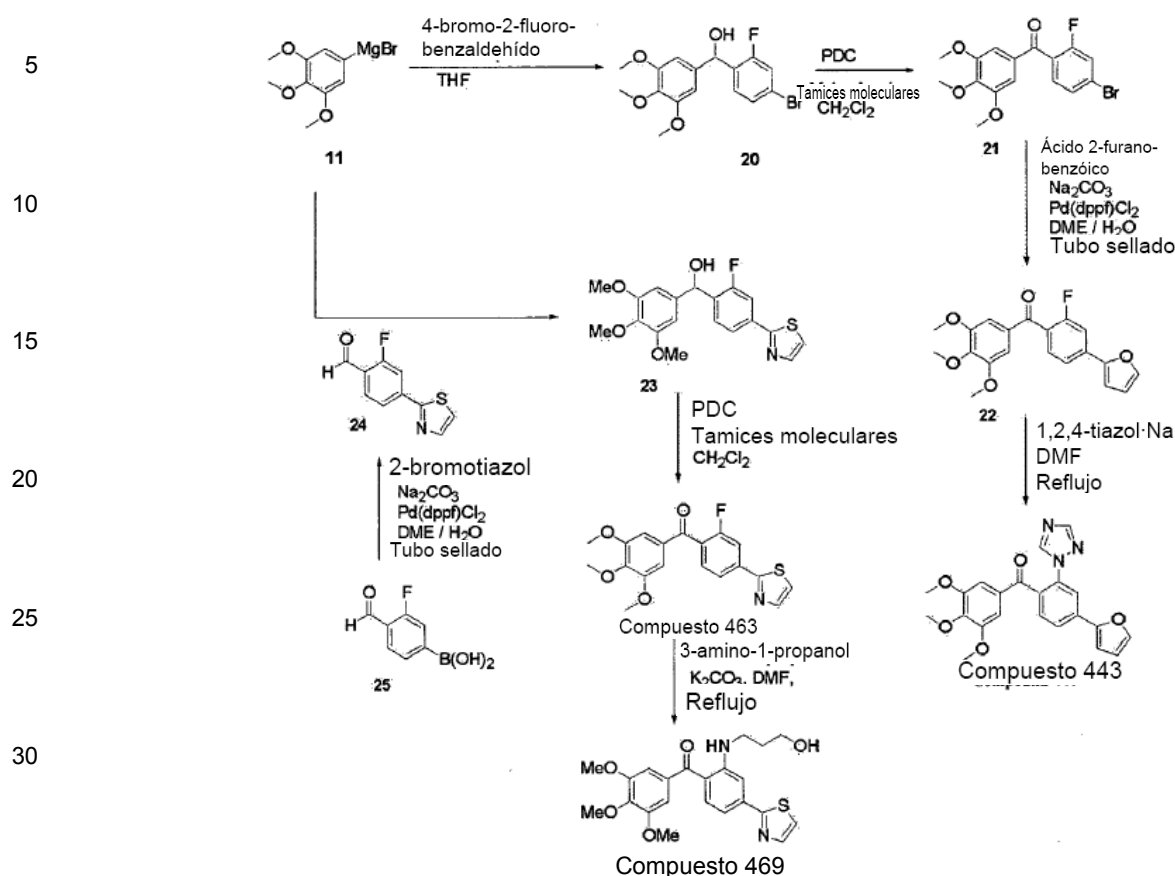


Compuesto 277, R = 2-tiazolilo
 Compuesto 296, R = 2-oxazolilo
 Compuesto 279, R = 2-tienilo
 Compuesto 300, R = 3-tienilo
 Compuesto 288, R = 2-piridilo
 Compuesto 302, R = 3-OMe-2-piridilo
 Compuesto 311, R = 1-Me-imidazol-2-ilo

Compuesto 278, R = 2-tiazolilo
 Compuesto 289, R = 2-oxazolilo
 Compuesto 283, R = 2-tienilo
 Compuesto 301, R = 3-tienilo
 Compuesto 293, R = 2-piridilo
 Compuesto 303, R = 3-OMe-2-piridilo
 Compuesto 312, R = Me-imidazol-2-ilo

La reacción 5, es un procedimiento típico de la síntesis de los Compuestos 227, 278, 296, 289, 279, 283, 300, 301, 288, 293, 302, 303, 311, y 312, que no forman parte de la presente invención. El otro compuesto de la presente invención, puede también prepararse en concordancia con la reacción descrita anteriormente, arriba. El Compuesto 18, obtenido a partir del Compuesto 17, se hace reaccionar con el Compuesto 11 de la reacción 4, para obtener el Compuesto 19. A partir del Compuesto 19, de esta forma obtenido, se preparan los compuestos en concordancia con la presente invención, mediante una reacción que se encuentra descrita en la literatura especializada, con la utilización de una variedad de derivados de ZnBr, que se encuentran comercialmente disponibles en el mercado, y un catalizador de paladio (Michael R. Reeder, et al., Organic Process research & Development, 2003, 7, 696-699). Cuando el derivado de ZnBr y el catalizador de paladio, no se encuentran comercialmente disponibles en el mercado, éstos pueden sintetizarse en concordancia con procedimientos que se encuentran descritos en la literatura especializada. Los Compuestos 277, 296, 279, 300, 288, 302, y 311, se desprotegen en una condición ácida o alcalina, para obtener los Compuestos 278, 289, 283, 301, 293, 303, y 312, respectivamente.

Reacción 6



La reacción 6, es un procedimiento típico de la síntesis de los Compuestos 443 y 469. Los otros compuestos de la presente invención, pueden también prepararse en concordancia con la reacción descrita anteriormente, arriba. El Compuesto 11 de la reacción 4, se hace reaccionar con una variedad de aldehídos, para preparar el Compuesto 20 y el Compuesto 23. Los derivados de benzhidrol de esta forma obtenidos, se someten a una reacción de oxidación, en la que se utiliza varios oxidantes, como en la reacción 3, para obtener el Compuesto 21. Se procede a enlazar ácido borónico, al Compuesto 21, mediante la reacción de Suzuki (Morris, G. A., et al., Tetrahedron Lett., 2001, 42, 2093), para preparar Compuesto 22. El Compuesto 22, se hace reaccionar con varias aminas o anillos heterocíclicos, para preparar el Compuesto 443 de la presente invención (Francoes D. Bellamy, et al., Journal of Medicinal Chemistry, 1991, 34, 1545-1552).

Ahora, se procederá a describir la preparación de compuestos derivados de benzofenona, especialmente, de la presente invención, en mayor detalle, haciendo referencia a los Ejemplos que se facilitan abajo, a continuación. Estos ejemplos, se proporcionan únicamente para ilustrar la presente invención y éstos no deben interpretarse como siendo limitativos del alcance y del espíritu de la presente invención.

EJEMPLOS

Compuesto 200

Síntesis de la (2-metoxi-5-(piridin-3-il)fenil)(3,4,5-trimetoxifenil)metanona

En primer lugar, se procedió a añadir magnesio, al 1-bromo-3,4,5-trimetoxibenceno, como material de partida, de la forma que se muestra en la Reacción 1, y, a continuación, se procede a añadir, a éste, aldehído sustituido, mediante la reacción de Suzuki, de la forma que se muestra en la Reacción 3, para obtener el (2-metoxi-5-(piridin-3-il)fenil)(3,4,5-trimetoxifenil)metanol. El (2-Metoxi-5-(piridin-3-il)fenil)(3,4,5-trimetoxifenil)metanol (28 mg, 0,07 mmol) de esta forma obtenido, se disolvió en diclorometano (5 ml), al cual se le añadieron tamices moleculares de 4 Å (20 mg) y clorocromato de piridinio (PCC) (24 mg, 0,11 mmol), a la temperatura ambiente. La mezcla resultante, se agitó, durante un transcurso de tiempo de 3 horas. Después de haberse completado la reacción, los precipitados, se filtraron, separándolos de la mezcla de reacción, mediante la utilización de Celite. El filtrado se evaporó, mediante la acción del vacío, para eliminar el disolvente. A continuación, el residuo resultante, se purificó, mediante

cromatografía de columna (SiO₂, n-Hex/EA=2/1→1/1) para obtener el Compuesto 200 (8 mg, 30%) en forma de una espuma de color blanco.

¹H NMR (CDCl₃+D₂O) δ 8,82 (s, 1H), 8,56 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,35 (dd, 1H), 7,13 (s, 2H), 7,12 (d, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,84 (s, 6H), 3,82 (s, 3H).

Compuesto 203

Síntesis de la (5-(furan-2-il)-2-metoxifenil)(3,4,5-trimetoxifenil)metanona

El (5-furan-2-il)-2-metoxifenil)(3,4,5-trimetoxifenil)metanol (59 mg, 0,16 mmol), obtenido de la misma forma que en la síntesis del Compuesto 200, se acidificó con PCC, para obtener el Compuesto 203 (15 mg, 25%) en forma de una espuma de color blanco.

¹H NMR (CDCl₃) δ 7,76 (d, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,12 (s, 2H), 7,70 (d, 1H), 6,55 (s, 1H), 6,45 (s, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,83 (s, 6H), 3,79 (s, 3H).

Compuesto 206

Síntesis de la (5-(furan-2-il)-2,3-dimetoxifenil)(3,4,5-trimetoxifenil) metanona

De la misma forma que en la síntesis del Compuesto 203, se obtuvo el Compuesto 206 (50 mg, 38%) en forma de un sólido de color blanco.

¹H NMR (CDCl₃) δ 7,44 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,12 (s, 2H), 6,59 (s, 1H), 6,46 (s, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 3,83 (s, 6H), 3,78 (s, 3H).

Compuesto 207

Síntesis de la (2,3-dimetoxi-5-(piridin-3-il)fenil)(3,4,5-trimetoxifenil)metanona

De la misma forma que en la síntesis del Compuesto 203, se obtuvo el Compuesto 207 (34 mg, 24%) en forma de un sólido de color blanco.

¹H NMR (CDCl₃) δ 8,83 (b, 1H), 8,58 (b, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,36 (b, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,12 (s, 2H), 7,08 (s, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 3,83 (s, 6H), 3,80 (s, 3H).

Compuesto 211

Síntesis de la (4-metoxi-5'-nitrobifenil-3-il)(3,4,5-trimetoxifenil) metanona

De la misma forma que en la síntesis del Compuesto 203, se obtuvo el Compuesto 211 (31 mg, 67%) en forma de un sólido de color blanco.

¹H NMR (CDCl₃) δ 8,43 (s, 1H), 8,18 (d, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,62~7,58 (m, 2H), 7,13 (m, 3H), 3,94 (s, 3H), 3,85 (s, 6H), 3,84 (s, 3H).

Compuesto 212

Síntesis de la (5'-amino-4-metoxibifenil-3-il)(3,4,5-trimetoxifenil) metanona

El compuesto 211 [(4-metoxi-5'-nitrobifenil-3-il)(3,4,5-trimetoxifenil) metanona] (29 mg, 0,07 mmol), se disolvió en etanol(4 ml), y se procedió a añadir, a la solución, SnCl₂·2H₂O (77 mg, 0,34 mmol). A la mezcla de reacción, se le añadieron 3 gotas de ácido clorhídrico concentrado y, a continuación, la mezcla resultante, se sometió a reflujo, mediante agitación, durante un transcurso de tiempo de 3 horas. Después de haberse completado la reacción, la mezcla de reacción resultante, se concentró, mediante la acción del vacío. A esta mezcla de reacción concentrada, se le añadió agua (10 ml) y una solución acuosa, saturada, de hidrógenocarbonato sódico y, la solución resultante, se extrajo con EtOAc (40 ml). La capa orgánica, se lavó con salmuera, y se secó sobre MgSO₄ anhidro. La sustancia sólida, se separó mediante filtrado, y el filtrado se concentró, mediante la acción del vacío, para obtener el Compuesto 212 (26 mg, 94%) en forma de un sólido de color blanco.

¹H NMR (CDCl₃) δ 7,66 (d, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,21 (t, 1H), 7,13 (s, 2H), 7,04 (d, 1H), 6,98 (d, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,69 (d, 1H).

Compuesto 213Síntesis de la (4,4'-dimetoxibifenil-3-il)(3,4,5-trimetoxifenil) metanona

- 5 De la misma forma que en la síntesis del Compuesto 203, se obtuvo el Compuesto 213 (95 mg, 80%), en forma de un sólido de color blanco.

¹H NMR (CDCl₃) δ 7,63 (d, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,48 (d, 2H), 7,14 (s, 1H), 7,04 (d, 1H), 6,94 (d, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,83 (s, 6H), 3,82 (s, 3H), 3,78 (s, 3H).

Compuesto 214Síntesis de la (4,6'-dimetoxibifenil-3-il)(3,4,5-trimetoxifenil) metanona

- 15 De la misma forma que en la síntesis del Compuesto 203, se obtuvo el Compuesto 214 (82 mg, 74%), en forma de un sólido de color blanco.

¹H NMR (CDCl₃) δ 7,65 (d, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,31~7,27 (m, 2H), 7,17 (s, 2H), 7,05 (d, 1H), 7,00 (t, 1H), 6,96 (d, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,85 (s, 6H), 3,81 (s, 3H), 3,79 (s, 3H).

Compuesto 216Síntesis de la (4-etoxi-4-metoxibifenil-3-il)(3,4,5-trimetoxifenil) metanona

- 25 De la misma forma que en la síntesis del Compuesto 203, se obtuvo el Compuesto 216 (44 mg, 40%) en forma de un sólido de color blanco.

¹H NMR (CDCl₃) δ 7,62 (d, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,49 (d, 2H), 7,12 (s, 2H), 7,02 (d, 1H), 6,95 (d, 2H), 4,03 (q, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,84 (s, 6H), 3,82 (s, 3H), 1,18 (t, 3H).

Compuesto 218Síntesis de (6'-hidroxi-4-metoxibifenil-3-il)(3,4,5-trimetoxifenil) metanona

- 35 De la forma que se muestra en la Reacción 4, se procedió a añadir el Compuesto 11, a un benzaldehído sustituido, obtenido mediante la reacción Suzuki, de la Reacción 3, para obtener el Compuesto 12. El Compuesto 15 [(6'-(tert.-butildimetilsililo)-4-metoxibifenil-3-il)(3,4,5-trimetoxifenil)metanona] (138 mg, 0,27 mmol), obtenido mediante la oxidación del Compuesto 12, se disolvió en tetrahidrofurano anhidro (5 ml). A esta solución de reacción, se le añadió, lentamente, fluoruro de tetrabutilamonio (1 M, 0,8 ml, 5 mmol) disuelto en tetrahidrofurano anhidro (5 ml). La mezcla de reacción se agitó, durante un transcurso de tiempo de 2 horas, a la temperatura ambiente. Después de haberse completado la reacción, se procedió a añadir agua (10 ml), a la mezcla de reacción, y la solución resultante, se extrajo con EtOAc (30 ml). La capa orgánica, se lavó con salmuera, y se secó sobre MgSO₄ anhidro. La substancia sólida, se separó mediante filtrado, y el filtrado se concentró, mediante la acción del vacío. El residuo resultante, se purificó mediante cromatografía de columna (SiO₂, n-Hex/EA=5/1) para obtener el Compuesto 218 (106 mg, 99%).

¹H NMR (CDCl₃) δ 7,62 (dd, J = 8,5, 2,1 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,26~7,22 (m, 3H), 7,15 (s, 2H), 7,12 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,98 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,86 (s, 6H), 3,84 (s, 3H). MS (ESI) m/z 395 (M⁺ + H).

Compuesto 220Síntesis de la (4-hidroxi-4'-metoxibifenil-3-il)(3,4,5-trimetoxifenil) metanona

- 55 De la forma que se muestra en la Reacción 4, de la misma forma que en la síntesis del Compuesto 218, se obtuvo el Compuesto 220 (120 mg, 99%) que tenía el grupo tert.-butildimetilsililo eliminado, en forma de un sólido de color blanco.

¹H NMR (CDCl₃) δ 11,77 (s, 1H), 7,82 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,71 (dd, J = 8,6, 2,3 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,13 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,99 (s, 2H), 6,93 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,89 (s, 6H), 3,82 (s, 3H). MS (ESI) m/z 393 (M⁺ - H).

Compuesto 223Síntesis de la (4'-metoxi-4-nitrobifenil-3-il)(3,4,5-trimetoxifenil) metanona

El compuesto [(4'-metoxi-4-nitrobifenil-3-il)(3,4,5-trimetoxifenil) metanol](145 mg, 0,34 mmol), obtenido de la misma forma que en la síntesis del Compuesto 218, se disolvió en diclorometano (8 ml), al cual se le añadieron tamices moleculares de 4 Å (300 mg) y dicromato piridinio (PDC) (192 mg, 0,51 mmol). La mezcla de reacción, se agitó, durante un transcurso de tiempo de 4 horas a la temperatura ambiente. Después de haberse completado la reacción, los precipitados, se separaron mediante filtrado, mediante la utilización de Celite. El filtrado se evaporó, mediante la acción del vacío, para eliminar el disolvente. El residuo resultante, se purificó mediante cromatografía de columna (SiO₂, n-Hex/EA=9/1→2/1) para obtener el Compuesto 223 (115 mg, 80%), en forma de un sólido.

¹H NMR (CDCl₃) δ 8,28 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,82 (dd, J = 8,6, 2,0 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,04 (d, 2H), 7,01 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 3,83 (s, 6H). MS (ESI) m/z 424 (M⁺ + H).

Compuesto 224

Síntesis de la (5-(furan-2-il)-2-nitrofenil)(3,4,5-trimetoxifenil) metanona

De la misma forma que en la síntesis del Compuesto 223, se obtuvo el Compuesto 224 (50 mg, 77%), en forma de a un sólido de color blanco.

¹H NMR (CDCl₃) δ 8,26 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,90 (dd, J = 8,7, 1,9 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,03 (s, 2H), 6,92 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 6,57 (dd, J = 3,4, 1,7 Hz, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,82 (s, 6H).

Compuesto 225

Síntesis de la (2-amino-5-(furan-2-il)fenil)(3,4,5-trimetoxifenil) metanona

Se procedió a disolver el Compuesto 224 [(5-(furan-2-il)-2-nitrofenil)(3,4,5-trimetoxifenil)metanona] (49 mg, 0,13 mmol), en etanol (6 ml), y, a esta solución, se le añadió SnCl₂·2H₂O (144 mg, 0,64 mmol). A continuación, a la mezcla de reacción, se le añadieron de 2 a 3 gotas de ácido clorhídrico concentrado y, a continuación, la mezcla de reacción, se sometió a reflujo, mediante agitación, durante un transcurso de tiempo de 4 horas. Después de haberse completado la reacción, la mezcla de reacción resultante, se concentró, mediante la acción del vacío. A esta mezcla de reacción concentrada, se le añadió agua (10 ml) y una solución acuosa, saturada, de hidrógenocarbonato sódico y, la solución resultante, se extrajo con EtOAc (40 ml). La capa orgánica, se lavó con salmuera, y se secó sobre MgSO₄ anhidro. La sustancia sólida, se separó mediante filtrado, y el filtrado, se concentró, mediante la acción del vacío. El residuo resultante, se purificó mediante cromatografía de columna (SiO₂, n-Hex/EA=10/1→5/1), para obtener el Compuesto 225 (26 mg, 94%) en forma de un sólido de color amarillo.

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 7,70 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,63 (dd, J = 8,7, 2,1 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 6,98 (s, NH₂, 2H), 6,91 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,91 (s, 2H), 6,58 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 6,47 (dd, J = 3,3, 1,8 Hz, 1H), 3,78 (s, 6H), 3,76 (s, 3H). MS (ESI) m/z 354 (M⁺ + H).

Compuesto 226

Síntesis de la (4-amino-4'-metoxibifenil-3-il)(3,4,5-trimetoxifenil) metanona

De la misma forma que en la síntesis del Compuesto 225, se procedió a someter el Compuesto 223 [(4'-metoxi-4-nitrobifenil-3-il)(3,4,5-trimetoxifenil)metanona] a la reacción de reducción, para obtener el Compuesto 226 (52 mg, 53%) en una forma de un sólido de color amarillo.

¹H NMR (CDCl₃) δ 7,70 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,56 (dd, J = 8,5, 2,1 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,93 (m, 3H), 3,93 (s, 3H), 3,87 (s, 6H), 3,82 (s, 3H). MS (ESI) m/z 394 (M⁺ + H).

Compuesto 227

Síntesis de la (5-(furan-2-il)-2-metoxifenil)(3,4,5-trimetoxifenil) metanona oxima

Se procedió a disolver el Compuesto 203 [(5-(furan-2-il)-2-metoxifenil)(3,4,5-trimetoxifenil) metanona] (20 mg, 0,05 mmol), en etanol (5 ml), y a esta solución, se le añadió, hidroxilamina·HCl (6 mg, 0,08 mmol). A continuación, se procedió a añadir hidróxido sódico (4 mg, 0,1 mmol) en agua (3 ml), a la mezcla de reacción, y, a continuación, la solución resultante, se sometió a reflujo, mediante agitación, durante un transcurso de tiempo de 24 horas. Después de haberse completado la reacción, la mezcla de reacción, se concentró, mediante la acción del vacío. A continuación, la mezcla de reacción concentrada, se extrajo con agua (10 ml) y EtOAc (20 ml). La capa orgánica, se lavó con salmuera, y se secó sobre MgSO₄ anhidro. La sustancia sólida, se separó mediante filtrado, y el filtrado, se concentró, mediante la acción del vacío. El residuo resultante, se purificó mediante cromatografía de columna (SiO₂, n-Hex/EA=7/1) para obtener el Compuesto 227 (10 mg, 52%).

^1H NMR (CDCl_3) δ 7,74 (d, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,08 (d, 1H), 6,78 (s, 2H), 6,54 (s, 1H), 6,45 (s, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 3,78 (s, 6H). MS (ESI) m/z 384 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

5 Compuesto 228

Síntesis del éster tert.-butilico del ácido (4-metoxi-3-(3,4,5-trimetoxibenzoil)fenil)-1H-pirrol-1-carboxílico

De la misma forma que en la síntesis del Compuesto 223, se obtuvo el Compuesto 228 (890 mg, 72%), en forma de un sólido de color blanco.

^1H NMR (CDCl_3) δ 7,46 (dd, $J = 8,5, 2,1$ Hz, 1H), 7,31 (m, 2H), 7,14 (s, 2H), 6,99 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 6,20~6,16 (m, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,85 (s, 6H), 3,80 (s, 3H), 1,42 (s, 9H). MS (ESI) m/z 468 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

15 Compuesto 229

Síntesis de la (2-metoxi-5-(1H-pirrol-2-il)fenil)(3,4,5-trimetoxifenil)metanona

Se procedió a disolver el Compuesto 228 [éster tert.-butilico del ácido (4-metoxi-3-(3,4,5-trimetoxibenzoil)fenil)-1H-pirrol-1-carboxílico] (850 mg, 1,82 mmol), en metanol (7 ml), y a esta solución, se le añadió NaOMe (589 mg, 10,91 mmol). La mezcla, se agitó, durante un transcurso de tiempo de 2 horas, a la temperatura ambiente. Después de haberse completado la reacción, la mezcla de reacción, se extrajo con agua (10 ml) y EtOAc (30 ml). La capa orgánica, se lavó con salmuera, y se secó sobre MgSO_4 anhidro. La sustancia sólida, se separó mediante filtrado, y el filtrado, se concentró, mediante la acción del vacío. El residuo resultante, se purificó mediante cromatografía de columna (SiO_2 , n-Hex/EA=3/1 $\rightarrow$ 1/1), para obtener el Compuesto 229 (420 mg, 63%), en forma de una espuma de color blanco.

^1H NMR (CDCl_3) δ 7,58 (dd, $J = 8,7, 2,4$ Hz, 1H), 7,43 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,12~7,07 (m, 3H), 7,01 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 6,85 (m, 1H), 6,45 (m, 1H), 6,29 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,83 (s, 6H), 3,78 (s, 3H). MS (ESI) m/z 368 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

30 Compuesto 231

Síntesis de la N-(4-(furan-2-il)-2-(3,4,5-trimetoxibenzoil)fenil)acetamida

Se procedió a disolver el Compuesto 225 [(2-amino-5-(furan-2-il)fenil)(3,4,5-trimetoxifenil)metanona] (40 mg, 0,11 mmol), en diclorometano (5 ml), y se administraron, de una forma secuencial, a esta solución, una cantidad en exceso de piridina y cloruro de acetilo (11 mg, 0,13 mmol). La mezcla de reacción se agitó, durante un transcurso de tiempo de 3 días, a la temperatura ambiente, y se concentró, bajo la acción del vacío. El residuo resultante, se purificó mediante cromatografía de columna (SiO_2 , n-Hex/EA=3/1 $\rightarrow$ 1/1), para obtener el Compuesto 231 (20 mg, 46%).

^1H NMR (CDCl_3) δ 10,45 (brs, NH, 1H), 8,59 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,90 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,83 (dd, $J = 8,7, 2,0$ Hz, 1H), 7,42 (d, $J = 1,0$ Hz, 1H), 7,03 (s, 2H), 6,57 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 6,45 (dd, $J = 3,2, 1,7$ Hz, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,87 (s, 6H), 2,22 (s, 3H).

45 Compuesto 232

Síntesis de la (2-(bencilamino)-5-(furan-2-il)fenil)(3,4,5-trimetoxifenil)metanona

El Compuesto 225 [(2-amino-5-(furan-2-il)fenil)(3,4,5-trimetoxifenil) metanona] (46 mg, 0,13 mmol), se disolvió en N,N-dimetilformamida (DMF) (5 ml), y se procedió a añadir, a esta solución, carbonato potásico (54 mg, 0,39 mmol) y bromuro de bencilo (27 mg, 0,16 mmol). La mezcla de reacción, se agitó, durante un transcurso de tiempo de 3 días, a la temperatura ambiente, y se concentró al vacío. La mezcla de reacción resultante, se extrajo con agua (5 ml) y EtOAc (10 ml). La capa orgánica, se secó sobre MgSO_4 anhidro. La sustancia sólida, se separó mediante filtrado, y el filtrado, se concentró, mediante la acción del vacío. El residuo resultante, se purificó mediante cromatografía de columna (SiO_2 , n-Hex/EA=10/1), para obtener el Compuesto 232 (15 mg, 26%).

^1H NMR (CDCl_3) δ 7,92 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,75 (dd, $J = 8,7, 2,1$ Hz, 1H), 7,40~7,27 (m, 8H), 6,89 (s, 2H), 6,47 (d, $J = 3,4$ Hz, 1H), 6,43 (m, 1H), 4,55 (s, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,89 (s, 6H).

60 Compuesto 233

Síntesis de (3-(1,3-dioxan-2-il)-4,5-dimetoxifenil)(5-(furan-2-il)-2-metoxifenil)metanona

De la forma que se muestra en la Reacción 1, en primer lugar, se procedió a añadir magnesio al 2-(5-bromo-2,3-

dimetoxifenil)-1,3-dioxano, como material de partida, el cual sustituía a un grupo aldehído, con un grupo acetilo. A continuación, se procedió a sustituir, en éste, el derivado de Compuesto (III), para sintetizar el (3-(1,3-dioxan-2-il)-4,5-dimetoxifenil)(5-(furan-2-il)-2-metoxifenil)metanol. El (3-(1,3-dioxan-2-il)-4,5-dimetoxifenil)(5-(furan-2-il)-2-metoxifenil)metanol (1,7 g, 4,0 mmol) de esta forma obtenido, se disolvió en 40 ml de diclorometano anhidro, a cuya solución se le añadieron, de una forma secuencial, tamices moleculares de 4 Å (0,6 g) y dicromato de piridinio (PDC) (2,24 g, 6,0 mmol), a una temperatura de 0°C. La mezcla, se hizo reaccionar, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 24 horas. Después de haberse completado la reacción, se procedió a añadir dietiléter (150 ml) a la mezcla de reacción, y los precipitados, se filtraron, mediante la utilización de Celite. Se extrajo una capa orgánica, del filtrado, mediante la utilización de salmuera, y la capa orgánica, se secó sobre Na₂SO₃. El disolvente se eliminó, y el residuo resultante, se purificó mediante cromatografía de columna (SiO₂, n-Hex/EA=1/1), para sintetizar el Compuesto 233 (1,02 g, 60%).

¹H NMR (CDCl₃) δ 7,77 (dd, J = 8,50, 2,29 Hz, 1H), 7,62 (m, 2H), 7,56 (d, J = 2,02 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 1,53 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 8,70 Hz, 1H), 6,55 (d, J = 3,17 Hz, 1H), 6,45 (dd, J = 3,32, 1,76 Hz, 1H), 5,80 (s, 1H), 4,18 (m, 2H), 3,98 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 2,15 (m, 2H), 1,59 (bs, 1H).

Compuesto 234

Síntesis del 5-(5-(furan-2-il)-2-metoxibenzoil)-2,3-dimetoxibenzaldehído

El Compuesto 233 [(3-(1,3-dioxan-2-il)-4,5-dimetoxifenil)(5-(furan-2-il)-2-metoxifenil)metanona] (262 mg, 0,62 mmol) se disolvió en 6 ml de una solución mezclada de tetrahydrofurano y metanol (5/1). Se procedió, a continuación, a añadir ácido clorhídrico 1N (0,2 ml, 0,20 mmol), a esta solución, mediante procedimiento de goteo,. La mezcla se hizo reaccionar, durante un transcurso de tiempo de 24 horas, a la temperatura ambiente, y se extrajo una capa orgánica, mediante la utilización de diclorometano y salmuera, y la capa orgánica, se secó sobre Na₂SO₃. El disolvente se eliminó, y el residuo resultante, se purificó mediante cromatografía de columna (SiO₂, n-Hex/EA=2/1→1/1) para obtener el Compuesto 234 (105 mg, 47%) en forma de un sólido.

¹H NMR (CDCl₃) δ 10,39 (s, 1H), 7,86 (d, J = 2,00 Hz, 1H), 7,78 (dd, J = 8,68, 2,20 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 2,00 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 2,24 Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,03 (d, J = 8,72 Hz, 1H), 6,55 (d, J = 3,32 Hz, 1H), 6,45 (dd, J = 3,32, 1,80 Hz, 1H), 4,10 (s, 3H), 4,00 (s, 3H), 3,76 (s, 3H).

Compuesto 235

Síntesis de la N-(4-(furan-2-il)-2-(3,4,5-trimetoxibenzoil)fenil) metanosulfonamida

Se procedió a disolver el Compuesto 225 [(2-amino-5-(furan-2-il)fenil)(3,4,5-trimetoxifenil)metanona] (20,9 mg, 0,06 mmol), en diclorometano (3 ml), a la solución, se le añadió piridina (5,74 µl), cloruro de metanosulfonilo (5,94 ml), a la temperatura ambiente. La mezcla se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 12 horas. Se procedió a añadir, adicionalmente, a la mezcla de reacción, piridina (5,74 µl) y cloruro de metanosulfonilo (20 ml) y, la mezcla resultante, se agitó a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 3 días. Después de haberse completado la reacción, el disolvente se eliminó mediante evaporación al vacío, y el residuo resultante, se purificó mediante cromatografía de columna (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH=5/1→3/1) para obtener el Compuesto 235 (16,9 mg, 66,5%) en forma de un sólido amarillo brillante.

¹H NMR (CDCl₃) δ 9,863 (s, 1H), 7,974 (dd, J = 1,80 Hz, 1H), 7,867-7,807 (m, 2H), 7,448 (d, J = 1,38 Hz, 1H), 7,026 (s, 2H), 6,601 (d, J = 3,31 Hz, 1H), 6,471 (dd, J = 3,34, 1,74 Hz, 1H), 3,979 (s, 3H), 3,879 (s, 6H), 3,099 (s, 3H).

Compuesto 236

Síntesis del ácido 4-(4-(furan-2-il)-2-(3,4,5-trimetoxibenzoil)fenilamino)-4-oxobutanóico

Se procedió a disolver el Compuesto 225 [(2-amino-5-(furan-2-il)fenil)(3,4,5-trimetoxifenil)metanona] (14,9 mg, 0,04 mmol), en diclorometano (3 ml), y a esta solución, se le añadió, a la temperatura ambiente, (5,74 ml) y anhídrido succínico (5,05 mg). La mezcla, se agitó, a la temperatura ambiente durante un transcurso de tiempo de 3 días. Después de haberse completado la reacción, el disolvente, se eliminó, mediante evaporación al vacío. El residuo resultante, se purificó mediante cromatografía de columna (SiO₂, CH₂Cl₂/Me-OH=10/1) para obtener el Compuesto 236 (~10 mg, 52,6%), en forma de un sólido amarillo brillante.

¹H NMR (CDCl₃) δ 10,590 (s, 1H), 8,579 (d, J = 8,76 Hz, 1H), 7,907 (d, J = 2,08 Hz, 1H), 7,830 (dd, J = 8,72, 2,08 Hz, 1H), 7,431 (d, J = 1,60 Hz, 1H), 7,031 (s, 2H), 6,582 (d, J = 3,24 Hz, 1H), 6,456 (dd, J = 3,40, 1,88 Hz, 1H), 3,973 (s, 3H), 3,872 (s, 6H), 2,777 (m, 4H).

Compuesto 237

Síntesis de la 2-amino-N-(4-(furan-2-il)-2-(3,4,5-trimetoxibenzoil) fenil)acetamida

Se procedió a disolver el Compuesto 225 [(2-amino-5-(furan-2-il)fenil)(3,4,5-trimetoxifenil)metanona] (30 mg, 0,08 mmol), en diclorometano (5 ml), y se añadieron, a la solución, Fmoc-glicina (30 mg, 0,10 mmol), N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarboimida (EDC) (33 mg, 0,17 mmol) y N,N-dimetilaminopiridina (DMAP) (10 mg, 0,08 mmol). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 3 días. La mezcla de reacción, se concentró, mediante la acción del vacío, y el residuo resultante, se purificó mediante cromatografía de columna (SiO₂, n-Hex/EA=5/1→1/1) para obtener un compuesto. El compuesto de esta forma obtenido, se disolvió en DMF (2 ml) y a esta solución, se le añadió piperidina (1 ml). La mezcla se agitó, durante un transcurso de tiempo de 2 horas, a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción, se concentró, mediante la acción del vacío, y el residuo resultante, se purificó mediante cromatografía de columna (SiO₂, n-Hex/EA=2/1) para obtener el Compuesto 237 (1,62 mg, 20%).

¹H NMR (CDCl₃) δ 8,17 (m, 1H), 7,83 (m, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,45 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,19 (s, 2H), 7,15 (m, 1H), 6,85 (brs, NH₂, 2H), 6,61 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 6,47 (dd, J = 3,3, 1,7 Hz, 1H), 4,32 (m, 2H), 3,92~3,84 (m, 9H).

Compuesto 238Síntesis de LA (2-(alilamino)-5-(furan-2-il)fenil)(3,4,5-trimetoxifenil)metanona

Se procedió a disolver el Compuesto 225 [(2-amino-5-(furan-2-il)fenil)(3,4,5-trimetoxifenil)metanona] (27,6 mg, 0,08 mmol) y carbonato potásico (32,4 mg), en DMF (3 ml), y a esta solución, se le añadió bromuro de alilo (10 µl) a la temperatura ambiente. La mezcla se agitó, durante un transcurso de tiempo de 5 horas, a una temperatura de 130°C. Después de haberse completado la reacción, el disolvente, se eliminó mediante evaporación al vacío. El residuo resultante, se purificó mediante cromatografía de columna (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH=10/1), para obtener el Compuesto 238 (10,7 mg, 35%) en forma de una aceite de color amarillo.

¹H NMR (CDCl₃) δ 7,946 (d, J = 2,12 Hz, 1H), 7,740 (dd, J = 8,73, 2,10 Hz, 1H), 7,389 (dd, J = 1,56, 0,67 Hz, 1H), 7,082 (d, J = 8,76 Hz, 1H), 6,964 (s, 2H), 6,450-6,402 (m, 2H), 6,019-5,977 (m, 1H), 5,389-5,258 (m, 2H), 3,975 (m, 6H), 3,896 (s, 6H).

Compuesto 239Síntesis de la (R)-2-amino-N-(4-(furan-2-il)-2-(3,4,5-trimetoxibenzoil) fenil)-3-metilbutanamida

Se procedió a disolver el Compuesto 225 [(2-amino-5-(furan-2-il)fenil)(3,4,5-trimetoxifenil)metanona] (25 mg, 0,07 mmol), Fmoc-valina (28,5 mg), y N,N-dimetilaminopiridina (8,6 mg), en diclorometano (3 ml), y a esta solución, se le añadió N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarboimida (EDC) (26,8 mg), a la temperatura ambiente. La mezcla, se agitó, durante un transcurso de tiempo de 2 días, a la temperatura ambiente. Después de haberse completado la reacción, el disolvente se eliminó mediante evaporación al vacío. El residuo resultante, se purificó mediante cromatografía de columna (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH=1/1), para obtener un compuesto sólido de tonalidad amarillo brillante. El compuesto de esta forma obtenido, se disolvió en DMF (3 ml), y piperidina (1 gota), a la temperatura ambiente. La mezcla, se agitó, durante un transcurso de tiempo de 1 hora, a la temperatura ambiente. Después de haberse completado la reacción, el disolvente, se eliminó mediante evaporación al vacío. El residuo resultante, se purificó mediante cromatografía de columna (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH=1/1→1/2), para obtener el Compuesto 239 (6,84 mg, 42%, 2 etapas), en forma de una aceite de color amarillo.

¹H NMR (CDCl₃) δ 11,401 (s, 1H), 8,649 (d, J = 8,28 Hz, 1H), 7,889 (d, J = 1,68 Hz, 1H), 7,832 (m, 2H), 7,427 (d, J = 1,36 Hz, 1H), 7,113 (s, 2H), 6,579 (d, J = 3,36 Hz, 1H), 6,454 (dd, J = 3,24, 1,72 Hz, 1H), 3,963 (s, 3H), 3,828 (m, 7H), 2,437 (s, 1H), 1,083-0,961 (m, 6H).

Compuesto 240Síntesis de la (5-(furan-2-il)-2-hidroxifenil)(3,4,5-trimetoxifenil) metanona

Se procedió a disolver el derivado del Compuesto 15, [(2-(tert.-butildimetilsililo)-5-(furan-2-il)fenil)(3,4,5-trimetoxifenil)metanona] (137 mg, 0,29 mmol), obtenido en concordancia con la Reacción 3, en tetrahydrofurano (5 ml), y a esta solución, se le añadió fluoruro de tetrabutilamonio (229 mg, 0,88 mmol). La mezcla, se agitó a la temperatura ambiente. Después de haberse completado la reacción, se procedió a añadir agua (10 ml), a la mezcla de reacción, y la solución resultante, se extrajo con EtOAc (10 ml). La capa orgánica, se lavó con salmuera, y se secó sobre MgSO₄ anhidro. La sustancia sólida, se separó mediante filtrado y, el filtrado se concentró, mediante la acción del vacío. El residuo resultante, se purificó mediante cromatografía de columna (SiO₂, n-Hex/EA=10/1→3/1), para obtener el Compuesto 240 (100 mg, 97%).

¹H NMR (CDCl₃) δ 11,89 (s, OH, 1H), 8,02 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,80 (dd, J = 8,7, 2,2 Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,11 (d, J

= 8,7 Hz, 1H), 7,01 (s, 2H), 6,49 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 6,44 (dd, $J = 3,3$, 1,7 Hz, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,91 (s, 6H).

Compuesto 241

5 Síntesis del 4-(furan-2-il)-2-(3,4,5-trimetoxibenzoil)fenilo de ácido metanosulfónico

Se procedió a disolver el Compuesto 240 [(5-(furan-2-il)-2-hidroxifenil)(3,4,5-trimetoxifenil) metanona] (13 mg, 0,04 mmol) en diclorometano (4 ml) y, a la solución, se le añadió, una cantidad en exceso de trietilamina y cloruro de metanosulfonilo (5 mg, 0,04 mmol). Después de la agitación de la mezcla de reacción, durante un transcurso de tiempo de 4 horas, a la temperatura ambiente, el residuo resultante, se purificó mediante cromatografía de columna (SiO₂, n-Hex/EA=3/1→1/1), para obtener el Compuesto 241 (12 mg, 75%).

¹H NMR (CDCl₃) δ 7,83 (dd, $J = 8,6$, 2,3 Hz, 1H), 7,74 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,55 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,48 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,09 (s, 2H), 6,70 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H), 6,49 (dd, $J = 3,3$, 1,7 Hz, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,85 (s, 6H), 3,04 (s, 3H).

Compuesto 242

Síntesis de la (2-(2-(dimetilamino)etoxi)-5-(furan-2-il)fenil)(3,4,5-trimetoxifenil)metanona

Se procedió a disolver el Compuesto 240 [(5-(furan-2-il)-2-hidroxifenil)(3,4,5-trimetoxifenil) metanona] (23 mg, 0,07 mmol) y N,N-dimetiletileneamina·HCl (11,2 mg) en DMF (3 ml) y, a esta solución, se le añadió hidruro sódico (6,5 mg), a una temperatura de 0°C. La mezcla se agitó, durante un transcurso de tiempo de 2 horas, a una temperatura de 130°C. Después de haberse completado la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a la temperatura ambiente, y se diluyó con una solución de EtOAc. La capa orgánica, se lavó con una solución saturada de cloruro amónico y salmuera. A continuación, se procedió a secar la capa orgánica extraída, sobre MgSO₄ anhidro, y la sustancia sólida, se separó mediante filtrado. El filtrado, se secó, mediante la acción del vacío, para obtener el Compuesto 242 (12 mg, 43,5%) en forma de un sólido de color amarillo.

¹H NMR (CDCl₃) δ 7,757 (dd, $J = 8,65$, 2,33 Hz, 1H), 7,661 (d, $J = 2,27$ Hz, 1H), 7,431 (dd, $J = 2,03$, 1,44 Hz, 1H), 7,066 (s, 2H), 7,015 (d, $J = 8,74$ Hz, 1H), 6,562 (d, $J = 3,20$ Hz, 1H), 6,453 (dd, $J = 3,32$, 1,72 Hz, 1H), 4,116 (t, $J = 5,67$ Hz, 2H), 3,923 (s, 3H), 3,831 (s, 6H), 2,571 (t, $J = 5,28$ Hz, 2H), 2,213 (s, 6H).

Compuesto 243

35 Síntesis del éster metílico del ácido 2-(4-furan-2-il)-2-(3,4,5-trimetoxibenzoil)fenoxi)acético

Se procedió a disolver el Compuesto 240 [(5-(furan-2-il)-2-hidroxifenil)(3,4,5-trimetoxifenil) metanona] (27 mg, 0,08 mmol) y carbonato potásico (52,5 mg) en acetona (5 ml) y, esta solución, se le añadió 2-bromoacetato de metilo (21,7 µl), a la temperatura ambiente. La mezcla, se agitó, durante un transcurso de tiempo de 10 horas, a una temperatura de 130°C. Después de haberse completado la reacción, la mezcla de reacción, se enfrió a la temperatura ambiente, y los precipitados, se separaron mediante filtrado, mediante la utilización de Celite. A continuación, el disolvente restante, se eliminó mediante evaporación al vacío. El residuo resultante, se purificó mediante cromatografía de columna (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH=2/1) para obtener el Compuesto 243 (10 mg, 30,9%) en forma de un aceite de color amarillo.

¹H NMR (CDCl₃) δ 7,729 (dd, $J = 8,66$, 2,19 Hz, 1H), 7,664 (d, $J = 2,26$ Hz, 1H), 7,436 (dd, $J = 2,21$, 0,58 Hz, 1H), 7,184 (s, 2H), 6,858 (d, $J = 8,69$ Hz, 1H), 6,572 (dd, $J = 3,33$, 0,56 Hz, 1H), 6,454 (dd, $J = 3,35$, 1,76 Hz, 1H), 4,626 (s, 2H), 3,391 (s, 3H), 3,864 (s, 6H), 3,737 (s, 3H).

Compuesto 244

Síntesis del ácido 2-(4-(furan-2-il)-2-(3,4,5-trimetoxibenzoil)fenoxi)acético

El Compuesto 243 [éster metílico del ácido 2-(4-(furan-2-il)-2-(3,4,5-trimetoxibenzoil)fenoxi)acético] (8 mg, 0,02 mmol) se disolvió en metanol/agua (2 ml, 4/1), y a esta solución, se le añadió hidróxido de litio (2,25 mg), a la temperatura ambiente. La mezcla se agitó, durante un transcurso de tiempo de 12 horas. Después de haberse completado la reacción, la mezcla de reacción, se diluyó con diclorometano, y la capa orgánica, se desechó. La capa acuosa obtenida, se ajustó a un valor pH 2, con una solución de ácido clorhídrico 1M, y la solución resultante, se extrajo con una solución de EtOAc. La capa orgánica, se lavó con salmuera. La capa de EtOAc extraída, se secó sobre MgSO₄ anhidro, y la sustancia sólida, se separó mediante filtrado. El filtrado se secó, bajo la acción del vacío, para obtener el Compuesto 244 (5,4 mg, 69,2%), en forma de un sólido de color amarillo.

¹H NMR (CDCl₃) δ 7,833 (dd, $J = 8,65$, 2,14 Hz, 1H), 7,747 (d, $J = 2,14$ Hz, 1H), 7,449 (d, $J = 1,45$ Hz, 1H), 7,168 (s, 2H), 7,122 (d, $J = 8,68$ Hz, 1H), 6,593 (d, $J = 3,29$ Hz, 1H), 6,469 (dd, $J = 3,34$, 1,87 Hz, 1H), 4,823 (s, 2H), 4,976 (s, 3H), 3,869 (s, 6H).

Compuesto 245Síntesis de la (5-(furan-2-il)-2-metoxifenil)(fenil)metanona

- 5 De la forma que se muestra en la Reacción 1, el (5-(furan-2-il)-2-metoxifenil)(fenil)metanol (61 mg, 0,22 mmol), obtenido mediante la adición de un benzaldehído sustituido al fenilmagnesio, como material de partida, se disolvió en diclorometano (8 ml), y a la solución, se le añadieron tamices moleculares de 4Å (100 mg) y dicromato de piridinio (PDC) (123 mg, 0,33 mmol). La mezcla de reacción se agitó, durante un transcurso de tiempo de 4 horas a
- 10 la temperatura ambiente. Después de haberse completado la reacción, los precipitados, se separaron mediante filtrado, mediante la utilización de Celite. El disolvente restante, se eliminó mediante evaporación al vacío. A continuación, el residuo resultante, se purificó mediante cromatografía de columna (SiO₂, n-Hex/EA=10/1→4/1), para obtener el Compuesto 245 (15 mg, 25%).
- 15 ¹H NMR (CDCl₃) δ 7,85~7,83 (m, 2H), 7,77 (dd, J = 8,7, 2,2 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,56 (m, 1H), 7,46~7,42 (m, 3H), 7,02 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,55 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 6,45 (dd, J = 3,3, 1,7 Hz, 1H), 3,75 (s, 3H).

Compuesto 246Síntesis de la (5-(furan-2-il)-2-metoxifenil)(4-metoxifenil) metanona

- 20 De la misma forma que en la síntesis del Compuesto 245, se obtuvo el Compuesto 246 (20 mg, 22%).
- ¹H NMR (CDCl₃) δ 7,83 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,75 (dd, J = 8,6, 2,2 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,54 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 6,44 (dd, J = 3,2, 1,8 Hz, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,78 (s, 3H).
- 25

Compuesto 247Síntesis de la (3,4-dimetoxifenil)(5-(furan-2-il)-2-metoxifenil) metanona

- 30 De la misma forma que en la síntesis del Compuesto 245, se obtuvo el Compuesto 247 (20 mg, 22%).
- ¹H NMR (CDCl₃) δ 7,74 (dd, J = 8,7, 2,1 Hz, 1H), 7,60~7,58 (m, 2H), 7,41 (s, 1H), 7,30 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,53 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 6,43 (m, 1H), 3,93 (s, 6H), 3,77 (s, 3H).
- 35

Compuesto 248Síntesis de la benzo[d][1,3]dioxol-5-il(5-(furan-2-il)-2-metoxifenil)metanona

- 40 De la misma forma que en la síntesis del Compuesto 245, se obtuvo el Compuesto 248 (35 mg, 36%).
- ¹H NMR (CDCl₃) δ 7,74 (dd, J = 8,7, 2,3 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,42 - 7,40 (m, 2H), 7,36 (dd, J = 8,2, 1,6 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,81 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,53 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 6,44 (dd, J = 3,3, 1,7 Hz, 1H), 6,04 (s, 2H), 3,77 (s, 3H).
- 45

Compuesto 249Síntesis de la (5-(furan-2-il)-2-metoxifenil)(3-(hidroximetil)-4,5-dimetoxifenil)metanona

- 50 Se procedió a disolver el Compuesto 234 [(5-(furan-2-il)-2-metoxibenzoi)-2,3-dimetoxibenzaldehído] (16 mg, 0,44 mmol) en acético ácido/metanol al 1% (10 ml) y esta solución, se le añadió NaBH₃CN (2,74 mg, 0,44 mmol), a una temperatura de 0°C. La mezcla, se hizo reaccionar durante un transcurso de tiempo de 24 horas, a la temperatura ambiente. Mediante la utilización de EtOAc y agua, extrajo una capa orgánica. La capa orgánica, se secó sobre
- 55 Na₂SO₃, y el disolvente restante, se eliminó. El residuo resultante, se purificó mediante cromatografía de columna (SiO₂, n-Hex/EA=2/1→1/1), para obtener el Compuesto 249 (16 mg, 99%).
- ¹H NMR (CDCl₃) δ 7,76 (dd, J = 8,69, 2,36 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 2,29 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 1,96 Hz, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,30 (d, J = 1,99 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 8,70 Hz, 1H), 6,55 (d, J = 3,23 Hz, 1H), 6,45 (dd, J = 3,37, 1,78 Hz, 1H), 4,65 (s, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 3,78 (s, 3H).
- 60

Compuesto 253Síntesis de la (4,5-dimetoxi-3-((metilamino)metil)fenil)(5-furan-2-il)-2-metoxifenil)metanona

65

Se procedió a añadir, al 5-(5-(furan-2-il)-2-metoxibenzoil)-2,3-dimetoxibenzaldehído (92 mg, 0,25 mmol) en THF anhidro (3,0 ml), 2,0 M de metilamina en metanol (0,20 ml, 0,40 mmol) a la temperatura ambiente. Después de un transcurso de tiempo de 2 horas, se procedió a añadir cianoborohidrato sódico (25 mg, 0,40 mmol) a la mezcla de reacción. La mezcla se agitó, durante un transcurso de tiempo de 6 horas a la temperatura ambiente. Después de haberse completado la reacción, se procedió a añadir una solución saturada de cloruro amónico, y se diluyó con una solución de EtOAc. La capa orgánica, se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica extraída, se secó sobre MgSO₄ anhidro, y la sustancia sólida, se separó mediante filtrado. A continuación, el filtrado se secó, bajo la acción del vacío, para eliminar el disolvente. El residuo resultante, se purificó mediante cromatografía de columna (SiO₂, n-Hex/EA=1/1), para obtener el Compuesto 253 (32 mg, 34%) en forma de aceite.

¹H NMR (CDCl₃) δ 7,800 (dd, J = 8,70, 2,34 Hz, 1H), 7,640 (m, 2H), 7,621 (dd, J = 7,96, 2,22 Hz, 1H), 7,433 (q, J = 1,68 Hz, 2H), 7,140 (d, J = 1,92 Hz, 1H), 7,042 (d, J = 8,70 Hz, 1H), 6,560 (m, 1H), 6,460 (dd, J = 3,36, 1,73 Hz, 1H), 4,098 (s, 3H), 3,943 (s, 3H), 3,770 (s, 3H), 2,522 (brs, 1H), 2,424 (d, J = 5,78 Hz, 3H). MS (ESI) m/z 382 (M⁺ + H).

Compuesto 255

Síntesis de la (5-(furan-2-il)-2-metoxifenil)(3-metoxi-4-(metoximetoxi)fenil)metanona

De la misma forma que en la síntesis del Compuesto 245, se obtuvo el Compuesto 255 (76,2 mg, 51%).

¹H NMR (CDCl₃) δ 7,739 (dd, 1H), 7,604 (dd, 1H), 7,412 (d, 1H), 7,263 (dd, 1H), 7,109 (d, 1H), 7,002 (d, 1H), 6,5269 (d, 1H), 6,432 (dd, 1H), 5,251 (s, 2H), 3,932 (s, 3H), 3,768 (s, 3H), 3,501 (s, 3H).

Compuesto 256

Síntesis de la (5-(furan-2-il)-2-metoxifenil)(4-hidroxi-3-metoxifenil)metanona

Se procedió a disolver el Compuesto 255 [(5-(furan-2-il)-2-metoxifenil)(3-metoxi-4-(metoximetoxi)fenil)metanona] (53 mg, 0,144 mmol), en metanol (3 ml), y a esta solución, se le añadió a 6 M de clorhidrato (500 µl), a la temperatura ambiente. La mezcla se agitó, durante un transcurso de tiempo de 2 días, a la temperatura ambiente. Después de haberse completado la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano. La capa orgánica, se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica extraída, se secó sobre MgSO₄ anhidro, y la sustancia sólida, se separó mediante filtrado. El filtrado se secó, bajo la acción del vacío, para obtener el Compuesto 256 (38 mg, 81,4%), en forma de un sólido de color blanco.

¹H NMR (CDCl₃) δ 7,741 (dd, 1H), 7,602 (m, 2H), 7,421 (m, 1H), 7,006 (d, 1H), 6,884 (d, 1H), 6,536 (dd, 1H), 6,440 (dd, 1H), 6,240 (brs, 1H), 3,945 (s, 3H), 3,771 (s, 3H).

Compuesto 257

Síntesis de la (3-((dimetilamino)metil)-4-hidroxi-5-metoxifenil)(5-(furan-2-il)-2-metoxifenil)metanona

Se procedió a disolver el Compuesto 256 [(5-(furan-2-il)-2-metoxifenil)(4-hidroxi-3-metoxifenil)metanona] (32 mg, 0,01 mmol) y *p*-formamida (9,05 mg), en tetrahidrofurano (5 ml), y a esta solución, se le añadió dimetilamina (0,1 ml), a la temperatura ambiente. La mezcla se agitó, durante un transcurso de tiempo de 30 horas, a una temperatura de 70°C. Después de haberse completado la reacción, la mezcla de reacción, se enfrió a la temperatura ambiente, y el disolvente, se eliminó mediante evaporación al vacío. El residuo resultante, se purificó mediante cromatografía de columna (SiO₂, n-Hex/EA=1/2), para obtener el Compuesto 257 (12,6 mg, 37,8%) en forma de un sólido de color blanco.

¹H NMR (CDCl₃) δ 7,423 (dd, 1H), 7,589 (d, 1H), 7,463 (d, 1H), 7,422 (d, 1H), 7,081 (dd, 1H), 7,010 (d, 1H), 6,537 (d, 1H), 6,444 (dd, 1H), 3,895 (s, 3H), 3,777 (s, 3H), 3,699 (s, 2H), 2,368 (s, 6H).

Compuesto 260

Síntesis de la (5-(furan-2-il)-2-nitrofenil)(3-metoxi-4-(metoximetoxifenil)metanona

De la misma forma que en la síntesis del Compuesto 245, se obtuvo el Compuesto 260 (142 mg, 62%).

¹H NMR (CDCl₃) δ 8,23 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,86 (dd, J = 8,7, 1,8 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,09~7,01 (m, 2H), 6,88 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 6,53 (dd, J = 3,4, 1,7 Hz, 1H), 5,25 (s, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,47 (s, 3H).

Compuesto 261Síntesis de la (5-(furan-2-il)-2-nitrofenil)(4-hidroxí-3-metoxifenil) metanona

- 5 De la misma forma que en la síntesis del Compuesto 256), se obtuvo el Compuesto 261 (102,4 mg, 81,6%) en forma de un aceite de color amarillo, excepto en cuanto a lo referente al hecho de que se utilizó el Compuesto 260 [(5-(furan-2-il)-2-nitrofenil)(3-metoxi-4-(metoximetoxifenil)metanona) (142 mg, 0,37 mmol).

10 ^1H NMR (CDCl_3) δ 8,235 (d, 1H), 7,861 (dd, 1H), 7,681 (d, 1H), 7,638 (d, 1H), 7,554 (d, 1H), 7,023 (dd, 1H), 6,890 (d, 1H), 6,840 (d, 1H), 6,538 (dd, 1H).

Compuesto 262Síntesis de la (5-(furan-2-il)-2,4-dimetoxifenil)(3,4,5-trimetoxifenil) metanona

- 15 Se procedió a disolver (5-bromo-2,4-dimetoxifenil)(3,4,5-trimetoxifenil)metanona (61 mg, 0,15 mmol), obtenida de la misma forma que en la síntesis del Compuesto 203, en 1,2-dimetoxietano (DME) (12 ml), y a esta solución, se le añadieron ácido furan-2-borónico (22 mg, 0,19 mmol) y $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (6 mg, 0,007 mmol). A continuación, la mezcla, se agitó. A esta mezcla de reacción, se le añadió carbonato sódico (47 mg, 0,44 mmol) disuelto en agua, (4 ml) y, la
20 mezcla resultante, se sometió a reflujo, mediante agitación, durante un transcurso de tiempo de 24 horas. Después de haberse completado la reacción, se procedió a añadir agua (20 ml) a la mezcla de reacción, y la solución resultante, se extrajo con EtOAc (40 ml). La capa orgánica, se lavó con salmuera, y se secó sobre MgSO_4 anhidro. La sustancia sólida, se separó mediante filtrado, y el filtrado se concentró, mediante la acción del vacío. El residuo resultante, se purificó mediante cromatografía de columna (SiO_2 , n-Hex/EA=5/1 $\rightarrow$ 3/1) para obtener el Compuesto
25 262 (6 mg, 10%).

MS (ESI) m/z 399 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

Compuesto 263Síntesis de la (3-((dimetilamino)metil)-4,5-dimetoxifenil)(5-(furan-2-il)-2-metoxifenil)metanona

- 30 Se procedió a disolver el Compuesto 257 [(3-((dimetilamino)metil)-4-hidroxí-5-metoxifenil)(5-(furan-2-il)-2-metoxifenil)metanona] (34,1 mg, 0,09 mmol), trifenilfosfina (12 mg) y metanol (10 gotas) en tetrahidrofurano (5 ml), y a esta solución, se le añadió diisopropilazodicarboxilato de diisopropilazodiimida (44,3 μl), a la temperatura ambiente. La mezcla, se agitó, durante un transcurso de tiempo de 12 horas, a la temperatura ambiente. Después de haberse completado la reacción, el disolvente se eliminó mediante evaporación al vacío. El residuo resultante, se purificó mediante cromatografía de columna (SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ =10/1), para obtener el Compuesto 263 (12,5 mg,
35 35,1%), en forma de un sólido de color blanco.

40 ^1H NMR (CDCl_3) δ 7,769 (dd, 1H), 7,633 (d, 1H), 7,594 (d, 1H), 7,458 (d, 1H), 7,424 (d, 1H), 7,018 (dd, 1H), 6,544 (d, 1H), 6,448 (dd, 1H), 3,937 (s, 3H), 3,916 (s, 3H), 3,733 (s, 2H), 2,242 (s, 6H). MS (ESI) m/z 396 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

Compuesto 264Síntesis de la (5-(furan-2-il)-2-metoxifenil)(4-metoxi-3,5-dimetilfenil)metanona

45 De la misma forma que en la síntesis del Compuesto 245, se obtuvo el Compuesto 264 (18 mg, 11%).

- 50 ^1H NMR (CDCl_3) δ 7,76 (dd, $J = 8,6, 1,3$ Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,53 (s, 2H), 7,43 (s, 1H), 7,01 (m, 1H), 6,54 (m, 1H), 6,45 (m, 1H), 3,77 (s, 6H), 2,29 (s, 6H). MS (ESI) m/z 337 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

Compuesto 265Síntesis de la (5-(furan-2-il)-2-metoxifenil)(4-(metoximetoxi)-3,5-dimetilfenil)metanona

De la misma forma que en la síntesis del Compuesto 245, se obtuvo el Compuesto 265 (133 mg, 49%).

- 60 ^1H NMR (CDCl_3) δ 7,75 (m, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,53 (s, 2H), 7,42 (s, 1H), 7,01 (m, 1H), 6,54 (m, 1H), 6,44 (m, 1H), 5,01 (s, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,60 (s, 3H), 2,30 (s, 6H). MS (ESI) m/z 367 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

Compuesto 266Síntesis de la (5-(furan-2-il)-2-metoxifenil)(4-hidroxí-3,5-dimetilfenil)metanona

65

Se procedió a disolver el Compuesto 265 [(5-(furan-2-il)-2-metoxifenil)(4-(metoximetoxi)-3,5-dimetilfenil)metanona] (110 mg, 0,30 mmol) en metanol (5 ml), y a esta solución, se le añadió, ácido clorhídrico concentrado (1 ml). La mezcla de reacción se agitó, durante un transcurso de tiempo de 4 horas, a la temperatura ambiente. Después de haberse completado la reacción, la mezcla de reacción, se concentró, bajo la acción del vacío. El residuo resultante, se extrajo con agua (10 ml) y EtOAc (20 ml). La capa orgánica, se lavó con salmuera, y se secó sobre MgSO₄ anhidro. La sustancia sólida, se separó mediante filtrado, y el filtrado, se concentró, bajo la acción del vacío, para obtener el Compuesto 266 (110 mg, 99%).

¹H NMR (CDCl₃) δ 7,94 (m, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,58 (s, 2H), 7,43 (s, 1H), 7,02 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,54 (m, 1H), 6,45 (m, 1H), 5,08 (b, OH, 1H), 3,80 (s, 3H), 2,26 (s, 6H).

Compuesto 267

Síntesis de (4-(2-(dimetilamino)etoxi)-3,5-dimetilfenil)(5-(furan-2-il)-2-metoxifenil)metanona

Se procedió a disolver el Compuesto 266 [(5-(furan-2-il)-2-metoxifenil)(4-hidroxi-3,5-dimetilfenil)metanona] (33,1 mg, 0,09 mmol) y N,N-dimetiletileneamina·HCl (15,6 mg) en DMF (2 ml) y, a esta solución, se le añadió hidruro sódico (9 mg). La mezcla, se agitó, durante un transcurso de tiempo de 1 hora, a una temperatura de 130°C. Después de haberse completado la reacción, la mezcla de reacción, se enfrió a la temperatura ambiente, y se diluyó una solución de EtOAc. La capa orgánica, se lavó con una solución saturada de cloruro amónico, agua, y salmuera. La capa de EtOAc extraída, se secó sobre MgSO₄ anhidro, y la sustancia sólida, se separó mediante filtrado. El filtrado, se secó, bajo la acción del vacío, para eliminar el disolvente. El residuo resultante, se purificó mediante cromatografía de columna (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH=10/1), para obtener el Compuesto 267 (25,5 mg, 72%), en forma de un sólido de color amarillo.

¹H NMR (CDCl₃) δ 7,750 (dd, J = 8,67, 2,30 Hz, 1H), 7,581 (d, J = 2,27 Hz, 1H), 7,514 (s, 2H), 7,419 (d, J = 1,39 Hz, 1H), 7,009 (d, J = 8,70 Hz, 1H), 6,536 (d, J = 3,29 Hz, 1H), 6,440 (dd, J = 3,32, 1,87 Hz, 1H), 3,986 (t, J = 5,76 Hz, 2H), 3,762 (s, 3H), 2,862 (t, J = 5,66 Hz, 2H), 2,459 (s, 6H), 2,298 (s, 6H). MS (ESI) m/z 394 (M⁺ + H).

Compuesto 268

Síntesis de la (4-(aliloxi)-3-metoxifenil)(5-(furan-2-il)-2-metoxifenil)metanona

Se procedió a disolver el Compuesto 256 [(5-(furan-2-il)-2-metoxifenil)(4-hidroxi-3-metoxifenil)metanona] (140 mg, 0,38 mmol) y carbonato potásico (157,6 mg) en acetona (10 ml) y, a esta solución, se le añadió bromuro de alilo (160 µl), a la temperatura ambiente. La mezcla, se agitó, durante un transcurso de tiempo de 12 horas, a una temperatura de 80°C. Después de haberse completado la reacción, la mezcla de reacción, se enfrió a la temperatura ambiente. Los precipitados, se separaron mediante filtrado, mediante filtrado al vacío, y se eliminó el disolvente. El residuo resultante, se purificó mediante cromatografía de columna (SiO₂, n-Hex/EA=1/2) para obtener el Compuesto 268 (108,4 mg, 78,3%), en forma de un aceite incoloro.

¹H NMR (CDCl₃) δ 7,788 (dd, J = 8,66, 2,26 Hz, 1H), 7,651 (m, 2H), 7,465 (d, J = 1,32 Hz, 1H), 7,324 (dd, J = 8,41, 1,91 Hz, 1H), 7,052 (d, J = 8,69 Hz, 1H), 6,873 (d, J = 8,42 Hz, 1H), 6,584 (d, J = 3,26 Hz, 1H), 6,486 (dd, J = 3,29, 1,84 Hz, 1H), 6,140-6,084 (m, 1H), 5,464 (dd, J = 17,3, 1,37 Hz, 1H), 5,360 (dd, J = 10,4, 1,13 Hz, 1H), 4,716 (d, J = 5,38 Hz, 2H), 3,976 (s, 3H), 3,817 (s, 3H). MS (ESI) m/z 365 (M⁺ + H).

Compuesto 269

Síntesis de la alil-4-hidroxi-5-metoxifenil)(5-(furan-2-il)-2-metoxifenil)metanona

Se procedió a diluir el Compuesto 268 [(4-(aliloxi)-3-metoxifenil)(5-(furan-2-il)-2-metoxifenil)metanona] (108 mg, 0,3 mmol) en *p*-xileno (5 ml) y, la solución, se agitó en un reactor de alta temperatura, presurizado, a una temperatura de 140°C, durante un transcurso de tiempo de 12 horas. Después de haberse completado la reacción, la mezcla de reacción, se enfrió a la temperatura ambiente, y el disolvente, se eliminó mediante evaporación al vacío. El residuo resultante, se purificó mediante cromatografía de columna (SiO₂, n-Hex/EA=3/1→2/1), para obtener el Compuesto 269 (61,4 mg, 56,9%), en forma de un aceite de color amarillo.

¹H NMR (CDCl₃) δ 7,753 (dd, J = 8,64, 1,87 Hz, 1H), 7,614 (d, J = 1,80 Hz, 1H), 7,425 (m, 2H), 7,194 (m, 1H), 7,009 (d, J = 8,66 Hz, 1H), 6,540 (d, J = 3,20 Hz, 1H), 6,449 (d, J = 1,56 Hz, 1H), 6,222 (s, 1H), 5,971-5,904 (m, 1H), 5,033-4,994 (m, 2H), 3,928 (s, 3H), 3,766 (s, 3H), 3,372 (d, J = 6,29 Hz, 2H). MS (ESI) m/z 365 (M⁺ + H).

Compuesto 271

Síntesis de la N-(5-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-2-(3,4,5-trimetoxibenzoil) fenil)acetamida

De la forma que se muestra en la Reacción 1, se procedió, en primer lugar, a añadir magnesio, al 1-bromo-3,4,5-trimetoxibenceno, como material de partida. A continuación, se procedió a añadir, el derivado de Compuesto (VII), a esta reacción, para obtener un compuesto [N-(5-fluoro-2-(3,4,5-trimetoxibenzoil)fenil)acetamida]. El compuesto de esta forma obtenido [N-(5-fluoro-2-(3,4,5-trimetoxibenzoil)fenil)acetamida] (36,2mg, 0,1 mmol), se disolvió en DMF (2 ml), y a esta solución, se le añadió 1,2,4-triazol-Na (28,5 mg), a la temperatura ambiente. La mezcla, se calentó mediante agitación, durante un transcurso de tiempo de 2 horas. Después de haberse completado la reacción, la mezcla de reacción, se enfrió a la temperatura ambiente, y se diluyó con una solución de EtOAc. La capa orgánica, se lavó con agua, y salmuera. La capa orgánica extraída, se secó sobre MgSO₄ anhidro, y la sustancia sólida, se separó mediante filtrado. El disolvente restante, se eliminó mediante evaporación al vacío. El residuo resultante, se purificó mediante cromatografía de columna (SiO₂, n-Hex/EA=2/1→1/1) para obtener el Compuesto 271 (25,6 mg, 65%).

¹H NMR (CDCl₃) δ 10,812 (s, 1H), 9,077 (s, 1H), 8,788 (s, 1H), 8,144 (s, 1H), 7,767 (d, J = 8,36 Hz, 1H), 7,564 (d, J = 8,52 Hz, 1H), 6,956 (s, 2H), 3,954 (s, 3H), 3,879 (s, 6H), 2,264 (s, 3H). MS (ESI) m/z 397 (M⁺ + H).

Compuesto 272

Síntesis de la (2-amino-4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)(3,4,5-trimetoxifenil)metanona

De la misma forma que en la síntesis del Compuesto 278, se sintetizó el Compuesto 272.

¹H NMR (CDCl₃) δ 8,786 (s, 1H), 8,145 (s, 1H), 7,648 (d, J = 8,62 Hz, 1H), 7,187 (d, J = 2,02 Hz, 1H), 6,949-6,901 (m, 3H), 3,928 (s, 3H), 3,879 (s, 6H). MS (ESI) m/z 355 (M⁺ + H).

Compuesto 273

Síntesis del éster tert.-butílico del ácido 2-(4-acetamido-3-(3,4,5-trimetoxibenzoil)fenil)-1H-pirrol-1-carboxílico

De la forma que se muestra en la Reacción 5, se hizo reaccionar el Compuesto 18 obtenido a partir del ácido 2-amino-5-yodobenzóico (Compuesto 17), como material de partida, con el Compuesto 11, para obtener la N-(4-yodo-2-(3,4,5-trimetoxibenzoil)fenil)acetamida (Compuesto 19). La N-(4-yodo-2-(3,4,5-trimetoxibenzoil)fenil)acetamida (Compuesto 19, 100 mg, 0,22 mmol) de esta forma obtenida, se disolvió en 1,2-dimetoxietano (12 ml), y a esta solución, se le añadió ácido 1-(tert.-butoxicarbonil)-1H-pirrol-2-il-borónico (51 mg, 0,24 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (9 mg, 0,01 mmol). A continuación, la mezcla, se agitó. A esta mezcla de reacción, se le añadió carbonato sódico (46 mg, 0,44 mmol) disuelto en agua (4 ml) y, la mezcla resultante, se sometió a reflujo, mediante agitación, durante un transcurso de tiempo de 24 horas. Después de haberse completado la reacción, se añadió agua (20 ml) a la mezcla de reacción, y la solución resultante, se extrajo con diclorometano (30 ml). La capa orgánica, se lavó con salmuera, y se secó sobre MgSO₄ anhidro. La sustancia sólida, se separó mediante filtrado, y el filtrado, se concentró, mediante la acción del vacío. El residuo resultante, se purificó mediante cromatografía de columna (SiO₂, n-Hex/EA=5/1→3/1,) para obtener el Compuesto 273 (68 mg, 63%).

¹H NMR (CDCl₃) δ 10,42 (s, NH, 1H), 8,56 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,58 (m, 2H), 7,29 (m, 1H), 7,00 (s, 2H), 6,19 (m, 1H), 6,13 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,88 (s, 6H), 2,22 (s, 3H), 1,41 (s, 9H).

Compuesto 274

Síntesis de la N-(4-(1H-pirrol-2-il)-2-(3,4,5-trimetoxibenzoil)fenil) acetamida

Se procedió a disolver el Compuesto 273 [éster tert.-butílico del ácido (2-(4-acetamido-3-(3,4,5-trimetoxibenzoil)fenil)-1H-pirrol-1-carboxílico] (68 mg, 0,14 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) y esta solución, se le añadió una solución de NaOMe (45 mg, 0,83 mmol) disuelta en metanol (2 ml). La mezcla de reacción, se agitó, durante un transcurso de tiempo de 12 horas a la temperatura ambiente. Después de haberse completado la reacción, se procedió a añadir agua (20 ml) a la mezcla de reacción, y la solución resultante, se extrajo con EtOAc (30 ml). La capa orgánica, se lavó con salmuera, y se secó sobre MgSO₄ anhidro. La sustancia sólida, se separó mediante filtrado, y el filtrado, se concentró, mediante la acción del vacío. El residuo resultante, se purificó mediante cromatografía de columna (SiO₂, n-Hex/EA=3/1→1/1) para obtener el Compuesto 274 (16 mg, 30%).

¹H NMR (CDCl₃) δ 10,33 (s, NH, 1H), 8,70 (brs, NH, 1H), 8,56 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,70 (m, 2H), 7,02 (s, 2H), 6,85 (s, 1H), 6,43 (s, 1H), 6,27 (s, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,86 (s, 6H), 2,22 (s, 3H). MS (ESI) m/z 395 (M⁺ + H).

Compuesto 275

Síntesis de la (3-alil-4,5-dimetoxifenil)((5-furan-2-il)-2-metoxifenil)metanona

Se procedió a disolver el Compuesto 269 [(3-alil-4-hidroxi-5-metoxifenil)(5-(furan-2-il)-2-metoxifenil)metanona] (24,5

mg, 0,07 mmol) y carbonato potásico (27,9 mg) en acetona (5 ml), y a esta solución, se le añadió yodometano (228,5 mg), a la temperatura ambiente. La mezcla se agitó, durante un transcurso de tiempo de 4 horas, a una temperatura de 80°C. Después de haberse completado la reacción, la mezcla de reacción, se enfrió a la temperatura ambiente, y los precipitados, se separaron mediante filtrado, mediante filtrado al vacío. El disolvente restante, se eliminó, y el residuo resultante, se purificó mediante cromatografía de columna (SiO₂, n-Hex/EA=2/1→1/1), para obtener el Compuesto 275 (26,3 mg, 99%) en forma de un aceite incoloro.

¹H NMR (CDCl₃) δ 7,763 (dd, J = 8,68, 2,24 Hz, 1H), 7,624 (d, J = 2,22 Hz, 1H), 7,450 -7,429 (m, 2H), 7,179 (d, J = 1,98 Hz, 1H), 7,013 (d, J = 8,70 Hz, 1H), 6,544 (d, J = 3,20 Hz, 1H), 6,449 (dd, J = 3,34, 1,92 Hz, 1H), 5,946-5,878 (m, 1H), 5,019-4,959 (m, 2H), 3,893 (s, 3H), 3,889 (s, 3H), 3,765 (s, 3H), 3,369 (d, J = 6,39 Hz, 2H). MS (ESI) m/z 379 (M⁺ + H).

Compuesto 276

Síntesis de (3-(2,3-dihidroxiopropil)-4,5-dimetoxifenil)(5-(furan-2-il)-2-metoxifenil)metanona

Se procedió a disolver el Compuesto 275 [(3-alil-4,5-dimetoxifenil)(5-(furan-2-il)-2-metoxifenil)metanona] (23,9 mg, 0,06 mmol) y N-óxido de N-metilmorfollina (14,8 mg) en acetona/agua(5 ml, v/v 4:1), y a esta solución, se le añadió OSO₄ (100 µl), a la temperatura ambiente. La mezcla se agitó, durante un transcurso de tiempo de 12 horas a la temperatura ambiente. Después de haberse completado la reacción, se procedió a añadir sulfito sódico a la mezcla de reacción, y la mezcla resultante, se agitó, durante un transcurso de tiempo de 1 hora a la temperatura ambiente. La mezcla, se diluyó con una solución de EtOAc, y la capa orgánica, se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica extraída, se secó sobre MgSO₄ anhidro, y la sustancia sólida, se separó mediante filtrado. El filtrado, se secó, mediante la acción del vacío, para eliminar el disolvente, y el residuo resultante, se purificó mediante cromatografía de columna (SiO₂, n-Hex/EA=1/2), para obtener el Compuesto 276 (31,9 mg, 99%), en forma de un sólido de color amarillo.

¹H NMR (CDCl₃) δ 7,773 (dd, J = 8,64, 2,20 Hz, 1H), 7,622 (d, J = 2,16 Hz, 1H), 7,498 (d, J = 1,72 Hz, 1H), 7,434 (m, 1H), 7,182 (d, J = 1,80 Hz, 1H), 7,025 (d, J = 8,72 Hz, 1H), 6,553 (d, J = 3,32 Hz, 1H), 6,453 (dd, J = 3,28, 1,80 Hz, 1H), 3,939 (s, 3H), 3,915 (s, 3H), 3,861-3,847 (m, 1H), 3,779 (s, 3H), 3,747 (m, 2H), 3,616-3,579 (m, 1H), 3,491-3,396 (m, 1H). MS (ESI) m/z 413 (M⁺ + H).

Compuesto 277

Síntesis de la N-(4-(tiazol-2-il)-2-(3,4,5-trimetoxibenzoil)fenil) acetamida

De la forma que se muestra en la Reacción 5, se procedió a disolver el Compuesto 19 [(N-(4-yodo-2-(3,4,5-trimetoxibenzoil)fenil)acetamida) (96,7 mg, 0,21 mol) en tetrahidrofurano (10 ml), y a esta solución, se le añadieron tetrakis(trifenilfosfina)-paladio (Pd(PPh₃)₄) (24,3 mg, 10 mol %) y 2-tiazol-ZnBr (552,3 µl), a la temperatura ambiente. La mezcla se agitó, durante un transcurso de tiempo de 12 horas, a una temperatura de 70°C. Después de haberse completado la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a la temperatura ambiente, y el disolvente, se eliminó mediante evaporación al vacío. A continuación, el residuo resultante, se purificó mediante cromatografía de columna (SiO₂, n-Hex/EA=2/1→1/2), para obtener el Compuesto 277(40 mg, 46,2%) en forma de un sólido de tonalidad gris.

MS (ESI) m/z 413 (M⁺ + H).

Compuesto 278

Síntesis de la (2-amino-5-(tiazol-2-il)fenil)(3,4,5-trimetoxifenil) metanona

Se procedió a disolver el Compuesto 277 [N-(4-(tiazol-2-il)-2-(3,4,5-trimetoxibenzoil)fenil)acetamida] (15,6 mg, 0,04 mmol) en metanol (3 ml) y, a esta solución, se le añadió NaOMe(10,2 mg), a la temperatura ambiente. La mezcla, se agitó, durante un transcurso de tiempo de 2 horas, a una temperatura de 100°C. Después de haberse completado la reacción, la mezcla de reacción, se enfrió a la temperatura ambiente, y el disolvente, se eliminó mediante evaporación al vacío. El residuo resultante, se purificó mediante cromatografía de columna (SiO₂, n-Hex/EA=1/1), para obtener el Compuesto 278 (10 mg, 95%) en forma de un sólido de color amarillo.

¹H NMR (acetona-d₆) δ 8,224 (d, J = 8,22 Hz, 1H), 7,919 (dd, J = 8,70, 2,16 Hz, 1H), 7,721 (d, J = 3,24 Hz, 1H), 7,422 (d, J = 3,29 Hz, 1H), 7,137 (brs, 2H), 7,035 (s, 2H), 7,016 (d, J = 8,72 Hz, 1H). MS (ESI) m/z 371 (M⁺ + H).

Compuesto 279

Síntesis de N-(4-(tiofen-2-il)-2-(3,4,5-trimetoxibenzoil)fenil) acetamida

De la misma forma que en la síntesis del Compuesto 277, se obtuvo el Compuesto 279 (63,4 mg, 67%).

¹H NMR (CDCl₃) δ 10,444 (s, 1H), 8,591 (d, J = 8,48 Hz, 1H), 7,823-7,789 (m, 2H), 7,256 (dd, J = 4,88, 0,76 Hz, 1H), 7,221 (dd, J = 3,52, 0,92 Hz, 1H), 7,066-7,039 (m, 3H), 3,970 (s, 3H), 3,879 (s, 6H), 2,225 (s, 3H). MS (ESI) m/z 412 (M⁺ + H).

5

Compuesto 281

Síntesis de la N-(4-(furan-2-il)-2-(3,4,5-trimetoxibenzoil)fenil)-N-metilacetamida

10 Se procedió a disolver el Compuesto 231 [N-(4-furan-2-il)-2-(3,4,5-trimetoxibenzoil)fenil]acetamida (100 mg, 0,25 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml), y la solución, se enfrió a una temperatura de 0°C. A continuación, a esta solución, se le añadieron hidruro sódico (60%, 30 mg, 0,76 mmol) y yodometano (90 mg, 0,63 mmol). La mezcla de reacción, se agitó a una temperatura de 0°C durante un transcurso de tiempo de 2 horas, y se procedió a añadir a ésta, lentamente, hielo-agua (5 ml), mediante procedimiento de goteo, con objeto de terminar la reacción. La mezcla de
15 reacción se extrajo con agua (10 ml), y EtOAc (20 ml). La capa orgánica, se lavó con salmuera, y se secó sobre MgSO₄ anhidro. La sustancia sólida, se separó mediante filtrado, y el filtrado se concentró, mediante la acción del vacío. El residuo resultante, se purificó mediante cromatografía de columna (SiO₂, n-Hex/EA=3/1→1/2), para obtener el Compuesto 281 (75 mg, 73%).

20 ¹H NMR (CDCl₃) δ 7,82 (dd, J = 8,25, 2,0 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 8,25 Hz, 1H), 7,05 (s, 2H), 6,71 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 6,48 (dd, J = 3,4, 1,7 Hz, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,80 (s, 6H), 3,06 (s, 3H), 1,86 (s, 3H). MS (ESI) m/z 410 (M⁺ + H).

Compuesto 282

25

Síntesis de la (5-(furan-2-il)-2-(metilamino)fenil)(3,4,5-trimetoxifenil)metanona

De la misma forma que en la síntesis del Compuesto 278, se obtuvo el Compuesto 282.

30 ¹H NMR (acetona-d₆) δ 8,38 (b, 1H), 7,92 (b, 1H), 7,80 (m, 1H), 7,49 (b, 1H), 6,97~6,92 (m, 3H), 6,54 (m, 1H), 6,45 (m, 1H), 3,86 ~3,84 (m, 9H), 3,02 (s, 3H). MS (ESI) m/z 368 (M⁺ + H).

Compuesto 283

Síntesis de la (2-amino-5-(tiofen-2-il)fenil)(3,4,5-trimetoxifenil) metanona

De la misma forma que en la síntesis del Compuesto 278, se obtuvo el Compuesto 283 (22 mg, 40,6%).

40 ¹H NMR (CDCl₃) δ 7,798 (d, J = 2,17 Hz, 1H), 7,579 (dd, J = 8,47, 2,14 Hz, 1H), 7,158 (dd, J = 3,61, 1,11 Hz, 1H), 7,086 (dd, J = 3,61, 1,11 Hz, 1H), 7,02~6,987 (m, 3H), 6,833 (d, J = 7,18 Hz, 1H), 3,950 (s, 3H), 3,887 (s, 6H). MS (ESI) m/z 370 (M⁺ + H).

Compuesto 284

Síntesis de la (2-amino-5-(oxazol-5-il)fenil)(3,4,5-trimetoxifenil) metanona

Se procedió a disolver N-(4-formil-2-(3,4,5-trimetoxibenzoil)fenil)acetamida (55,6 mg, 0,16 mmol), como material de partida, y carbonate sódico (66,3 mg), en metanol (5 ml), y a esta solución, se le añadió isocianato de tosilmetilo (93,7 mg), a la temperatura ambiente. La mezcla, se agitó, durante un transcurso de tiempo de 7 horas, a una
50 temperatura de 80°C. Después de haberse completado la reacción, la mezcla de reacción, se enfrió a la temperatura ambiente, y el disolvente, se eliminó mediante evaporación al vacío. El residuo resultante, se purificó mediante cromatografía de columna (SiO₂, n-Hex/EA= 1/1→1/2), para obtener el Compuesto 284 (15,3 mg, 26,9%) en forma de un sólido de color amarillo.

55 ¹H NMR (CDCl₃) δ 7,894 (s, 1H), 7,852 (d, J = 2,03 Hz, 1H), 7,592 (dd, J = 8,64, 2,06 Hz, 1H), 7,163 (s, 1H), 6,959 (s, 2H), 6,887 (d, J = 8,57 Hz, 1H), 3,974 (s, 3H), 3,877 (s, 6H). MS (ESI) m/z 355 (M⁺ + H).

Compuesto 285

Síntesis de la N-(2-(3-(hidroximetil)-4,5-dimetoxibenzoil)-4-(tiazol-2-il)fenil)acetamida

De la misma forma que en la síntesis del Compuesto 277, se obtuvo un compuesto, a partir del derivado del Compuesto 19, de la Reacción 5, mediante la introducción de 2-tiazol. Y, de la misma forma que en la síntesis del Compuesto 249, el grupo aldehído del compuesto de esta forma obtenido, se sometió a la reacción de reducción, para sintetizar el Compuesto 285.

65

MS (ESI) m/z 413 ($M^+ + H$).

Compuesto 286

5 Síntesis de la (2-amino-5-(tiazol-2-il)fenil)(3-(hidroximetil)-4,5-dimetoxifenil)metanona

De la misma forma que en la síntesis del Compuesto 278, se obtuvo el Compuesto 286.

10 1H NMR ($CDCl_3$) δ 8,52 (s, 1H), 7,95 (m, 2H), 7,50 (s, 1H), 7,38 (d, $J = 3,98$ Hz, 1H), 7,34 (d, $J = 2,02$ Hz, 1H), 6,88 (d, $J = 8,85$ Hz, 1H), 4,78 (s, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,92 (m, 5H), 1,26 (bs, 3H).

Compuesto 288

15 Síntesis de la N-(4-(piridin-2-il)-2-(3,4,5-trimetoxibenzoil)fenil) acetamida

De la misma forma que en la síntesis del Compuesto 277, se obtuvo el Compuesto 288 (500 mg, 93%).

20 1H NMR ($CDCl_3$) δ 10,59 (s, NH, 1H), 8,67 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 8,60 (d, $J = 4,5$ Hz, 1H), 8,35 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,16 (dd, $J = 8,7, 1,8$ Hz, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,64 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,21~7,18 (m, 1H), 7,04 (s, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,85 (s, 6H), 2,22 (s, 3H).

Compuesto 289

25 Síntesis de la (2-amino-5-(oxazol-2-il)fenil)(3,4,5-trimetoxifenil) metanona

Se procedió a disolver el Compuesto 296 [N-(4-(oxazol-2-il)-2-(3,4,5-trimetoxibenzoil)fenil)acetamida] (594 mg, 1,50 mmol) en metanol (30 ml) y, a esta solución, se le añadió NaOMe (810 mg), a la temperatura ambiente. La mezcla, se agitó, durante un transcurso de tiempo de 3 horas, a una temperatura de 80°. Después de haberse completado la reacción, el disolvente se eliminó mediante evaporación al vacío. El residuo resultante, se purificó mediante cromatografía de columna (SiO_2 , n-Hex/EA=3/1→1/5), para obtener el Compuesto 289 (450 mg, 84,7%), en forma de un sólido de color amarillo.

30 1H NMR (acetona- d_6) δ 8,233 (d, $J = 2,04$ Hz, 1H), 7,932 (dd, $J = 8,73, 2,05$ Hz, 1H), 7,859 (d, $J = 0,67$ Hz, 1H), 7,169 (brs, 2H), 7,153 (s, 1H), 7,031 (d, $J = 8,77$ Hz, 1H), 7,014 (s, 2H), 3,874 (s, 3H), 3,848 (s, 6H). MS (ESI) m/z 355 ($M^+ + H$).

Compuesto 290

40 Síntesis de la (5-(1H-imidazol-1-il)-2-nitrofenil)(3,4,5-trimetoxifenil) metanona

Al compuesto consistente en 1-bromo-3,4,5-trimetoxibenceno, como material de partida, se le añadió magnesio, de la forma que se muestra en la Reacción 1, y esta mezcla, se le añadió un benzaldehído sustituido, para obtener un derivado de la Fórmula IV. Se procedió a oxidar el derivado de la Fórmula IV de esta forma obtenido, para obtener la (5-cloro-2-nitrofenil)(3,4,5-trimetoxifenil)metanona. La (5-cloro-2-nitrofenil)(3,4,5-trimetoxifenil)metanona (59,2 mg, 0,17 mmol) de esta forma obtenida, se disolvió en DMF (3 ml), y esta solución, se le añadió imidazol·Na (22,7 mg), a la temperatura ambiente. La mezcla, se agitó, durante un transcurso de tiempo de 6 horas, a una temperatura de 130°C. Después de haberse completado la reacción, la mezcla de reacción, se enfrió a la temperatura ambiente, y ésta se diluyó una solución de EtOAc. La capa orgánica, se lavó con una solución de cloruro amónico, agua, y salmuera. La capa orgánica extraída, se secó sobre $MgSO_4$ anhidro, y la sustancia sólida, se separó mediante filtrado. A continuación, el filtrado se secó, bajo la acción del vacío, para eliminar el disolvente. El residuo resultante, se purificó mediante cromatografía de columna (SiO_2 , n-Hex/EA=1/2), para obtener el Compuesto 290 (17 mg, 26,4%), en forma de un sólido de color amarillo.

55 1H NMR ($CDCl_3$) δ 8,407 (d, $J = 8,86$ Hz, 1H), 8,357 (brs, 1H), 7,883 (dd, $J = 8,85, 2,46$ Hz, 1H), 7,636 (d, $J = 2,45$ Hz, 1H), 7,606 (brs, 1H), 7,274 (brs, 1H), 6,994 (s, 2H), 3,879 (s, 3H), 3,804 (s, 6H).

Compuesto 291

60 Síntesis de la (2-nitro-5-(1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)(3,4,5-trimetoxifenil)metanona

De la misma forma que en la síntesis del Compuesto 290, se obtuvo el Compuesto 291 (85 mg, 51%).

65 1H NMR ($CD_3OD+CDCl_3$) δ 9,28 (s, 1H), 8,44 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 8,25 (dd, $J = 9,0, 2,4$ Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,08 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,05 (s, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,81 (s, 6H). MS (ESI) m/z 385 ($M^+ + H$).

Compuesto 293Síntesis de la (2-amino-5-(piridin-2-il)fenil)(3,4,5-trimetoxifenil) metanona

5 De la misma forma que en la síntesis del Compuesto 289, se obtuvo el Compuesto 293 (260 mg, 58%).

¹H NMR (acetona-*d*₆) δ 8,53 (m, 1H), 8,44 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 8,08 (dd, *J* = 8,7, 2,1 Hz, 1H), 7,74~7,71 (m, 2H), 7,16 (m, 1H), 7,04 (s, 2H), 7,01 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 6,92 (b, NH₂, 2H), 3,88 (s, 6H), 3,84 (s, 3H). MS (ESI) *m/z* 365 (M⁺ + H).

Compuesto 294Síntesis de la N-(4-(2-aminotiazol-5-il)-2-(3,4,5-trimetoxibenzoil) fenil)acetamida

15 Se procedió a disolver la N-(4-(2-bromoacetil)-2-(3,4,5-trimetoxibenzoil)fenil)acetamida (10 mg, 22 mmol), obtenida a partir de Compuesto 19 de la Reacción 5, en 3 ml de etanol al 95%, y a esta solución, se le añadió tiourea (7,6 mg, 100 mmol). La mezcla, se hizo reaccionar durante un transcurso de tiempo de 2 horas, a la temperatura ambiente y, a continuación, durante un transcurso de tiempo de 24 horas, mediante calentamiento. El disolvente, se eliminó mediante evaporación al vacío y, el residuo resultante, se purificó mediante cromatografía de columna (SiO₂, n-Hex/EA=1/1→1/2) para obtener el Compuesto 294 (9,7 mg, 100%).

¹H NMR (CDCl₃) δ 10,46 (s, 1H), 8,59 (d, *J* = 8,76 Hz, 1H), 8,01 (d, *J* = 2,04 Hz, 1H), 7,94 (dd, *J* = 8,76, 2,04 Hz, 1H), 7,02 (s, 2H), 6,62 (s, 1H), 5,74 (bs, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,87 (s, 6H), 2,22 (s, 3H).

Compuesto 295Síntesis de la N-(4-(2-metiltiazol-5-il)-2-(3,4,5-trimetoxibenzoil) fenil)acetamida

De la misma forma que en la síntesis del Compuesto 294, se obtuvo el Compuesto 295.

¹H NMR (CDCl₃) δ 10,45 (s, 1H), 8,69 (d, *J* = 8,64 Hz, 1H), 8,19 (d, *J* = 8,64 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,02 (s, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,87 (s, 6H), 2,98 (s, 3H), 3,96 (s, 3H), 2,23 (s, 3H).

Compuesto 296Síntesis de N-(4-(oxazol-2-il)-2-(3,4,5-trimetoxibenzoil)fenil) acetamida

Se procedió a disolver oxazol (1,07 g, 15,5 mmol), como material de partida, en tetrahidrofurano (20 ml), y la solución, se enfrió a una temperatura de -78°C. A continuación, se procedió a añadir, lentamente, *n*-butil-litio (5 ml), a la solución. La mezcla se agitó a una temperatura de -78°C, durante un transcurso de tiempo de 20 horas, y a esta mezcla, se le añadió cloruro de zinc (15,5 ml). A continuación, se procedió a elevar la temperatura de la mezcla resultante, a la temperatura ambiente. A la mezcla de reacción, se le añadieron Pd(PPh₃)₄ (330,5 mg) y el Compuesto 19 [(N-(4-yodo-2-(3,4,5-trimetoxibenzoil)fenil)acetamida) (1,3 g, 2,86 mmol) de la Reacción 5 y, la mezcla resultante, se agitó, durante un transcurso de tiempo de 12 horas, a una temperatura de 70°C. Después de haberse completado la reacción, la mezcla de reacción, se enfrió a la temperatura ambiente, y se diluyó con una solución de EtOAc. La capa orgánica, se lavó con una solución saturada de cloruro amónico, agua, y salmuera. La capa orgánica extraída, se secó sobre MgSO₄ anhidro, y la sustancia sólida, se separó mediante filtrado. El filtrado, se secó, bajo la acción del vacío, para eliminar el disolvente, y el residuo resultante, se purificó mediante cromatografía de columna (SiO₂, n-Hex/EA=1/1→1/5) para obtener el Compuesto 296 (650 mg, 57,7%), en forma de un sólido de color amarillo.

¹H NMR (CDCl₃) δ 10,61 (s, 1H), 8,738 (d, *J* = 8,40 Hz, 1H), 8,322 (d, *J* = 2,04 Hz, 1H), 8,235 (dd, *J* = 8,76, 2,00 Hz, 1H), 7,694 (s, 1H), 7,216 (s, 1H), 7,015 (s, 2H), 3,984 (s, 3H), 3,871 (s, 6H), 2,252 (s, 3H). MS (ESI) *m/z* 397 (M⁺ + H).

Compuesto 297Síntesis de la (2-amino-5-(2-aminotiazol-4-il)fenil)(3,4,5-trimetoxifenil)metanona

60 Se procedió a disolver el Compuesto 294 [N-(4-(2-aminotiazol-5-il)-2-(3,4,5-trimetoxibenzoil)fenil)acetamida] (8 mg, 19 mmol) en 3 ml ácido clorhídrico al 35%, y la solución, se calentó mediante agitación, durante un transcurso de tiempo de 3 horas. Después de haberse enfriado, la solución en reacción, se vertió en hielo-agua. La solución resultante, se neutralizó con hidróxido sódico 6 N, y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica, se secó sobre Na₂SO₃, y la sustancia sólida, se separó mediante filtrado. El filtrado, se evaporó, mediante la acción del vacío, para eliminar el disolvente, y el residuo resultante, se purificó mediante cromatografía de columna (SiO₂, n-

Hex/EA=1/1→1/2), para obtener el Compuesto 297 (5 mg, 65%).

¹H NMR (acetona-*d*6) δ 8,13 (d, *J* = 2,07 Hz, 1H), 7,77 (dd, *J* = 8,67, 2,07 Hz, 1H), 7,01 (s, 2H), 6,90 (d, *J* = 8,67 Hz, 1H), 6,79 (bs, 2H), 6,62 (s, 1H), 6,30 (bs, 2H), 3,88 (s, 6H), 3,84 (s, 3H).

Compuesto 298

Síntesis de la (2-amino-5-(2-metiltiazol-4-il)fenil)(3,4,5-trimetoxifenil)metanona

De la misma forma que en la síntesis del Compuesto 297, se obtuvo el Compuesto 298.

¹H NMR (acetona-*d*6) δ 8,27 (d, *J* = 2,09 Hz, 1H), 7,88 (dd, *J* = 8,62, 2,09 Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,04 (s, 2H), 6,96 (d, *J* = 8,62 Hz, 1H), 6,86 (bs, 2H), 3,88 (s, 6H), 3,84 (s, 3H), 2,65 (s, 3H).

Compuesto 300

Síntesis de N-(4-(tiofen-3-il)-2-(3,4,5-trimetoxibenzoil)fenil) acetamida

De la misma forma que en la síntesis del Compuesto 277, se obtuvo el Compuesto 300 (70 mg, 77%).

¹H NMR (acetona-*d*6) δ 10,03 (b, NH, 1H), 8,37 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,93 (dd, *J* = 8,6, 2,1 Hz, 1H), 7,90 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,74 (m, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,49 (m, 1H), 7,12 (s, 2H), 3,85 (s, 9H), 2,08 (s, 3H).

Compuesto 301

Síntesis de la (2-amino-5-(tiofen-3-il)fenil)(3,4,5-trimetoxifenil) metanona

De la misma forma que en la síntesis del Compuesto 289, se obtuvo el Compuesto 301.

¹H NMR (acetona-*d*6) δ 7,81 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,67 (dd, *J* = 8,5, 2,0 Hz, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,31 (m, 1H), 7,00 (s, 2H), 6,97 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,76 (b, NH₂, 2H), 3,86 (s, 6H), 3,81 (s, 3H). MS (ESI) *m/z* 370 (M⁺ + H).

Compuesto 302

Síntesis de la N-(4-(6-metoxipiridin-2-il)-2-(3,4,5-trimetoxibenzoil) fenil)acetamida

De la misma forma que en la síntesis del Compuesto 277, se obtuvo el Compuesto 302.

¹H NMR (CDCl₃) δ 10,641 (s, 1H), 8,664 (d, *J* = 8,76 Hz, 1H), 8,368 (d, *J* = 2,12 Hz, 1H), 8,211 (dd, *J* = 8,76, 2,16 Hz, 1H), 7,581 (m, 1H), 7,228 (d, *J* = 7,40 Hz, 1H), 7,040 (s, 2H), 6,646 (d, *J* = 8,20 Hz, 1H), 3,936 (s, 3H), 3,881 (s, 3H), 3,851 (s, 6H), 2,233 (s, 3H). MS (ESI) *m/z* 437 (M⁺ + H).

Compuesto 303

Síntesis de la (2-amino-5-(6-metoxipiridin-2-il)fenil)(3,4,5-trimetoxifenil)metanona

De la misma forma que en la síntesis del Compuesto 289, se obtuvo el Compuesto 303.

¹H NMR (CDCl₃) δ 8,434 (d, *J* = 2,16 Hz, 1H), 8,072 (dd, *J* = 8,72, 2,20 Hz, 1H), 7,629 (m, 1H), 7,283 (m, 1H), 7,019-6,985 (m, 4H), 6,559 (m, 1H), 3,858 (s, 6H), 3,830 (s, 3H), 3,825 (s, 3H). MS (ESI) *m/z* 395 (M⁺ + H).

Compuesto 306

Síntesis de (5-(furan-2-il)-2-fenoxifenil)(3,4,5-trimetoxifenil) metanona

Se procedió a disolver el Compuesto 240 [(5-(furan-2-il)-2-hidroxifenil)(3,4,5-trimetoxifenil)metanona] (31 mg, 0,08 mmol),

ácido bencenoborónico (21 mg, 0,17 mmol), Cu(OAc)₂ (16 mg, 0,08 mmol), trietilamina (44 mg, 0,44 mmol), y tamices moleculares de (4 Å 50 mg), en diclorometano (8 ml), y la mezcla, se agitó a la temperatura ambiente.

Después de haber procedido a terminar la reacción, mediante la adición de una solución acuosa de hidróxido sódico, se añadió agua (10 ml) a la mezcla de reacción y, la solución resultante, se extrajo con diclorometano (20 ml). La capa orgánica, se lavó con salmuera, y se secó sobre MgSO₄ anhidro. La sustancia sólida, se separó mediante filtrado, y el filtrado se concentró, mediante la acción del vacío. El residuo resultante, se purificó mediante cromatografía de columna (SiO₂, n-Hex/EA=6/1), para obtener el Compuesto 306 (6 mg, 17%).

¹H NMR (acetona-*d*₆) δ 7,87 (dd, *J* = 8,6, 2,2 Hz, 1H), 7,82 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,65 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 7,35~7,31 (m, 2H), 7,14 (s, 2H), 7,10 ~ 7,07 (m, 2H), 6,96 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 6,91 (d, *J* = 3,3 Hz, 1H), 6,57 (dd, *J* = 3,3, 1,7 Hz, 1H), 3,81 (s, 6H), 3,79 (s, 3H). MS (ESI) *m/z* 431 (*M*⁺ + H).

5 Compuesto 307

Síntesis de la N-(4-(tiazol-2-il)-2-(3,4,5-trimetoxibenzoil)fenil) propionamida

Se procedió a disolver el Compuesto 278 [(2-amino-5-(tiazol-2-il)fenil)(3,4,5-trimetoxifenil) metanona] (34,7 mg, 0,09 mmol) en diclorometano (3 ml), y a la solución, se le añadieron piridina (9,1 µl) y cloruro de propionilo (12,3 µl), a la temperatura ambiente. La mezcla, se agitó, durante un transcurso de tiempo de 12 horas a la temperatura ambiente. Después de haberse completado la reacción, el disolvente, se eliminó mediante evaporación al vacío. El residuo resultante, se purificó mediante cromatografía de columna (SiO₂, n-Hex/EA=1/1→1/2), para obtener el Compuesto 307 (28 mg, 70%), en forma de un sólido de tonalidad gris.

¹H NMR (acetona-*d*₆) δ 10,357 (s, 1H), 8,551 (d, *J* = 8,72 Hz, 1H), 8,285 (d, *J* = 2,20 Hz, 1H), 8,182 (dd, *J* = 8,72, 2,12 Hz, 1H), 7,852 (d, *J* = 3,24 Hz, 1H), 7,618 (d, *J* = 3,28 Hz, 1H), 7,141 (s, 2H), 3,864 (s, 9H), 2,422 (q, *J* = 7,48 Hz, 2H), 1,147 (t, *J* = 7,52 Hz, 3H). MS (ESI) *m/z* 427 (*M*⁺ + H).

20 Compuesto 308

Síntesis de la N-(4-(tiazol-2-il)-2-(3,4,5-trimetoxibenzoil)fenil) metanosulfonamida

De la misma forma que en la síntesis del Compuesto 307, se obtuvo el Compuesto 308 (6 mg, 18,3%).

¹H NMR (CDCl₃) 10,106 (s, 1H), 8,350 (d, *J* = 2,16 Hz, 1H), 8,149 (dd, *J* = 8,68, 2,12 Hz, 1H), 7,888 (d, *J* = 8,72 Hz, 1H), 7,836 (d, *J* = 3,20 Hz, 1H), 7,339 (d, *J* = 3,28 Hz, 1H), 7,039 (s, 2H), 3,980 (s, 3H), 3,884 (s, 6H), 3,148 (s, 3H). MS (ESI) *m/z* 449 (*M*⁺ + H).

30 Compuesto 309

Síntesis del éster metílico del ácido 4-(tiazol-2-il)-2-(3,4,5-trimetoxibenzoil)fenilcarboxílico

De la misma forma que en la síntesis del Compuesto 307, se obtuvo el Compuesto 309 (18 mg, 70%).

¹H NMR (CDCl₃) δ 10,063 (s, 1H), 8,509 (d, *J* = 8,80 Hz, 1H), 8,258 (d, *J* = 1,08 Hz, 1H), 8,137 (dd, 1H), 7,814 (d, 1H), 7,305 (d, 1H), 7,038 (s, 2H), 3,969 (s, 3H), 3,869 (s, 6H), 3,808 (s, 3H). MS (ESI) *m/z* 429 (*M*⁺ + H).

40 Compuesto 311

Síntesis de la N-(4-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-2-(3,4,5-trimetoxibenzoil)fenil)acetamida

De la misma forma que en la síntesis del Compuesto 296, se obtuvo el Compuesto 311 (12 mg, 18,7%) en forma de un sólido de tonalidad gris.

¹H NMR (CDCl₃) δ 10,508 (s, 1H), 8,687 (d, *J* = 8,68 Hz, 1H), 7,938 (d, *J* = 2,12 Hz, 1H), 7,804 (dd, *J* = 8,68, 2,12 Hz, 1H), 7,094 (s, 1H), 6,992 (s, 2H), 6,959 (s, 1H), 3,971 (s, 3H), 3,869 (s, 6H), 3,733 (s, 3H). MS (ESI) *m/z* 368 (*M*⁺ + H).

50 Compuesto 312

Síntesis de la (2-amino-5-(1-metil-1H-imidazol-2-il)fenil)(3,4,5-trimetoxifenil)metanona

De la misma forma que en la síntesis del Compuesto 289, se obtuvo el Compuesto 312 (6,2 mg, 56,4%) en forma de una aceite de color amarillo.

¹H NMR (CDCl₃) δ 7,713 (d, *J* = 2,07 Hz, 1H), 7,616 (dd, *J* = 8,48, 2,09 Hz, 1H), 7,047 (d, *J* = 1,14 Hz, 1H), 6,911 (s, 2H), 6,888 (d, *J* = 1,09 Hz, 1H), 6,833 (d, *J* = 8,57 Hz, 1H), 6,147 (brs, 2H), 3,942 (s, 3H), 3,862 (s, 6H), 3,625 (s, 3H). MS (ESI) *m/z* 410 (*M*⁺ + H).

60 Compuesto 313

Síntesis de la N-(4-(1H-pirazol-5-il)-2-(3,4,5-trimetoxibenzoil)fenil) acetamida

Se procedió a disolver la (Z)-N-(4-(1-hidroxi-3-oxoprop-1-enil)-2-(3,4,5-trimetoxibenzoil)fenil)acetamida (13 mg, 0,03

mmol), obtenida a partir del Compuesto 19 de la Reacción 5, en dos etapas, en 3 ml de etanol y, a esta solución, se le añadió hidrazina-H₂O (en una cantidad en exceso). La mezcla de reacción, se calentó, durante un transcurso de tiempo de 3 horas y, a continuación, ésta se concentró, bajo la acción del vacío. El residuo resultante, se extrajo con una solución saturada, acuosa, de bicarbonato sódico (2 ml) y EtOAc (10 ml). La capa orgánica, se lavó con salmuera, y se secó sobre MgSO₄ anhidro. La sustancia sólida, se separó mediante filtrado, y el filtrado, se secó, bajo la acción del vacío, para eliminar el disolvente. El residuo resultante, se purificó mediante cromatografía de columna (SiO₂, n-Hex/EA=3/1→1/10) para obtener el Compuesto 313 (5 mg, 42%) en forma de un sólido.

¹H NMR (acetona-*d*₆) δ 10,17 (s, NH, 1H), 8,42 (dd, *J* = 8,6, 3,6 Hz, 1H), 8,14 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 8,05 (dd, *J* = 8,6, 2,0 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,12 (s, 2H), 6,69 (s, 1H), 3,85 (s, 9H), 2,10 (s, 3H).

Compuesto 314

Síntesis de la 3-cloro-N-(4-(tiazol-2-il)-2-(3,4,5-trimetoxibenzoil) fenil)propanamida

Se procedió a disolver el Compuesto 278 [(2-amino-5-(tiazol-2-il)fenil)(3,4,5-trimetoxifenil)metanona] (5,2 mg, 13,5 mmol), en 2 ml de diclorometano y, a esta solución, se le añadieron cloruro de 3-cloro-propionilo (5 ml, 51 mmol) y piridina (5 ml, 62 mmol). La mezcla, se hizo reaccionar, durante un transcurso de tiempo de 3 horas, a la temperatura ambiente. Se extrajo una capa orgánica, mediante la utilización de EtOAc y agua, y la capa orgánica, se secó sobre Na₂SO₃. La sustancia sólida, se separó mediante filtrado, y el filtrado, se secó, mediante la acción del vacío, para eliminar el disolvente. El residuo resultante, se purificó mediante cromatografía de columna (SiO₂, n-Hex/EA=2/1→1/1), para obtener el Compuesto 314 (6,2 mg, 99%) en forma de un sólido.

¹H NMR (CDCl₃) δ 10,77 (s, 1H), 8,74 (d, 1H), 8,31 (d, 1H), 8,14 (dd, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,05 (s, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,90 (t, 2H), 3,88 (s, 6H), 2,92 (t, 2H).

Compuesto 315

Síntesis del éster isobutílico del ácido 4-(tiazol-2-il)-2-(3,4,5-trimetoxibenzoil)fenilcarboxílico

De la misma forma que en la síntesis del Compuesto 314, se obtuvo el Compuesto 315.

¹H NMR (CDCl₃) δ 8,55 (d, 1H, *J* = 8,8 Hz), 8,27 (d, 1H, *J* = 2,1 Hz), 8,19 (dd, 1H, *J* = 2,1 Hz, 8,8 Hz), 7,84 (d, 1H, *J* = 3,3 Hz), 7,33 (d, 1H, *J* = 3,3 Hz), 7,04 (s, 2H), 4,02-3,99 (m, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,87 (s, 6H), 2,04-1,96 (m, 1H), 1,00 (s, 3H), 0,99 (s, 3H). MS (ESI) *m/z* 471 (M⁺ + H).

Compuesto 316

Síntesis de la N-(4-(tiazol-2-il)-2-(3,4,5-trimetoxibenzoil)fenil) formamida

Se procedió a disolverse el Compuesto 278 [(2-amino-5-(tiazol-2-il)fenil)(3,4,5-trimetoxifenil) metanona] (20 mg, 0,054 mmol) en ácido fórmico (2 ml), y la solución, se sometió a reflujo, mediante agitación, durante un transcurso de tiempo de 20 horas. Después de haberse completado la reacción, la solución de la reacción, se enfrió a la temperatura ambiente, y se procedió a añadir agua a ésta. Se extrajo una capa orgánica, mediante la utilización de EtOAc y agua y, la capa orgánica, se secó sobre MgSO₄ anhidro. La sustancia sólida, se separó mediante filtrado y, el filtrado se secó, bajo la acción del vacío, para eliminar el disolvente. El residuo resultante, se purificó mediante Cromatografía de columna (SiO₂, n-Hex/EA=2/1→1/1), para obtener el Compuesto 316 (12,87 mg, 60%), en forma de un sólido de color amarillo.

¹H NMR (acetona-*d*₆) δ 8,62 (d, 1H, *J* = 8,6 Hz), 8,52 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,19 (dd, 1H, *J* = 2,1 Hz, 8,6 Hz), 7,85 (d, 1H, *J* = 3,2 Hz), 7,62 (d, 2H, *J* = 3,2 Hz), 7,16 (s, 2H), 3,86 (s, 9H). MS (ESI) *m/z* 399 (M⁺ + H).

Compuesto 317

Síntesis de la (5-(furan-2-il)-2-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)(3,4,5-trimetoxifenil)metanona

En primer lugar, se procedió a añadir magnesio al 1-bromo-3,4,5-trimetoxibenceno, como material de partida, de la forma que se muestra en la Reacción 1, y a esta mezcla, se le añadió un benzaldehído sustituido, para obtener el derivado de la fórmula IV. Se procedió a oxidar el derivado de la fórmula IV de esta forma obtenido, y se le añadió metilpiperazina, para obtener la (5-bromo-2-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)(3,4,5-trimetoxifenil)metanona. Se procedió a disolver la (5-bromo-2-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)(3,4,5-trimetoxifenil)metanona de esta forma obtenida (65 mg, 0,14 mmol), ácido furan-2-borónico (24 mg, 0,22 mmol), y Pd(dppf)Cl₂ (6 mg, 0,007 mmol), en 1,2-dimetoxietano (6 ml), y a esta solución, se le añadió, mediante procedimiento de goteo, carbonato sódico (31 mg, 0,29 mmol) disuelto en agua (2 ml). La mezcla, se sometió a reflujo, mediante agitación, durante un transcurso de tiempo de 12 horas. Después de haberse completado la reacción, la mezcla de reacción, se enfrió a la temperatura ambiente, y se diluyó

con una solución de EtOAc. La capa orgánica, se lavó con una solución acuosa, saturada, de cloruro amónico, agua, y salmuera. La capa orgánica extraída, se secó sobre MgSO_4 anhidro y, la sustancia sólida, se separó mediante filtrado. El filtrado, se evaporó, mediante la acción del vacío, para eliminar el disolvente. El residuo resultante, se purificó mediante cromatografía de columna (SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}=30/1$), para obtener el Compuesto 317 (14 mg, 23%) en forma de un aceite.

^1H NMR (CDCl_3) δ 7,74 (dd, $J = 8,5, 2,2$ Hz, 1H), 7,67 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,43 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 7,08 (m, 3H), 6,58 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H), 6,45 (dd, $J = 3,3, 1,7$ Hz, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,82 (s, 6H), 3,00 (m, 4H), 2,18 (m, 7H). MS (ESI) m/z 437 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

Compuesto 318

Síntesis de la (2-amino-5-(tiazol-2-il)fenil)(3,4,5-trimetoxifenil)metanona oxima

Se procedió a disolver el Compuesto 278 [(2-amino-5-(tiazol-2-il)fenil)(3,4,5-trimetoxifenil) metanona] (25 mg, 0,07 mmol) en 2 ml de piridina, y a esta solución, se le añadió hidroxilamina·HCl (9 mg, 0,13 mmol). La mezcla de reacción, se sometió a reflujo, durante un transcurso de tiempo de 24 horas. Después de haberse completado la reacción, la mezcla de reacción, se enfrió a la temperatura ambiente, y ésta se concentró, bajo la acción del vacío. El residuo resultante, se purificó mediante cromatografía de columna (SiO_2 , n-Hex/EA=3/1→1/1), para obtener el Compuesto 318 (12 mg, 44%).

^1H NMR (acetona- d_6) δ 10,20 (s, OH, 1H), 7,62 (dd, $J = 8,5, 2,1$ Hz, 1H), 7,57 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 7,45 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,26 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 6,82 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 6,69 (b, NH_2 , 2H), 6,58 (s, 2H), 3,77 (s, 6H), 3,76 (s, 3H). MS (ESI) m/z 386 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

Compuesto 320

Síntesis del éster hexílico del ácido 4-(tiazol-2-il)-2-(3,4,5-trimetoxibenzoil)fenilcarboxílico

De la misma forma que en la síntesis del Compuesto 314, se obtuvo el Compuesto 320.

^1H NMR (acetona- d_6) δ 10,0 (bs, 1H), 8,40 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz), 8,27 (d, 1H, $J = 2,1$ Hz), 8,15 (dd, 1H, $J = 2,1$ Hz, 8,8 Hz), 7,79 (d, 1H, $J = 3,3$ Hz), 7,56 (d, 2H, $J = 3,3$ Hz), 7,10 (s, 2H), 4,14-4,10 (m, 2H), 3,82 (s, 9H), 1,65-1,61 (m, 2H), 1,37-1,26 (m, 6H), 0,86-0,82 (m, 3H). MS (ESI) m/z 499 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

Compuesto 321

Síntesis de la 4-metoxi-N-(4-(tiazol-2-il)-2-(3,4,5-trimetoxibenzoil) fenil)bencenosulfonamida

Se procedió a disolver el Compuesto 278 [(2-amino-5-(tiazol-2-il)fenil)(3,4,5-trimetoxifenil)metanona] (10 mg, 0,027 mmol) y cloruro de 4-metoxibencenosulfonilo (8,34 mg, 0,040 mmol) en diclorometano, y a esta solución, se le añadió piridina (4,35 μl , 0,054 mmol). La mezcla, se sometió a reflujo, mediante agitación, durante un transcurso de tiempo de 3 días. Después de haberse completado la reacción, la mezcla de reacción, se diluyó con diclorometano, y se lavó con una solución saturada de bicarbonato sódico. La capa orgánica, se secó sobre MgSO_4 anhidro, y la sustancia sólida, se separó mediante filtrado. El filtrado, se concentró al vacío y, el residuo resultante, se purificó mediante cromatografía de columna (SiO_2 , n-Hex/EA=1/2), para obtener el Compuesto 321 (8,61 mg, 52,9%), en forma de un aceite de color amarillo.

^1H NMR (CDCl_3) δ 9,84 (s, 1H), 8,16 (bs, 2H), 7,88 (d, 2H, $J = 7,0$ Hz), 7,66 (d, 2H, $J = 8,9$ Hz), 7,26 (bs, 1H), 6,76 (s, 2H), 6,72 (d, 2H, $J = 8,9$ Hz), 3,96 (s, 3H), 3,82 (s, 6H), 3,70 (s, 3H). MS (ESI) m/z 541 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

Compuesto 322

Síntesis de la (5-(furan-2-il)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)(3,4,5-trimetoxifenil)metanona

De la misma forma que en la síntesis del Compuesto 347, se procedió a añadir triazol al Compuesto 327, el cual es un derivado del Compuesto 21, de la forma que se muestra en la Reacción 6, para obtener el Compuesto 322 (6,2 mg, 56,4%).

^1H NMR (acetona- d_6) δ 8,71 (s, 1H), 8,08 (dd, $J = 8,5, 2,0$ Hz, 1H), 7,94 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,84 (m, 2H), 7,73 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 7,12 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H), 7,00 (s, 2H), 6,63 (dd, $J = 3,3, 1,7$ Hz, 1H), 3,78 (s, 9H). MS (ESI) m/z 406 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

Compuesto 323

Síntesis de la (5-(furan-2-il)-2-(2-hidroxietilamino)fenil)(3,4,5-trimetoxifenil)metanona

Se procedió a añadir el Compuesto 327 [(2-fluoro-5-(furan-2-il)fenil)(3,4,5-trimetoxifenil) metanona] (43 mg, 0,12 mmol) en N,N-dimetilformamida (DMF) (2 ml), y a esta solución, se le añadieron carbonato potásico (83 mg, 0,60 mmol) y etanolamina (22 mg, 0,36 mmol). La mezcla, se sometió a reflujo, mediante agitación, durante un transcurso de tiempo de 3 horas. Después de haberse completado la reacción, la mezcla de reacción, se concentró, mediante la acción del vacío. A la mezcla de reacción concentrada, se le añadió agua (5 ml) y, la solución resultante, se extrajo con EtOAc (10 ml). La capa orgánica, se lavó con una solución acuosa 1N de ácido clorhídrico y salmuera, y ésta se secó sobre MgSO₄ anhidro. La sustancia sólida, se separó mediante filtrado, y el filtrado, se concentró, bajo la acción del vacío. El residuo resultante, se purificó mediante cromatografía de columna (SiO₂, n-Hex/EA=3/1→1/1), para obtener el Compuesto 323 (7 mg, 15%).

¹H NMR (acetona-d₆) δ 8,67 (b, NH, 1H), 7,93 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,76 (dd, J = 8,8, 2,1 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 6,98 (m, 3H), 6,54 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 6,45 (dd, J = 3,3, 1,7 Hz, 1H), 3,86~3,83 (m, 11H), 3,45 (m, 2H). MS (ESI) m/z 398 (M⁺ + H).

Compuesto 324Síntesis de la N-(4-(2-formamidotiazol-4-il)-2-(3,4,5-trimetoxibenzoil)fenil)acetamida

Se procedió a disolver el Compuesto 294 [N-(4-(2-aminotiazol-5-il)-2-(3,4,5-trimetoxibenzoil)fenil)acetamida] (14,8 mg, 34,6 mmol) 7 ml de tolueno y, a esta solución, se le añadió ácido fórmico (3 ml, 78 mmol). La mezcla, se calentó mediante agitación, durante un transcurso de tiempo de 24 horas. A la mezcla de reacción, se le añadió agua (5 ml) y, la solución resultante, se extrajo con EtOAc (10 ml). La capa orgánica, se secó sobre Na₂SO₃, y la sustancia sólida, se separó mediante filtrado. El filtrado, se evaporó, mediante la acción del vacío, para eliminar el disolvente. El residuo resultante, se purificó mediante cromatografía de columna (SiO₂, n-Hex/EA=2/1→1/1), para obtener el Compuesto 324 (11,6 mg, 74%).

¹H NMR (CDCl₃) δ 10,54 (s, 1H), 9,52 (bs, 1H), 8,64 (d, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,10 (d, 1H), 8,00 (dd, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,04 (s, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,87 (s, 6H), 2,24 (s, 3H).

Compuesto 326Síntesis de (2-amino-5-(tiazol-2-il)fenil)(4-hidroxi-3,5-dietoxifenil)metanona

Se procedió a añadir ácido clorhídrico 1N, al Compuesto 278 (2-amino-5-(tiazol-2-il)fenil)(3,4,5-trimetoxifenil)metanona, para obtener el Compuesto 326. MS (ESI) m/z 357 (M⁺ + H).

Compuesto 327Síntesis de la (2-fluoro-5-(furan-2-il)fenil)(3,4,5-trimetoxifenil) metanona

En primer lugar, se procedió a añadir magnesio al 1-bromo-3,4,5-trimetoxibenceno, como material de partida, de la forma que se muestra en la Reacción 5, y a esta mezcla, se le añadió benzaldehído que tiene un grupo sustituyente 2-fluoro, para obtener el derivado del Compuesto 20. Se procedió a oxidar el derivado del Compuesto 20 de esta forma obtenido, para obtener la (5-bromo-2-fluorofenil)(3,4,5-trimetoxifenil)metanona. La (5-bromo-2-fluorofenil)(3,4,5-trimetoxifenil)metanona (250 mg, 0,68 mmol), de esta forma obtenida, ácido furan-2-borónico (114 mg, 1,02 mmol), y Pd(dppf)Cl₂ (28 mg, 0,03 mmol), se disolvieron en 1,2-dimetoxietano (3 ml), y a esta solución, se le añadió carbonato sódico (143 mg, 1,35 mmol) disuelto en agua (1 ml). La mezcla de reacción, se hizo reaccionar mediante la utilización de un horno microondas (200°C, 500 s). Después de haberse completado la reacción, se procedió a añadir agua (10 ml) a la mezcla de reacción, y la solución resultante, se extrajo con EtOAc (20 ml). La capa orgánica, se lavó con salmuera, y se secó sobre MgSO₄ anhidro. La sustancia sólida, se separó mediante filtrado, y el filtrado, se concentró, mediante la acción del vacío. El residuo resultante, se purificó con una cromatografía de columna (SiO₂, n-Hex/EA=5/1→3/1), para obtener el Compuesto 327 (180 mg, 74%).

¹H NMR (CDCl₃) δ 7,82 (m, 2H), 7,47 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,20 (dd, J = 9,3 Hz, 1H), 7,13 (s, 2H), 6,65 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 6,57 (dd, J = 3,3, 1,7 Hz, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,86 (s, 6H). MS (ESI) m/z 357 (M⁺ + H).

Compuesto 328Síntesis de la (2-(metoxiamino)-5-(tiazol-2-il)fenil)(3,4,5-trimetoxifenil)metanona O-metil-oxima

Se procedió a disolver el Compuesto 327 [(2-fluoro-5-(furan-2-il)fenil)(3,4,5-trimetoxifenil) metanona] (24 mg, 0,07

mmol) en N,N-dimetilformamida (2 ml) y a esta solución, se le añadieron carbonato potásico (46 mg, 0,34 mmol) y metoxilamina-HCl (17 mg, 0,20 mmol). La mezcla, se sometió a reflujo, durante un transcurso de tiempo de 24 horas. Después de haberse completado la reacción, la mezcla de reacción, se concentró, mediante la acción del vacío, y a éstas, se le añadió agua (5 ml). La solución resultante, se extrajo con EtOAc (10 ml). La capa orgánica, se lavó con salmuera, y se secó sobre MgSO₄ anhidro. La sustancia sólida, se separó mediante filtrado y, el filtrado, se concentró, mediante la acción del vacío. El residuo resultante, se purificó, mediante cromatografía de columna (SiO₂, n-Hex/EA=7/1→3/1), para obtener el Compuesto 328 (3 mg, 11 %).

¹H NMR (acetona-d₆) δ 7,40 (dd, J = 8,7, 2,2 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,16 (s, 2H), 7,12 (b, NH, 1H), 7,11 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,70 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 6,50 (dd, J = 3,3, 1,7 Hz, 1H), 3,82 (s, 9H), 2,75 (s, 6H).

Compuesto 329

Síntesis de (5-(furan-2-il)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)(4-hidroxi-3,5-dimetoxifenil)metanona

De la misma forma que en la síntesis del Compuesto 322, se obtuvo el Compuesto 329.

¹H NMR (acetona-d₆) δ 8,65 (s, 1H), 8,06 (dd, J = 8,4,2,0 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,81 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,01 (s, 2H), 6,63 (dd, J = 3,3, 1,7 Hz, 1H), 3,78 (s, 6H). MS (ESI) m/z 392 (M⁺ + H).

Compuesto 330

Síntesis de la (2-(dimetoxiamino)-5-(furan-2-il)fenil)(3,4,5-trimetoxifenil)metanona

Se procedió a disolver el Compuesto 327 [(2-fluoro-5-(furan-2-il)fenil)(3,4,5-trimetoxifenil) metanona] (40 mg, 0,11 mmol) en DMF (4 ml) y, a esta solución, se le añadieron carbonato potásico (77 mg, 0,56 mmol) y dimetilamina (2,0 M, 170 µl, 0,34 mmol). La mezcla, se sometió a reflujo, durante un transcurso de tiempo de 24 horas. Después de haberse completado la reacción, la mezcla de reacción, se concentró, bajo la acción del vacío, y a esta mezcla, se le añadió agua (5 ml). La solución resultante, se extrajo con EtOAc (10 ml). La capa orgánica, se lavó con salmuera, y se secó sobre MgSO₄ anhidro. La sustancia sólida, se concentró, mediante la acción del vacío. El residuo resultante, se purificó mediante cromatografía de columna (SiO₂, n-Hex/EA=3/1), para obtener el Compuesto 330 (10 mg, 24%).

¹H NMR (CDCl₃) δ 7,68 (dd, J = 8,40, 2,14 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 2,14 Hz, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,16 (s, 2H), 7,11 (d, J = 9,36 Hz, 1H), 6,49 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 6,42 (dd, J = 3,2, 1,6 Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,84 (s, 6H), 2,79 (s, 6H). MS (ESI) m/z 382 (M⁺ + H).

Compuesto 331

Síntesis de (2-(difluorometoxi)-5-(furan-2-il)fenil)(3,4,5-trimetoxifenil)metanona

Se procedió a disolver la (5-(furan-2-il)-2-hidroxifenil)(3,4,5-trimetoxifenil)metanona (52,3 mg, 0,15 mmol), la cual sustituía a un grupo 2-fluoro del Compuesto 327 con un grupo hidroxilo, y carbonato de cesio (7,2 mg), en DMF (3 ml), y a esta solución, se le añadió 2-cloro-2,2-difluoroacetato de metilo (24 µl), a la temperatura ambiente. La mezcla se agitó, durante un transcurso de tiempo de 3 horas, a una temperatura de 130°C. Después de haberse completado la reacción, la mezcla de reacción, se enfrió a la temperatura ambiente, y ésta se diluyó con una solución de EtOAc. La capa orgánica, se lavó con una solución acuosa, saturada, de cloruro amónico, agua, y salmuera,. La capa orgánica extraída, se secó sobre MgSO₄ anhidro, y la sustancia sólida, se separó mediante filtrado. El filtrado, se evaporó, mediante la acción del vacío, para eliminar el disolvente. El residuo resultante, se purificó mediante cromatografía de columna (SiO₂, n-Hex/EA=3/1→1/1), para obtener el Compuesto 331 (174,1 mg, 42%) en forma de un sólido de color amarillo.

¹H NMR (CDCl₃) δ 7,739 (dd, J = 8,56, 1,94 Hz, 1H), 7,585 (d, J = 1,80 Hz, 1H), 7,432 (d, J = 1,40 Hz, 1H), 7,099 (d, J = 8,58 Hz, 1H), 6,625 (s, 2H), 6,573 (dd, J = 3,33, 0,49 Hz, 1H), 6,456 (dd, J = 3,35, 1,75 Hz, 1H), 3,932 (s, 3H), 3,796 (s, 6H), 2,943 (d, J = 2,71 Hz, 1H). MS (ESI) m/z 405 (M⁺ + H).

Compuesto 332

Síntesis de la (3-alil-5-(furan-2-il)-2-hidroxifenil)(3,4,5-trimetoxifenil)metanona

Se procedió a disolver la (5-(furan-2-il)-2-hidroxifenil)(3,4,5-trimetoxifenil)metanona (190,7 mg, 0,55 mmol), la cual sustituía a un grupo 2-fluoro del Compuesto 327 con un grupo hidroxilo, y carbonato potásico (228,9 mg), en DMF (3 ml) y, a esta solución, se le añadió bromuro de alilo (232,6 µl), a la temperatura ambiente. La mezcla se agitó,

durante un transcurso de tiempo de 1 hora, a una temperatura de 130°C. Después de haberse completado la reacción, la mezcla de reacción, se enfrió, a la temperatura ambiente, y se diluyó con una solución de EtOAc. La capa orgánica, se lavó con una solución acuosa, saturada, de cloruro amónico, agua, y salmuera. La capa orgánica extraída, se secó sobre MgSO₄ anhidro y, la sustancia sólida, se separó mediante filtrado. El filtrado, se evaporó mediante la acción del vacío, para eliminar el disolvente. El producto crudo, se disolvió en *p*-xileno (5 ml), y la solución de reacción, se agitó, durante un transcurso de tiempo de 5 horas, mediante una reacción a alta temperatura, y a alta presión, a una temperatura de 140°C. Después de haberse completado la reacción, la solución de reacción, se enfrió a la temperatura ambiente, y el disolvente, se eliminó mediante evaporación al vacío. El residuo resultante, se purificó mediante cromatografía de columna (SiO₂, n-Hex/EA=3/1→1/1), para obtener el Compuesto 332 (93,5 mg, 43,2%) en forma de un sólido de color amarillo.

¹H NMR (CDCl₃) δ 12,242 (s, 1H), 7,899 (d, *J* = 2,20 Hz, 1H), 7,688 (d, *J* = 1,92 Hz, 1H), 7,400 (d, *J* = 1,36 Hz, 1H), 7,007 (s, 2H), 6,482 (dd, *J* = 3,28, 0,6 Hz, 1H), 6,433 (dd, *J* = 3,36, 1,76 Hz, 1H), 6,109-6,024 (m, 1H), 5,027-5,131 (m, 2H), 3,972 (s, 3H), 3,899 (s, 6H), 3,525 (d, *J* = 6,60 Hz, 1H). MS (ESI) *m/z* 395 (M⁺ + H).

Compuesto 333

Síntesis de la (3-alil-2-(difluorometoxi)-5-(furan-2-il)fenil)(3,4,5-trimetoxifenil)metanona

Se procedió a disolver el Compuesto 332 [(3-alil-5-(furan-2-il)-2-hidroxifenil)(3,4,5-trimetoxifenil)metanona] (93 mg, 0,24 mmol) y carbonato de cesio (156,4 mg) en DMF (3 ml) y, a esta solución, se le añadió 2-cloro-2,2-difluoroacetato de metilo (38,4 µl), a la temperatura ambiente. La mezcla se agitó, durante un transcurso de tiempo de 3 horas, a una temperatura de 130°C. Después de haberse completado la reacción, la mezcla de reacción, se enfrió a la temperatura ambiente, y se diluyó con una solución de EtOAc. La capa orgánica, se lavó con una solución acuosa, saturada, de cloruro amónico, agua, y salmuera. La capa orgánica extraída, se secó sobre MgSO₄ anhidro, y la sustancia sólida, se separó mediante filtrado. El filtrado se evaporó, mediante la acción del vacío, para eliminar el disolvente. El residuo resultante, se purificó mediante cromatografía de columna (SiO₂, n-Hex/EA=1/1→1/3), para obtener el Compuesto 333 (92,6 mg, 86,8%), en forma de un sólido de color amarillo.

¹H NMR (CDCl₃) δ 7,563 (d, *J* = 1,81 Hz, 1H), 7,453 (d, *J* = 1,87 Hz, 1H), 7,421 (d, *J* = 2,12 Hz, 1H), 6,622 (s, 2H), 6,554 (d, *J* = 3,32 Hz, 1H), 6,443 (dd, *J* = 3,39, 1,81 Hz, 1H), 6,059-5,992 (m, 1H), 5,197-5,146 (m, 2H), 3,875 (s, 3H), 3,781 (s, 6H), 3,479 (dd, *J* = 6,26, 0,66 Hz, 2H), 3,125 (d, *J* = 2,30 Hz, 1H). MS (ESI) *m/z* 445 (M⁺ + H).

Compuesto 334

Síntesis del éster 2-metoximetílico del ácido 4-(tiazol-2-il)-2-(3,4,5-trimetoxibenzoil)fenilcarboxílico

De la misma forma que en la síntesis del Compuesto 314, se obtuvo el Compuesto 334.

¹H NMR (CDCl₃) δ 10,03 (s, 1H), 8,50 (d, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,12 (d, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,04 (s, 2H), 3,35 (m, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,87 (s, 6H), 3,65 (m, 2H), 3,41 (s, 3H).

Compuesto 335

Síntesis de la N-(4-(piridin-2-il)-2-(3,4,5-trimetoxibenzoil)fenil) metanosulfonamida

De la misma forma que en la síntesis del Compuesto 307, se obtuvo el Compuesto 335.

¹H NMR (CDCl₃) δ 10,09 (s, NH), 8,63 (d, *J* = 4,08 Hz, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,20 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,90 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,75 (t, 1H), 7,65 (d, *J* = 7,88 Hz, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,05 (s, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,87 (s, 6H), 3,13 (s, 3H). MS (ESI) *m/z* 443 (M⁺ + H).

Compuesto 336

Síntesis de la (5-(furan-2-il)-2-(1H-pirazol-1-il)fenil)(3,4,5-trimetoxifenil)metanona

De la misma forma que en la síntesis del Compuesto 323, se obtuvo el Compuesto 336.

¹H NMR (acetona-*d*₆) δ 8,04~8,00 (m, 2H), 7,86 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,77 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,37 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,06 (d, *J* = 3,28 Hz, 1H), 6,94 (s, 2H), 6,61 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 6,30 (dd, *J* = 2,4, 1,76 Hz, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,74 (s, 6H). MS (ESI) *m/z* 405 (M⁺ + H).

Compuesto 337

Síntesis de la (4,5'-diaminofenil-3-il)(3,4,5-trimetoxifenil)metanona

De la misma forma que en la síntesis del Compuesto 289, se obtuvo el Compuesto 337, a partir de Compuesto 338, mediante desprotección, de la forma que se muestra en la Reacción 5.

¹H NMR (CDCl₃) δ 7,71 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,55 (dd, J = 8,5, 2,1 Hz, 1H), 7,17 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 6,96 (s, 2H), 6,89 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,81 (m, 2H), 6,67 (dd, J = 7,8, 1,4 Hz, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,87 (s, 6H). MS (ESI) m/z 379 (M⁺ + H).

Compuesto 338

Síntesis de la N-(5'-amino-3-(3,4,5-trimetoxibenzoil)bifenil-4-il) acetamida

Se procedió a disolver el Compuesto 19 [N-(4-yodo-2-(3,4,5-trimetoxibenzoil)fenil)acetamida] (100 mg, 0,22 mmol) de la Reacción 5, ácido 3-aminofenilborónico (45 mg, 0,33 mmol), y Pd(dppf)Cl₂ (9 mg, 0,01 mmol), en 1,2-dimetoxietano (3 ml), y a esta solución, se le añadió carbonato sódico (46 mg, 0,44 mmol) disuelto en agua (1 ml). La mezcla de reacción, se hizo reaccionar, mediante la utilización de un horno de microondas (200°C, 500 s). Después de haberse completado la reacción, se procedió a añadir agua (10 ml) a la mezcla de reacción, y la solución resultante, se extrajo con EtOAc (20 ml). La capa orgánica, se lavó con salmuera, y se secó sobre MgSO₄ anhidro. La sustancia sólida, se separó mediante filtrado, y el filtrado, se concentró, mediante la acción del vacío. El residuo resultante, se purificó mediante cromatografía de columna (SiO₂, n-Hex/EA=3/1→1/1), para obtener el Compuesto 338 (34 mg, 37%).

¹H NMR (acetona-d₆) δ 10,10 (b, NH), 8,39 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,82~7,77 (m, 2H), 7,11 (m, 3H), 6,92 (m, 1H), 6,83 (d, 1H), 6,63 (dd, 1H), 4,75 (b, NH₂), 3,84 (s, 9H), 2,09 (s, 3H).

Compuesto 339

Síntesis de la N-(4-(pirimidin-5-il)-2-(3,4,5-trimetoxibenzoil)fenil) acetamida

De la misma forma que en la síntesis del Compuesto 338, se obtuvo el Compuesto 339.

¹H NMR (CDCl₃) δ 10,46 (s, NH), 9,20 (s, 1H), 8,89 (b, 2H), 8,76 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,79 (m, 2H), 6,99 (s, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,86 (s, 6H), 2,25 (s, 3H). MS (ESI) m/z 408 (M⁺ + H).

Compuesto 340

Síntesis de la (2-amino-5-(pirimidin-5-il)fenil)(3,4,5-trimetoxifenil) metanona

De la misma forma que en la síntesis del Compuesto 289, se obtuvo el Compuesto 340, a partir de Compuesto 339, mediante la desprotección, de la forma que se muestra en la Reacción 5.

¹H NMR (CDCl₃) δ 9,14 (s, 1H), 8,86 (b, 2H), 7,76 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,56 (dd, J = 8,5, 2,0 Hz, 1H), 6,93 (s, 2H), 6,91 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,87 (s, 6H). MS (ESI) m/z 366 (M⁺ + H).

Compuesto 341

Síntesis de la (5-(furan-2-il)-2-(3-hidroxipropilamino)fenil)(3,4,5-trimetoxifenil)metanona

De la misma forma que en la síntesis del Compuesto 323, se obtuvo el Compuesto 341.

¹H NMR (CDCl₃) δ 7,91 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,68 (dd, J = 8,8, 1,9 Hz, 1H), 7,35 (s, 1H), 6,93 (s, 2H), 6,86 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,39 (m, 1H), 6,35 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,86 (m, 8H), 3,43 (m, 2H), 1,98 (m, 2H). MS (ESI) m/z 412 (M⁺ + H).

Compuesto 342

Síntesis de la N-(4-(oxazol-2-il)-2-(3,4,5-trimetoxibenzoil)fenil) metanosulfonamida

Se procedió a disolver el Compuesto 289 [(2-amino-5-(oxazol-2-il)fenil)(3,4,5-trimetoxifenil) metanona] (~5 mg, 0,014 mmol) en diclorometano (1 ml), y a esta solución, se le añadieron piridina (en una cantidad en exceso) y cloruro de metanosulfonilo (en una cantidad excesiva), a la temperatura ambiente. La mezcla, se agitó, durante un transcurso de tiempo de 2 días, a la temperatura ambiente. Después de haberse completado de la reacción, la mezcla de reacción, se diluyó con una solución de EtOAc. La capa orgánica, se lavó con 1 M de clorhidrato, agua, y salmuera. La capa orgánica extraída, se secó sobre MgSO₄ anhidro, y la sustancia sólida, se separó mediante filtrado. El filtrado, se evaporó, mediante la acción del vacío, para eliminar el disolvente. El residuo resultante, se purificó mediante cromatografía de columna (SiO₂, n-Hex/EA=2/1→1/2), para obtener el Compuesto 342 (2,91 mg, 48,1%), en forma de un sólido de color blanco.

¹H NMR (CDCl₃) δ 10,175 (s, 1H), 8,393 (d, J = 2,04 Hz, 1H), 8,240 (dd, J = 8,72, 2,08 Hz, 1H), 7,9001 (d, J = 8,76 Hz, 1H), 7,704 (d, J = 0,76 Hz, 1H), 7,216 (d, J = 0,76 Hz, H), 7,012 (s, 2H), 3,978 (s, 3H), 3,877 (s, 6H), 3,164 (s, 3H). MS (ESI) m/z 433 (M⁺ + H).

Compuesto 346

Síntesis de la (5-(piridin-2-il)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)(3,4,5-trimetoxifenil)metanona

De la misma forma que en la síntesis del Compuesto 347, se obtuvo el Compuesto 346.

¹H NMR (CDCl₃) δ 8,73 (m, 1H), 8,70 (dd, J = 8,4, 1,9 Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,22 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,83 (m, 2H), 7,76 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,35 (m, 1H), 6,98 (s, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,80 (s, 6H). MS (ESI) m/z 417 (M⁺ + H).

Compuesto 347

Síntesis de la (5-(tiazol-2-il)-2-(1H-1,2,4-tiazol-1-il)fenil)(3,4,5-trimetoxifenil)metanona

En primer lugar, se procedió a añadir magnesio al 1-bromo-3,4,5-trimetoxibenceno, como material de partida, de la forma que se muestra en la Reacción 1, y se añadió un derivado del Compuesto V (cloruro de 2-fluoro-5-yodobenzoilo), para obtener el derivado del Compuesto I. El derivado del Compuesto I de esta forma obtenido, se sustituyó con tiazol-2-ZnBr, para obtener la (2-fluoro-5-(tiazol-2-il)fenil)(3,4,5-trimetoxifenil)metanona. La (2-fluoro-5-(tiazol-2-il)fenil)(3,4,5-trimetoxifenil)metanona de esta forma obtenida (30 mg, 0,08 mmol), se disolvió en N,N-dimetilformamida (3 ml), y a esta solución, se le añadió 1,2,4-triazol·Na (22 mg, 0,24 mmol). La mezcla, se calentó durante un transcurso de tiempo de 3 horas. Después de haberse completado la reacción, la mezcla de reacción, se concentró, mediante la acción del vacío. El residuo resultante, se purificó mediante cromatografía de columna (SiO₂, n-Hex/EA=1/1→1/2), para obtener el Compuesto 347 (16 mg, 47%), en forma de un sólido de color blanco.

¹H NMR (CDCl₃) δ 8,32 (s, 1H), 8,29 (dd, J = 8,3, 2,0 Hz, 1H), 8,16 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,93 (m, 2H), 7,74 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 3,27 Hz, 1H), 6,98 (s, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,80 (s, 6H). MS (ESI) m/z 423 (M⁺ + H).

Compuesto 348

Síntesis de la (2-(3-hidroxipropilamino)-5-(tiazol-2-il)fenil)(3,4,5-trimetoxifenil)metanona

Se procedió a disolver la (2-fluoro-5-(tiazol-2-il)fenil)(3,4,5-trimetoxifenil)metanona (37 mg, 0,10 mmol), la cual es un material de partida del Compuesto 347, en DMF (3 ml) y, a esta solución, se le añadieron carbonato potásico (68 mg, 0,50 mmol) y 3-amino-1-propanol (22 mg, 0,30 mmol). La mezcla, se calentó, durante un transcurso de tiempo de 3 horas. Después de haberse completado la reacción, la mezcla de reacción, se concentró, mediante la acción del vacío. A la mezcla de reacción concentrada, se le añadió una solución acuosa, saturada, de cloruro amónico (10 ml) y, la solución resultante, se extrajo con EtOAc (20 ml). La capa orgánica, se lavó con salmuera, y se secó sobre MgSO₄ anhidro. La sustancia sólida, se separó mediante filtrado, y el filtrado, se concentró, mediante la acción del vacío. El residuo resultante, se purificó, mediante cromatografía de columna (SiO₂, n-Hex/EA=2/1→1/2), para obtener el Compuesto 348 (20 mg, 47%), en forma de un sólido de color amarillo.

¹H NMR (CDCl₃) δ 8,75 (brs, NH), 8,21 (d, J = 2,17 Hz, 1H), 8,08 (m, 1H), 7,73 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 6,95 (s, 2H), 6,90 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,86 (m, 8H), 3,47 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 2,00 (m, 2H). MS (ESI) m/z 429 (M⁺ + H).

Compuesto 350

Síntesis de la N-(4-(piridin-4-il)-2-(3,4,5-trimetoxibenzoil)fenil)acetamida

De la misma forma que en la síntesis del Compuesto 338, se obtuvo el Compuesto 350, mediante la reacción de Suzuki.

¹H NMR (acetona-d₆) δ 10,17 (b, NH), 8,65 (b, 2H), 8,50 (dd, J = 8,6, 3,7 Hz, 1H), 8,04 (dd, J = 8,6, 2,2 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,69 (b, 2H), 7,13 (s, 2H), 3,85 (s, 9H), 2,12 (s, 3H). MS (ESI) m/z 407 (M⁺ + H).

Compuesto 352

Síntesis de la (2-amino-5-(piridin-4-il)fenil)(3,4,5-trimetoxifenil) metanona

De la misma forma que en la síntesis del Compuesto 289, se obtuvo el Compuesto 352 a partir de Compuesto 351,

mediante la desprotección, de la forma que se muestra en la Reacción 5.

¹H NMR (acetona-*d*6) δ 8,51 (dd, *J* = 4,6, 1,6 Hz, 2H), 7,95 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,78 (dd, *J* = 8,7, 2,3 Hz, 1H), 7,48 (dd, *J* = 4,6, 1,6 Hz, 2H), 7,06 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,01 (s, 2H), 6,97 (b, NH₂), 3,87 (s, 6H), 3,83 (s, 3H). MS (ESI) *m/z* 365 (M⁺ + H).

Compuesto 354

Síntesis de (5-(furan-2-il)-2-(1H-imidazol-1-il)fenil)(3,4,5-trimetoxifenil)metanona

De la misma forma que en la síntesis del Compuesto 330, se obtuvo el Compuesto 354.

¹H NMR (acetona-*d*6) δ 8,04 (dd, *J* = 8,3, 2,08 Hz, 1H), 7,90 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,63 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,09 (d, *J* = 3,36 Hz, 1H), 7,02 (s, 2H), 6,87 (d, 1H), 6,62 (dd, *J* = 3,36, 1,7 Hz, 1H), 3,78 (s, 9H). MS (ESI) *m/z* 405 (M⁺ + H).

Compuesto 357

Síntesis de la (2-fluoro-5-(isoxazol-5-il)fenil)(3,4,5-trimetoxifenil) metanona

Se procedió a sintetizar el Compuesto 357, a partir del derivado del Compuesto 21 [(2-fluoro-5-yodofenil)(3,4,5-trimetoxifenil)metanona] de la Reacción 6 mediante la reacción de dos etapas.

MS (ESI) *m/z* 358 (M⁺ + H).

Compuesto 359

Síntesis de la (5-(oxazol-2-il)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)(3,4,5-trimetoxifenil)metanona

De la misma forma que en la síntesis del Compuesto 347, se obtuvo el Compuesto 359.

¹H NMR (CDCl₃) δ 8,376-8,350 (m, 2H), 8,262 (d, *J* = 1,88 Hz, 1H), 7,965 (s, 1H), 7,788-7,759 (m, 2H), 7,310 (s, 1H), 6,982 (s, 2H), 3,908 (s, 3H), 3,808 (s, 6H). MS (ESI) *m/z* 407 (M⁺ + H).

Compuesto 360

Síntesis de la (2-(3-hidroxiopropilamino)-5-(oxazol-2-il)fenil)(3,4,5-trimetoxifenil)metanona

De la misma forma que en la síntesis del Compuesto 348, se obtuvo el Compuesto 360.

¹H NMR (CDCl₃) δ 8,292 (m, 1H), 8,134 (m, 1H), 7,641 (d, *J* = 1,45 Hz, 1H), 7,161 (s, 1H), 6,922-6,903 (m, 3H), 3,949 (s, 3H), 3,847-3,808 (m, 8H), 3,480 (t, *J* = 3,31 Hz, 2H), 2,002 (m, 2H). MS (ESI) *m/z* 413 (M⁺ + H).

Compuesto 363

Síntesis de la (2-(3-hidroxiopropilamino)-5-(1H-pirrol-2-il)fenil)(3,4,5-trimetoxifenil)metanona

De la misma forma que en la síntesis del Compuesto 348, se obtuvo el Compuesto 363.

¹H NMR (acetona-*d*6) δ 7,81 (d, 1H, *J*=2,2 Hz), 7,73 (dd, 1H, *J*=2,2 Hz, 8,8 Hz), 6,95 (s, 2H), 6,94 (d, 1H, *J*=7,2 Hz), 6,70 (d, 1H, *J*=2,6 Hz), 6,25 (d, 1H, *J*=5,7 Hz), 6,07 (dd, 1H, *J*=2,6 Hz, 5,7 Hz), 3,85 (s, 3H), 3,82 (s, 6H), 3,76-3,71 (m, 2H), 3,46-3,41 (m, 2H), 1,96-1,88 (m, 2H). MS (ESI) *m/z* 411 (M⁺ + H).

Compuesto 364

Síntesis de la (3-(2,3-dihidroxiopropil)-5-(furan-2-il)-2-metoxifenil) (3,4,5-trimetoxifenil)metanona

Se procedió a tratar la (3-alil-5-(furan-2-il)-2-metoxifenil)(3,4,5-trimetoxifenil) metanona, la cual sustituía a un grupo hidroxilo del Compuesto 332 con un grupo metilo, de la misma forma que en la síntesis del Compuesto 276, para obtener el Compuesto 364.

MS (ESI) *m/z* 443 (M⁺ + H).

Compuesto 365

Síntesis de la (2-(pirimidin-5-il)-5-(tiazol-2-il)fenil)(3,4,5-trimetoxifenil)metanona

De la misma forma que en la síntesis del Compuesto 383, se procedió a sintetizar el Compuesto 365, mediante la reacción de Suzuki.

- 5 ^1H NMR (CDCl_3) δ 9,141 (brs, 1H), 8,742 (brs, 2H), 8,269 (dd, J = 8,05, 1,78 Hz, 1H), 8,192 (d, J = 1,79 Hz, 1H), 7,936 (d, J = 3,26 Hz, 1H), 7,584 (d, J = 8,04 Hz, 1H), 7,440 (d, J = 3,26 Hz, 1H), 7,010 (s, 2H), 3,909 (s, 3H), 3,802 (s, 6H).
MS (ESI) m/z 434 (M^+ + H).

10 Compuesto 366

Síntesis de la (5-(furan-2-il)-2-(pirazin-2-ilamino)fenil)(3,4,5-trimetoxifenil)metanona

- 15 Se procedió a disolver el Compuesto 327 [(2-fluoro-5-(furan-2-il)fenil)(3,4,5-trimetoxifenil) metanona] (40 mg, 0,11 mmol) en N,N -dimetilformamida (3 ml) y, a esta solución, se le añadieron hidruro sódico (60%, 14 mg, 0,34 mmol) y 2-aminopirazina (32 mg, 0,34 mmol). La mezcla, se sometió a reflujo, durante un transcurso de tiempo de 4 horas. Después de haberse completado la reacción, la mezcla de reacción, se concentró, mediante la acción del vacío, y a ésta, se le añadió agua (5 ml). La solución resultante, se extrajo con EtOAc (10 ml). La capa orgánica, se lavó con salmuera, y se secó sobre MgSO_4 anhidro. La sustancia sólida, se separó mediante filtrado y, el filtrado, se
20 concentró, mediante la acción del vacío. El residuo resultante, se purificó mediante cromatografía de columna (SiO_2 , $n\text{-Hex/EA}$ =5/1 $\rightarrow$ 3/1), para obtener el Compuesto 366 (5 mg, 11%) en forma de un sólido.

- 25 ^1H NMR (acetona- d_6) δ 10,23 (b, NH), 8,63 (dd, J = 8,8, 3,7 Hz, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,04 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,93 (dd, J = 8,8, 2,1 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,12 (s, 2H), 6,80 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 6,53 (dd, J = 3,3, 1,7 Hz, 1H), 3,85 (s, 9H). MS (ESI) m/z 432 (M^+ + H).

Compuesto 367

Síntesis de la (5-(furan-2-il)-2-(piridin-2-ilamino)fenil)(3,4,5-trimetoxifenil)metanona

- 30 De la misma forma que en la síntesis del Compuesto 366, se obtuvo el Compuesto 367.
 ^1H NMR (acetona- d_6) δ 8,72 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 8,24 (d, 1H, J = 1,3 Hz), 8,00 (d, 1H, J = 2,2 Hz), 7,90 (dd, 1H, J = 2,2 Hz, 8,8 Hz), 7,67-7,65 (m, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,11 (s, 2H), 6,99 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 6,91-6,88 (m, 1H), 6,75 (d, 1H, J = 3,3 Hz), 6,52 (dd, 1H, J = 2,0 Hz, 3,3 Hz), 3,86 (s, 9H). MS (ESI) m/z 431 (M^+ + H).

Compuesto 368

Síntesis de la (2-(2-(1H-imidazol-4-il)etilamino)-5-(furan-2-il)fenil)(3,4,5-trimetoxifenil)metanona

- 40 De la misma forma que en la síntesis del Compuesto 323, se obtuvo el Compuesto 368.
 ^1H NMR (CDCl_3) δ 8,38 (bs, 1H), 7,89 (d, J = 4,40 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,67 (dd, J = 8,86, 4,40 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 1,38 Hz, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,91 (s, 2H), 6,85 (d, J = 8,86 Hz, 1H), 6,40 (dd, J = 3,22, 1,38 Hz, 1H), 6,35 (d, J = 3,22 Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,86 (s, 6H), 3,62 (t, J = 6,72 Hz, 2H), 3,05 (t, J = 6,72 Hz, 2H).

Compuesto 369

Síntesis de la (5-(furan-2-il)-2-(3-hidroxipirrolidin-1-il)fenil)(3,4,5-trimetoxifenil)metanona

- 50 De la misma forma que en la síntesis del Compuesto 330, se obtuvo el Compuesto 369.
 ^1H NMR (PDCl_3) δ 7,67 (dd, J = 8,80, 2,14 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 2,14 Hz, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,24 (s, 2H), 6,91 (d, J = 8,80 Hz, 1H), 6,42 (m, 2H), 4,50 (m, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,87 (s, 6H), 3,52 (m, 2H), 3,31 (m, 1H), 2,95 (d, J = 11,12 Hz, 1H), 2,09 (m, 1H), 2,01 (m, 2H).

Compuesto 370

Síntesis de la (S)-(5-(furan-2-il)-2-(2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il) fenil)(3,4,5-trimetoxifenil)metanona

- 60 De la misma forma que en la síntesis del Compuesto 330, se obtuvo el Compuesto 370.
 ^1H NMR (CDCl_3) δ 7,66 (dd, J = 8,7, 1,9 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,19 (s, 2H), 7,08 (m, 1H), 6,46 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 6,42 (dd, J = 3,2, 1,7 Hz, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,86 (m, 8H), 3,50 (m, 1H), 3,29 (m, 1H), 2,84 (m, 1H), 2,06 (m, 2H), 1,86 (m, 1H), 1,73 (m, 1H). MS (ESI) m/z 438 (M^+ + H).

Compuesto 371Síntesis de la (5-(furan-2-il)-2-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)fenil) (3,4,5-trimetoxifenil)metanona

De la misma forma que en la síntesis del Compuesto 330, se obtuvo el Compuesto 371.

^1H NMR (PDCl_3) δ 7,75 (dd, $J = 8,4, 2,1$ Hz, 1H), 7,67 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,44 (m, 1H), 7,07 (m, 3H), 6,58 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 6,45 (dd, $J = 3,3, 1,7$ Hz, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,82 (s, 6H), 3,64 (m, 3H), 3,03 (m, 4H), 2,49~2,36 (m, 6H). MS (ESI) m/z 467 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

Compuesto 372Síntesis de (2-(1,2-dihidroxietil)-5-(tiazol-2-il)fenil)(3,4,5-trimetoxifenil)metanona

Se procedió a disolver la (5-(tiazol-2-il)-2-vinilfenil)(3,4,5-trimetoxifenil)metanona (85 mg, 0,223 mmol), como material de partida, en acetona/agua (10 ml) y, a esta solución, se le añadieron NMMO (1,5 ml) y OsO_4 (1 ml), a la temperatura ambiente. La mezcla, se agitó, durante un transcurso de tiempo de 24 horas, a la temperatura ambiente. Después de haberse completado la reacción, se procedió a añadir sulfito sódico a la mezcla de reacción. La mezcla resultante, se agitó, durante un transcurso de tiempo de 1 hora, y se extrajo con EtOAc (10 ml). La capa orgánica, se lavó con salmuera, y se secó sobre MgSO_4 anhidro. La sustancia sólida, se separó mediante filtrado, y el filtrado, se concentró, bajo la acción del vacío. El residuo resultante, se purificó mediante cromatografía de columna (SiO_2 , n-Hex/ EA=5/1 $\rightarrow$ 3/1), para obtener el Compuesto 372 (67,7 mg, 73%), en forma de un sólido de color blanco.

^1H NMR (CD_3OD) δ 7,759 (d, $J = 2,24$ Hz, 1H), 7,486-7,470 (m, 2H), 7,118 (s, 2H), 6,692 (t, $J = 3,26$ Hz, 1H), 6,445 (dd, $J = 3,32, 1,73$ Hz, 1H), 3,889 (m, 1H), 3,808 (s, 3H), 3,761 (s, 6H), 3,577 (s, 3H), 3,498 (m, 2H), 2,938 (dd, $J = 13,7, 5,0$ Hz, 1H), 2,729 (dd, $J = 13,7, 8,14$ Hz, 1H).

Compuesto 373Síntesis del ácido 4-(tiazol-2-il)-2-(3,4,5-trimetoxibenzoil)benzóico

Se procedió a disolver el Compuesto 372 [(2-(1,2-dihidroxietil)-5-(tiazol-2-il)fenil)(3,4,5-trimetoxifenil)metanona] (44 mg, 0,1 mmol) se disolvió en acetona/agua (3 ml, 2/1), y a la solución, se le añadieron NaIO_4 (45,3 mg), permanganato potásico (1,6 mg), y bicarbonato sódico (0,42 mg), a la temperatura ambiente. La mezcla, se agitó, durante un transcurso de tiempo de 7 horas, a una temperatura de ambiente. Después de haberse completado la reacción, la mezcla de reacción, se extrajo con EtOAc (10 ml). La capa orgánica, se lavó con salmuera, y se secó sobre MgSO_4 anhidro. La sustancia sólida, se separó mediante filtrado, y el filtrado, se concentró, bajo la acción del vacío, para obtener el Compuesto 373 (21 mg, 52,6%) en forma de un aceite.

^1H NMR (CD_3OD) δ 8,149 (dd, $J = 8,25, 1,71$ Hz, 1H), 8,107 (d, $J = 8,18$ Hz, 1H), 7,953 (d, $J = 1,59$ Hz, 1H), 7,891 (d, $J = 3,13$ Hz, 1H), 7,668 (d, $J = 3,29$ Hz, 1H), 3,780 (s, 3H), 3,733 (s, 6H). MS (ESI) m/z 400 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

Compuesto 374Síntesis del éster metílico del ácido 4-(tiazol-2-il)-2-(3,4,5-trimetoxibenzoil)benzóico

Se procedió a disolver el Compuesto 373 [ácido 4-(tiazol-2-il)-2-(3,4,5-trimetoxibenzoil)benzóico] (18 mg, 0,045 mmol) y carbonato potásico (18,8 mg) en DMF (3 ml), y a esta solución, se le añadió yodometano (14 μl), a la temperatura ambiente. La mezcla, se calentó, durante un transcurso de tiempo de 2 horas. Después de haberse completado la reacción, la mezcla de reacción, se enfrió a la temperatura ambiente, y se diluyó con una solución de EtOAc. La capa orgánica, se lavó con una solución acuosa, saturada, de cloruro amónico, agua, y salmuera. La capa orgánica extraída, se secó sobre MgSO_4 anhidro, y la sustancia sólida, se separó mediante filtrado. El filtrado, se concentró, mediante la acción del vacío. El residuo resultante, se purificó mediante cromatografía de columna (SiO_2 , n-Hex/EA=2/ $\rightarrow$ 1/2), para obtener el Compuesto 374 (15,3 mg, 82%), en forma de un sólido de color blanco.

^1H NMR (CDCl_3) δ 8,179 (dd, $J = 8,14, 1,69$ Hz, 1H), 8,123 (d, $J = 8,16$ Hz, 1H), 7,991 (d, $J = 1,55$ Hz, 1H), 7,931 (d, $J = 3,15$ Hz, 1H), 7,446 (d, $J = 3,19$ Hz, 1H), 7,046 (s, 2H), 3,917 (s, 3H), 3,816 (s, 6H), 3,707 (s, 3H). MS (ESI) m/z 414 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

Compuesto 375Síntesis de la (2-(oxazol-5-il)-5-(tiazol-2-il)fenil)(3,4,5-trimetoxifenil)metanona

Se procedió a disolver un compuesto [4-(tiazol-2-il)-2-(3,4,5-trimetoxibenzoil)benzaldehído] (21,7 mg, 0,06 mmol),

obtenido mediante la oxidación del Compuesto 372 y carbonato potásico (23,2 mg), en metanol (5 ml) y a esta solución, se le añadió TosMIC (33,1 mg), a la temperatura ambiente. La mezcla, se sometió a reflujo, durante un transcurso de tiempo de 4 horas. Después de haberse completado la reacción, la mezcla de reacción, se enfrió a la temperatura ambiente, y se concentró, bajo la acción del vacío. El residuo resultante, se purificó mediante cromatografía de columna (SiO_2 , n-Hex/EA=2/1→1/1), para obtener el Compuesto 375 (11,3 mg, 47,9%), en forma de un sólido de color blanco.

^1H NMR (CDCl_3) δ 8,213 (dd, $J = 8,26, 1,65$ Hz, 1H), 7,998 (d, $J = 1,56$ Hz, 1H), 7,919 (d, $J = 3,13$ Hz, 1H), 7,870 (d, $J = 8,26$ Hz, 1H), 8,267 (s, 1H), 7,422 (d, $J = 3,12$ Hz, 1H), 7,211 (s, 1H), 7,073 (s, 2H), 3,916 (s, 3H), 3,801 (s, 6H). MS (ESI) m/z 423 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

Compuesto 376

Síntesis de la (2-(3-amino-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-(tiazol-2-il)fenil) (3,4,5-trimetoxifenil)metanona

De la misma forma que en la síntesis del Compuesto 366, se obtuvo el Compuesto 376 (9 mg, 15,4%).

^1H NMR (CDCl_3) δ 8,243 (dd, $J = 8,40, 2,04$ Hz, 1H), 8,117 (d, $J = 2,01$ Hz, 1H), 8,026 (s, 1H), 7,914 (d, $J = 3,27$ Hz, 1H), 7,720 (t, $J = 8,91$ Hz, 1H), 7,129 (s, 2H), 3,955 (s, 3H), 3,864 (s, 6H). MS (ESI) m/z 438 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

Compuesto 377

Síntesis de la (3-(1,3-dioxan-2-il)-4,5-dimetoxifenil)(5-(furan-2-il)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)metanona

De la misma forma que en la síntesis del Compuesto 347, se procedió a añadir triazol, a la (3-(1,3-Dioxan-2-il)-4,5-dimetoxifenil)(2-fluoro-5-(furan-2-il)fenil)metanona, preparada en concordancia con la Reacción 6, mediante la utilización del Compuesto 233, como material de partida, para obtener el Compuesto 377.

MS (ESI) m/z 462 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

Compuesto 378

Síntesis de la (5-(furan-2-il)-2-(1H-1,2,4,-triazol-1-il)fenil)(3-(hidroximetil)-4,5-dimetoxifenil)metanona

Se obtuvo un derivado aldehído desprotegido, a partir del Compuesto 377. A continuación, de la misma forma que en la síntesis del Compuesto 249, se obtuvo el Compuesto 378, mediante la reacción de reducción.

^1H NMR (CDCl_3) δ 8,36 (s, 1H), 7,94 (dd, 1H, $J = 2,0, 8,4$ Hz), 7,88 (s, 1H), 7,85 (d, 1H, $J = 2,0$ Hz), 7,62 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 7,53 (d, 1H, $J = 1,6$ Hz), 7,441 (d, 1H, $J = 2,0$ Hz), 7,17 (d, 2H, $J = 2,0$ Hz), 6,80 (d, 1H, $J = 3,3$ Hz), 6,53 (dd, 1H, $J = 1,7, 3,3$ Hz), 4,60 (s, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,89 (s, 3H). MS (ESI) m/z 406 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

Compuesto 379

Síntesis de la (5-(furan-2-il)-2-(1H-1,2,3,-triazol-1-il)fenil)(3,4,5-trimetoxifenil)metanona

Se procedió a disolver el Compuesto 327 [(2-fluoro-5-(furan-2-il)fenil)(3,4,5-trimetoxifenil)metanona] (70 mg, 0,20 mmol) y 1,2,3-triazol (34,2 μl , 0,59 mmol) en N,N-dimetilformamida (3 ml) y, a esta solución, se le añadió carbonato potásico (81,4 mg, 0,59 mmol). La mezcla se agitó, durante un transcurso de tiempo de 24 horas, a una temperatura de aproximadamente 120°C. Después de haberse completado la reacción, la mezcla de reacción, se diluyó con EtOAc, y se lavó con una solución acuosa, saturada, de cloruro amónico. La capa orgánica, se secó sobre MgSO_4 anhidro, y la substancia sólida, se separó mediante filtrado. El filtrado, se concentró, bajo la acción del vacío y, el residuo resultante, se purificó mediante cromatografía de columna (SiO_2 , n-Hex/EA=7/3), para obtener el Compuesto 379 (12,1 mg, 15,2 %), en forma de un sólido de color amarillo.

^1H NMR (CDCl_3) δ 7,97 (dd, 1H, $J = 2,0, 8,3$ Hz), 7,87 (d, 1H, $J = 2,0$ Hz), 7,78 (s, 1H), 7,69 (d, 1H, $J = 8,3$ Hz), 7,64 (s, 1H), 7,54 (d, 1H, $J = 1,5$ Hz), 6,97 (s, 1H), 6,81 (d, 1H, $J = 3,3$ Hz), 6,54 (dd, 1H, $J = 1,7, 3,3$ Hz), 3,89 (s, 3H), 3,80 (s, 3H). MS (ESI) m/z 406 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

Compuesto 380

Síntesis de la (2-(3-hidroxiopropilamino)-5-(piridin-2-il)fenil)(3,4,5-trimetoxifenil)metanona

De la misma forma que en la síntesis del Compuesto 348, se obtuvo el Compuesto 380.

^1H NMR (acetona- d_6) δ 8,53-8,50 (m, 2H), 8,20 (dd, 1H, $J = 2,2$ Hz, 8,9 Hz), 7,74-7,72 (m, 2H), 7,17-7,14 (m, 1H),

7,02-7,01 (m, 3H), 3,87 (s, 6H), 3,84 (s, 3H), 3,78-3,74 (m, 2H), 3,5₁₋₃,47 (m, 2H), 2,02-1,90 (m, 2H). MS (ESI) m/z 423 (M⁺ + H).

Compuesto 381

5

Síntesis de la (5-(piridin-2-il)-2-(1H-1,2,3,-triazol-1-il)fenil)(3,4,5-trimetoxifenil)metanona

De la misma forma que en la síntesis del Compuesto 379, se obtuvo el Compuesto 381.

10 ¹H NMR (acetona-*d*₆) δ 8,69-8,68 (m, 1H), 8,50 (dd, 1H, *J* = 2,1, 8,4 Hz), 8,40 (d, 1H, *J* = 2,1 Hz), 8,31 (s, 1H), 8,10 (d, 1H, *J* = 7,3 Hz), 7,90-7,80 (m, 2H), 7,65 (s, 1H), 7,40-7,39 (m, 1H), 6,98 (s, 2H), 3,74 (s, 9H). MS (ESI) m/z 417 (M⁺ + H).

Compuesto 382

Síntesis de la (5-(furan-2-il)-2-(4-hidroxibutilamino)fenil)(3,4,5-trimetoxifenil)metanona

De la misma forma que en la síntesis del Compuesto 323, se obtuvo el Compuesto 382.

20

¹H NMR (CDCl₃) δ 7,91 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,69 (dd, *J* = 8,8, 2,0 Hz, 1H), 7,35 (d, 1H), 6,94 (s, 2H), 6,84 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,40 (m, 1H), 6,36 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,87 (s, 6H), 3,73 (m, 1H), 3,34 (m, 1H), 1,87~1,73 (m, 4H). MS (ESI) m/z 426 (M⁺ + H).

Compuesto 383

Síntesis de la (5-(furan-2-il)-2-(piridin-3-il)fenil)(3,4,5-trimetoxifenil)metanona

30 Se obtuvo el ácido 4-(furan-2-il)-2-(3,4,5-trimetoxibenzoil)feniltrifluorometanosulfónico, a partir del Compuesto 327, procediendo a la sustitución con un grupo hidroxilo y, a continuación, procediendo a la sustitución con un grupo de ácido trifluorometanosulfónico. El ácido 4-(furan-2-il)-2-(3,4,5-trimetoxibenzoil)feniltrifluorometanosulfónico de esta forma obtenido (100 mg, 0,20 mmol), el ácido 3-piridinborónico (38 mg, 0,31 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (8 mg, 0,01 mmol), se disolvieron en 1,2-dimetoxietano (3 ml), y a esta solución, se le añadió carbonato sódico (44 mg, 0,41 mmol) disuelto en agua (1 ml). La mezcla, se hizo reaccionar mediante la utilización de un tubo sellado (a una temperatura de 150°C, durante un transcurso de tiempo de 1 hora). Después de haberse completado la reacción, se procedió a añadir agua (10 ml) a la mezcla de reacción, y la solución resultante, se extrajo con EtOAc (20 ml). La capa orgánica, se lavó con salmuera, y se secó sobre MgSO₄ anhidro. La sustancia sólida, se separó mediante filtrado, y el filtrado se concentró, mediante la acción del vacío. El residuo resultante, se purificó mediante cromatografía de columna (SiO₂, n-Hex/EA=3/1→1/2), para obtener el Compuesto 383 (19 mg, 23%).

40

¹H NMR (CDCl₃) δ 8,57 (m, 1H), 8,45 (m, 1H), 7,89 (dd, *J* = 8,0, 1,8 Hz, 1H), 7,83 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,19 (m, 1H), 6,97 (s, 2H), 6,76 (d, *J* = 3,3 Hz, 1H), 6,51 (dd, *J* = 3,3, 1,8 Hz, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,77 (s, 6H). MS (ESI) m/z 416 (M⁺ + H).

Compuesto 384

Síntesis de la (S)-(2-(3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)-5-(furan-2-il)fenil)(3,4,5-trimetoxifenil)metanona

De la misma forma que en la síntesis del Compuesto 330, se obtuvo el Compuesto 384.

50

¹H NMR (CDCl₃) δ 7,63 (dd, *J* = 8,8, 2,2 Hz, 1H), 7,56 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,35 (t, *J* = 1,1 Hz, 1H), 7,21 (s, 2H), 6,82 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,40 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,85 (s, 6H), 3,33 (m, 2H), 3,18 (t, *J* = 8,7 Hz, 1H), 3,11 (td, *J* = 8,7, 1,8 Hz, 1H), 2,80 (m, 1H), 2,25 (s, 6H), 2,07 (m, 1H), 1,82 (m, 1H). MS (ESI) m/z 451 (M⁺ + H).

55

Compuesto 385

Síntesis de la (R)-(2-(3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)-5-(furan-2-il)fenil)(3,4,5-trimetoxifenil)metanona

60

De la misma forma que en la síntesis del Compuesto 330, se obtuvo el Compuesto 385.

¹H NMR (CDCl₃) δ 7,65 (dd, *J* = 8,8, 2,2 Hz, 1H), 7,57 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,31 (t, *J* = 1,1 Hz, 1H), 7,21 (s, 2H), 6,84 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,41 (m, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,87 (s, 6H), 3,34 (m, 4H), 3,13 (td, *J* = 10,2, 1,9 Hz, 1H), 2,34 (s, 6H), 2,13 (m, 1H), 1,91 (m, 1H). MS (ESI) m/z 451 (M⁺ + H).

65

Compuesto 386Síntesis de la (S)-N-(1-(4-(furan-2-il)-2-(3,4,5-trimetoxibenzoil)fenil)pirrolidin-3-il)acetamida

De la misma forma que en la síntesis del Compuesto 330, se obtuvo el Compuesto 386.

¹H NMR (PDCI₃) δ 7,71 (dd, J = 8,7, 2,1 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,20 (s, 2H), 7,12 (m, 1H), 6,49 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 6,44 (dd, J = 3,3, 1,7 Hz, 1H), 4,63 (s, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,87 (s, 6H), 3,52 (m, 2H), 3,21 (m, 2H), 2,26 (m, 1H), 1,96 (s, 3H), 1,94 (m, 1H). MS (ESI) m/z 465 (M⁺ + H).

Compuesto 387Síntesis de la (R)-N-(1-(4-(furan-2-il)-2-(3,4,5-trimetoxibenzoil)fenil)pirrolidin-3-il)acetamida

De la misma forma que en la síntesis del Compuesto 330, se obtuvo el Compuesto 387.

¹H NMR (PDCI₃) δ 7,69 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,20 (s, 2H), 7,00 (m, 1H), 6,47 (s, 1H), 6,43 (t, J = 1,5 Hz, 1H), 4,60 (s, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,87 (s, 6H), 3,47 (m, 2H), 3,19 (m, 2H), 2,23 (m, 1H), 1,95 (s, 3H), 1,92 (m, 1H). MS (ESI) m/z 465 (M⁺ + H).

Compuesto 388Síntesis de (S)-(2-(3-aminopirrolidin-1-il)-5-(furan-2-il)fenil)(3,4,5-trimetoxifenil)metanona

Se procedió a disolver el Compuesto 386 [(S)-N-(1-(4-(furan-2-il)-2-(3,4,5-trimetoxibenzoil)fenil)pirrolidin-3-il)acetamida] (10 mg, 21 mmol) en metanol (3 ml) y, a esta solución, se le añadió hidróxido potásico 1N (1 ml). La mezcla, se calentó, mediante agitación, durante un transcurso de tiempo de 24 horas, y el disolvente, agua, se eliminó, mediante la acción del vacío. El residuo resultante, se purificó mediante cromatografía de columna (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH=8/1) para obtener el Compuesto 388 (5,3 mg, 60%).

¹H NMR (CDCl₃) δ 7,64 (dd, J = 8,8, 2,1 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,37 (t, J = 2,4 Hz, 1H), 7,23 (s, 2H), 6,82 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,42 (m, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,87 (s, 6H), 3,70 (m, 1H), 3,37 (m, 2H), 3,17 (m, 1H), 3,05 (m, 1H), 2,14 (m, 1H), 1,90 (m, 1H). MS (ESI) m/z 423 (M⁺ + H).

Compuesto 389Síntesis de la (R)-(2-(3-aminopirrolidin-1-il)-5-(furan-2-il)fenil)(3,4,5-trimetoxifenil)metanona

De la misma forma que en la síntesis del Compuesto 388, se obtuvo el Compuesto 389.

¹H NMR (CDCl₃) δ 7,63 (dd, J = 8,8, 2,1 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,37 (t, J = 2,1 Hz, 1H), 7,22 (s, 2H), 6,81 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,42 (m, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,86 (s, 6H), 3,73 (m, 1H), 3,38 (m, 2H), 3,14 (m, 2H), 2,16 (m, 1H), 1,95 (m, 1H). MS (ESI) m/z 423 (M⁺ + H).

Compuesto 390Síntesis de la (5-(furan-2-il)-2-morpholinofenil)(3,4,5-trimetoxifenil)metanona

De la misma forma que en la síntesis del Compuesto 330, se obtuvo el Compuesto 390.

¹H- NMR (CDCl₃) δ 7,77 (dd, J = 8,50, 2,21 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 2,21 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 1,50 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 8,50 Hz, 1H), 7,08 (s, 2H), 6,61 (d, J = 3,41 Hz, 2H), 6,47 (dd, J = 3,41, 1,50 Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,82 (s, 6H), 3,49 (m, 4H), 3,01 (m, 4H).

Compuesto 391Síntesis de la (5-(tiofen-2-il)-2-(1H-1,2,4,-triazol-1-il)fenil)(3,4,5-trimetoxifenil)metanona

De la misma forma que en la síntesis del Compuesto 347, se obtuvo el Compuesto 391.

¹H NMR (acetona-d₆) δ 8,70 (s, 1H), 8,04 (dd, J = 8,4, 2,2 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,82 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,67 (m, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,19 (m, 1H), 7,01 (s, 2H), 3,78 (s, 9H). MS (ESI) m/z 422 (M⁺ + H).

Compuesto 392Síntesis de la (2-(piridin-4-il)-5-(tiazol-2-fenil)(3,4,5-trimetoxifenil)metanona

- 5 De la misma forma que en la síntesis del Compuesto 383, se sintetizó el Compuesto 392, mediante la reacción de Suzuki.

¹H NMR (CDCl₃) δ 8,56 (m, 2H), 8,21 (m, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,90 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,41 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 7,26 (m, 2H), 6,97 (s, 2H), 3,88 (s, 6H), 3,77 (s, 3H). MS (ESI) m/z 433 (M⁺ + H).

Compuesto 393Síntesis de (4'-metoxi-4-(tiazol-2-il)bifenil-2-il)(3,4,5-trimetoxifenil)metanona

- 15 De la misma forma que en la síntesis del Compuesto 383, se sintetizó el Compuesto 393, mediante la reacción de Suzuki.

¹H NMR (CDCl₃) δ 8,16 (dd, J = 8,0, 1,8 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,23 (m, 2H), 6,96 (s, 2H), 6,78 (m, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,76 (s, 9H), 3,75 (s, 3H). MS (ESI) m/z 462 (M⁺ + H).

Compuesto 394Síntesis de la (2-(2-metoxipiridin-3-il)-5-(tiazol-2-il)fenil)(3,4,5-trimetoxifenil)metanona

- 25 De la misma forma que en la síntesis del Compuesto 383, se sintetizó el Compuesto 394, mediante la reacción de Suzuki.

¹H NMR (CDCl₃) δ 8,15 (dd, J = 8,0, 1,8 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,05 (m, 1H), 7,87 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,57 (dd, J = 7,2, 1,8 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 7,04 (s, 2H), 6,90 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,80 (s, 9H), 3,57 (s, 3H). MS (ESI) m/z 463 (M⁺ + H).

Compuesto 395Síntesis de la (5-(tiazol-2-il)-2-(tiofen-3-il)fenil)(3,4,5-trimetoxifenil)metanona

- 35 De la misma forma que en la síntesis del Compuesto 383, se sintetizó el Compuesto 395, mediante la reacción de Suzuki.

¹H NMR (CDCl₃) δ 8,14 (dd, J = 8,1, 1,8 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,20 (m, 2H), 7,06 (m, 1H), 6,98 (s, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,76 (s, 6H). MS (ESI) m/z 438 (M⁺ + H).

Compuesto 396Síntesis del éster metoximetílico del ácido 4-(tiazol-2-il)-2-(3,4,5-trimetoxibenzoil)benzóico

- 50 Se procedió a disolver el Compuesto 373 [ácido 4-(tiazol-2-il)-2-(3,4,5-trimetoxibenzoil)benzóico] (16 mg, 0,04 mmol) y carbonato potásico (27,6 mg), en N,N-dimetilformamida (3 ml) y, a esta solución, se le añadió cloruro de metoximetilo (15,2 µl), a la temperatura ambiente. La mezcla, se calentó, mediante agitación, durante un transcurso de tiempo de 30 minutos. Después de haberse completado la reacción, la mezcla de reacción, se enfrió a la temperatura ambiente, y se diluyó con una solución de EtOAc. La capa orgánica, se lavó con una solución acuosa, saturada, de cloruro amónico, agua, y salmuera. La capa orgánica extraída, se secó sobre MgSO₄ anhidro, y la sustancia sólida, se separó mediante filtrado. El filtrado se concentró, mediante la acción del vacío. El residuo resultante, se purificó mediante cromatografía de columna (SiO₂, n-Hex/EA=3/1→1/1), para obtener el Compuesto 396 (5,94 mg, 33,6%) en forma de aceite.

¹H NMR (CDCl₃) δ 8,204 (d, J = 0,86 Hz, 2H), 7,989 (t, J = 1,10 Hz, 1H), 7,948 (d, J = 3,27 Hz, 1H), 7,469 (d, J = 3,21 Hz, 1H), 5,290 (s, 2H), 3,915 (s, 3H), 3,817 (s, 6H), 3,623 (s, 3H). MS (ESI) m/z 444 (M⁺ + H).

Compuesto 397Síntesis del éster metílico del ácido 2-(4-(tiazol-2-il)-2-(3,4,5-trimetoxibenzoil)benzamido)acético

- 65 Se procedió a disolver el Compuesto 373 [ácido 4-(tiazol-2-il)-2-(3,4,5-trimetoxibenzoil)benzóico] (13 mg, 0,03 mmol), glicina metiléster (6,27 mg), y N,N-dimetilaminopiridina (4,4 mg), en diclorometano (3 ml) y, a esta solución,

se le añadió EDC (17,3 mg), a la temperatura ambiente. La mezcla se agitó, durante un transcurso de tiempo de 24 horas, a la temperatura ambiente. Después de haberse completado la reacción, la mezcla de reacción, se concentró, mediante la acción del vacío. El residuo resultante, se purificó mediante cromatografía de columna (SiO_2 , n-Hex/EA=1/3→1/5), para obtener el Compuesto 397 (2,33 mg, 16,5%) en forma de un aceite.

^1H NMR (CDCl_3) δ 8,047 (dd, $J = 7,89, 1,36$ Hz, 1H), 7,967 (t, $J = 0,66$ Hz, 1H), 7,913-7,882 (m, 2H), 7,684 (d, $J = 3,16$ Hz, 1H), 6,672 (s, 2H), 4,556 (d, $J = 17,7$ Hz, 1H), 3,836 (s, 3H), 3,810 (s, 6H), 3,772 (s, 3H), 3,703 (d, $J = 17,7$ Hz, 1H). MS (ESI) m/z 471 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

Compuesto 399

Síntesis de la (5-(furan-2-il)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)(3,4,5-trimetoxifenil)metanona

Se procedió a disolver el Compuesto 322 [(5-(furan-2-il)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)(3,4,5-trimetoxifenil)metanona] (50 mg, 0,12 mmol) en tolueno (3 ml) y, a esta solución, se le añadió un reactivo de Lawesson (100 mg, 0,25 mmol). La mezcla, se sometió a reflujo, durante un transcurso de tiempo de 2 horas. Después de haberse completado la reacción, la mezcla de reacción, se concentró, mediante la acción del vacío, y se extrajo con EtOAc (20 ml) y agua (10 ml). La capa orgánica, se lavó con salmuera, y se secó sobre MgSO_4 anhidro. La sustancia sólida, se separó mediante filtrado, y el filtrado, se concentró, mediante la acción del vacío. El residuo resultante, se purificó, mediante cromatografía de columna (SiO_2 , n-Hex/EA=2/1→1/1), para obtener el Compuesto 399 (15 mg, 30%).

^1H NMR (CDCl_3) δ 8,14 (s, 1H), 7,88 (dd, $J = 8,3, 2,0$ Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,83 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,58 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,52 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 7,04 (s, 2H), 6,79 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H), 6,52 (dd, $J = 3,3, 1,7$ Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,80 (s, 6H). MS (ESI) m/z 422 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

Compuesto 400

Síntesis de la (5-(1H-imidazol-2-il)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)(3,4,5-trimetoxifenil)metanona

De la misma forma que en la síntesis del Compuesto 347, se sintetizó el Compuesto 400.

MS (ESI) m/z 406 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

Compuesto 401

Síntesis de la (2-(1H-tetrazol-1-il)-5-(tiazol-2-il)fenil)(3,4,5-trimetoxifenil)metanona

Se procedió a disolver la (2-fluoro-5-(tiazol-2-il)fenil)(3,4,5-trimetoxifenil)metanona (100 mg, 0,27 mmol) como material de partida del Compuesto 347 y ortoformiato de trietilo (134,2 μl , 0,81 mmol), en acético ácido (5 ml) y, a esta solución, se le añadió NaN_3 (52,5 mg, 0,81 mmol). La mezcla, se agitó, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 3 horas. Después de haberse completado la reacción, la mezcla de reacción, se diluyó con EtOAc, y la solución resultante, se lavó con agua, y salmuera. La capa orgánica, se secó sobre MgSO_4 anhidro, y la sustancia sólida, se separó mediante filtrado. El filtrado, se concentró, bajo la acción del vacío. El residuo resultante, se purificó mediante cromatografía de columna (SiO_2 , n-Hex/EA=6/4→4/6), para obtener el Compuesto 401 (8,2 mg, 7,8 %), en forma de un sólido de color amarillo.

^1H NMR (CDCl_3) δ 8,88 (s, 1H), 8,33 (dd, $J=2,0$ Hz, 8,3 Hz, 1H), 8,23 (d, $J=2,0$ Hz, 1H), 7,96 (d, $J=3,2$ Hz, 1H), 7,76 (d, $J=8,3$ Hz, 1H), 7,49 (d, $J=3,2$ Hz, 1H), 6,99 (s, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,81 (s, 6H). MS (ESI) m/z 424 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

Compuesto 402

Síntesis de la (2-(3-aminofenoxi)-5-(tiofen-2-il)fenil)(3,4,5-trimetoxifenil)metanona

Se procedió a disolver la (2-fluoro-5-(tiofen-2-il)fenil)(3,4,5-trimetoxifenil)metanona (75 mg, 0,20 mmol) como material de partida del Compuesto 391, y 3-aminofenol (135 mg, 0,60 mmol), en DMF (2 ml), y a la solución, se le añadió hidruro sódico (26,4 mg, 0,60 mmol; 55% en parafina líquida). La mezcla, se agitó a una temperatura de 60°C, durante un transcurso de tiempo de 3 horas. Después de haberse completado la reacción, la mezcla de reacción, se diluyó con EtOAc, y la solución resultante, se lavó con una solución acuosa, saturada, de bicarbonato sódico. La capa orgánica, se secó sobre MgSO_4 anhidro y, la sustancia sólida, se separó mediante filtrado. El filtrado, se concentró, mediante la acción del vacío. El residuo resultante, se purificó mediante cromatografía de columna (SiO_2 , n-Hex/EA=7/3), para obtener el Compuesto 402 (57,2 mg, 61,6 %) en forma de un aceite. MS (ESI) m/z 462 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

Compuesto 403

Síntesis de la (2-(3-aminofenoxi)-5-(piridin-2-il)fenil)(3,4,5-trimetoxifenil)metanona

De la misma forma que en la síntesis del Compuesto 402, se obtuvo el Compuesto 403 (67,1 mg, 40 %), en forma de un aceite claro.

¹H NMR (acetona-*d*₆) δ 8,66-8,65 (m, 1H), 8,28-8,28 (m, 2H), 7,97 (d, *J*=7,1 Hz, 1H), 7,88-7,86 (m, 1H), 7,33-7,31 (m, 1H), 7,18 (s, 2H), 7,12 (d, *J*=8,5 Hz, 1H), 7,00 (t, *J*=8,0 Hz, 1H), 6,44-6,41 (m, 1H), 6,32-6,31 (m, 1H), 6,23-6,20 (m, 1H), 4,79 (bs, NH₂), 3,83 (s, 6H), 3,81 (s, 3H). MS (ESI) *m/z* 457 (M⁺ + H).

Compuesto 406Síntesis del 1-(4-(furan-2-il)-2-(1-(3,4,5-trimetoxifenil)vinil)fenil)-1-*H*-1,2,4-triazol

Se procedió a añadir bromuro de metilmagnesio, al Compuesto 322, para obtener el 1-(5-(furan-2-il)-2-(1-*H*-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-1-(3,4,5-trimetoxifenil)etanol. El 1-(5-(furan-2-il)-2-(1-*H*-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-1-(3,4,5-trimetoxifenil)etanol (25 mg, 0,06 mmol) de esta forma obtenido, se disolvió en acético ácido (3 ml). La solución, se sometió a reflujo, durante un transcurso de tiempo de 5 horas. La solución de la reacción, se concentró, mediante la acción del vacío. La solución de reacción concentrada, se extrajo, con una solución acuosa, saturada, de cloruro amónico (5 ml) y EtOAc (20 ml). La capa orgánica, se lavó con salmuera, y se secó sobre MgSO₄ anhidro. La sustancia sólida, se separó mediante filtrado, y el filtrado, se concentró, mediante la acción del vacío. El residuo resultante, se purificó, mediante cromatografía de columna (SiO₂, n-Hex/EA=1/1→1/2), para obtener el Compuesto 406 (8 mg, 33%) en forma de un aceite.

¹H NMR (acetona-*d*₆) δ 8,34 (s, 1H), 7,92 (dd, *J* = 8,3, 2,0 Hz, 1H), 7,84 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,72 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,62 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,07 (d, *J* = 3,4 Hz, 1H), 6,62 (dd, *J* = 3,4, 1,7 Hz, 1H), 6,47 (s, 2H), 5,80 (s, 1H), 5,42 (s, 1H), 3,70 (s, 6H), 3,68 (s, 3H). MS (ESI) *m/z* 404 (M⁺ + H).

Compuesto 408Síntesis de la 4-(tiazol-2-il)-2-(3,4,5-trimetoxibenzoil)benzamida

Se procedió a disolver el Compuesto 373 [ácido 4-(tiazol-2-il)-2-(3,4,5-trimetoxibenzoil)benzoico] (9,5 mg, 0,02 mmol) en tolueno (1 ml) y, a la solución, se le añadió cloruro de tionilo (5 gotas), a la temperatura ambiente. La mezcla, se agitó, durante un transcurso de tiempo de 2 horas, a una temperatura de 100°C. Después de haberse completado la reacción, la mezcla de reacción, se enfrió a la temperatura ambiente, y el disolvente, se eliminó, mediante evaporación al vacío. El residuo resultante, se disolvió en tetrahidrofurano (2 ml), la solución, se le añadió amoníaco-agua (1 ml), a la temperatura ambiente. La mezcla, se agitó, durante un transcurso de tiempo de 30 minutos. Después de haberse completado la reacción, la mezcla de reacción, se enfrió, a la temperatura ambiente, y el disolvente se eliminó mediante evaporación al vacío. El residuo resultante, se purificó mediante cromatografía de columna (SiO₂, n-Hex/EA=1/5→1/10), para obtener el Compuesto 408 (2,1 mg, 22,9%), en forma de un sólido de color blanco.

¹H NMR (CDCl₃) δ 8,099 (dd, *J* = 7,90, 1,49 Hz, 1H), 7,989 (d, *J* = 1,44 Hz, 1H), 7,902 (d, *J* = 3,27 Hz, 1H), 7,847 (d, *J* = 7,88 Hz, 1H), 7,672 (d, *J* = 3,28 Hz, 1H). MS (ESI) *m/z* 399 (M⁺ + H).

Compuesto 409Síntesis de la (5-(1-*H*-pirrol-2-il)-2-(1-*H*-1,2,4-triazol-1-il)fenil)(3,4,5-trimetoxifenil)metanona

De la misma forma que en la síntesis del Compuesto 457, se obtuvo el Compuesto 409 (27,1 mg, 32%) en forma de un sólido de color blanco, mediante la reacción de Suzuki.

¹H NMR (CDCl₃) δ 8,744 (brs, 1H), 8,283 (s, 1H), 7,916 (s, 1H), 7,758 (s, 1H), 7,758 (dd, *J* = 8,34, 1,99 Hz, 1H), 7,639-7,595 (m, 2H), 6,958-6,942 (m, 3H), 6,662 (m, 1H), 6,346 (m, 1H), 3,888 (s, 3H), 3,795 (s, 6H). MS (ESI) *m/z* 405 (M⁺ + H).

Compuesto 410Síntesis de la (5-(tiazol-2-il)-2-(1-*H*-1,2,4-triazol-1-il)piridin-3-il)(3,4,5-trimetoxifenil)metanona

De la misma forma que en la síntesis del Compuesto 347, se procedió a sustituir un grupo cloruro de la (2-cloro-5-(tiazol-2-il)piridin-3-il)(3,4,5-trimetoxifenil)metanona, como material de partida, mediante un grupo triazol, para obtener el Compuesto 410.

MS (ESI) *m/z* 424 (M⁺ + H).

Compuesto 411Síntesis de la (2-metoxi-5-(tiazol-2-il)piridin-3-il)(3,4,5-trimetoxifenil)metanona

5 Se procedió a disolver la (2-Cloro-5-(tiazol-2-il)piridin-3-il)(3,4,5-trimetoxifenil)metanona (39 mg, 0,1 mmol), como material de partida, en metanol (3 ml) y, a esta solución, se le añadió NaOMe (16,2 mg), a la temperatura ambiente. La mezcla, se agitó, durante un transcurso de tiempo de 3 horas, a una temperatura de 80°C. Después de haberse completado la reacción, la mezcla de reacción, se enfrió a la temperatura ambiente, y el disolvente, se eliminó mediante evaporación al vacío. El residuo resultante, se purificó mediante cromatografía de columna (SiO₂, n-Hex/EA=2/1→1/2), para obtener el Compuesto 411 (10 mg, 25,9%), en forma de un sólido.

¹H NMR (CDCl₃) δ 8,908 (d, J = 2,42 Hz, 1H), 8,254 (d, J = 2,44 Hz, 1H), 7,878 (d, J = 3,28 Hz, 1H), 7,366 (d, J = 3,28 Hz, 1H), 7,094 (s, 2H), 3,993 (s, 3H), 3,949 (s, 3H), 3,853 (s, 6H). MS (ESI) m/z 387 (M⁺ + H).

Compuesto 420Síntesis de la (2-(4-hidroxifenilamino)-5-(tiazol-2-il)piridin-3-il) (3,4,5-trimetoxifenil)metanona

20 Se procedió a disolver la (2-cloro-5-(tiazol-2-il)piridin-3-il)(3,4,5-trimetoxifenil)metanona (33,3 mg, 0,09 mmol), como material de partida, en 2-propanol (5 ml), y a esta solución, se le añadió 4-aminofenol (12,1 mg), a la temperatura ambiente. La mezcla, mezcla se agitó, durante un transcurso de tiempo de 3 horas, mediante la utilización de un reactor de alta temperatura y de alta presión, a una temperatura de 140°C. Después de haberse completado la reacción, la mezcla de reacción, se enfrió a la temperatura ambiente, y el disolvente, se eliminó mediante evaporación al vacío. El residuo resultante, se purificó mediante cromatografía de columna (SiO₂, n-Hex/EA=1/1→1/5), para obtener el Compuesto 420 (25,9 mg, 62%), en forma de un sólido de color rojo.

¹H NMR (CDCl₃) δ 10,684 (s, 1H), 8,924 (d, J = 2,24 Hz, 1H), 8,604 (d, J = 2,28 Hz, 1H), 7,802 (d, J = 3,28 Hz, 1H), 7,489 (d, J = 8,68 Hz, 1H), 7,287 (d, J = 3,28 Hz, 1H), 6,978 (s, 2H), 6,862 (d, J = 8,72 Hz, 1H), 3,975 (s, 3H), 3,907 (s, 6H). MS (ESI) m/z 464 (M⁺ + H).

Compuesto 421Síntesis de la (2-(3-hidroxipropilamino)-5-(tiazol-2-il)piridin-3-il) (3,4,5-trimetoxifenil)metanona

35 De la misma forma que en la síntesis del Compuesto 348, se obtuvo el Compuesto 421 (19,4 mg, 88,4 %), en forma de un sólido de color amarillo.

¹H NMR (CDCl₃) δ 8,84 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,62 (s, 1H), 7,78 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 6,92 (s, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,89 (s, 6H), 3,89 (m, 2H), 3,73 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 1,93 (m, 2H). MS (ESI) m/z 430 (M⁺ + H).

Compuesto 422Síntesis de la (2-(bencilamino)-5-(tiazol-2-il)piridin-3-il)(3,4,5-trimetoxifenil)metanona

45 De la misma forma que en la síntesis del Compuesto 348, se obtuvo el Compuesto 422 (106,6 mg, 81,3 %), en forma de un sólido de color amarillo.

¹H NMR (CDCl₃) δ 9,16 (s, 1H), 8,92 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,50 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,33 (m, 5H), 7,23 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 6,93 (s, 2H), 4,89 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,88 (s, 6H). MS (ESI) m/z 462 (M⁺ + H).

Compuesto 425Síntesis de la (5-(furan-2-il)-2-metoxifenil)(pentafluorofenil) metanona

55 En primer lugar, se procedió a añadir magnesio, al 1-bromo-pentafluorobenceno, como material de partida, de la forma que se muestra en la Reacción 1, ya esta mezcla, se le añadió un benzaldehído sustituido, para obtener el (5-(furan-2-il)-2-metoxifenil)(pentafluorofenil)metanol. El (5-(furan-2-il)-2-metoxifenil)(pentafluorofenil)metanol de esta forma obtenido (117 mg, 0,32 mmol), se disolvió en diclorometano (10 ml), y a esta solución, se le añadieron tamices moleculares de 4 Å (150 mg) y dicromato de piridinio (PDC) (179 mg, 0,47 mmol), de una forma secuencial, a una temperatura de 0°C. Se dejó que, la mezcla, reaccionara a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 24 horas. Después de haberse completado la reacción, los precipitados, se separaron mediante filtrado, mediante la utilización de Celite. El residuo resultante, se purificó mediante cromatografía de columna (SiO₂, n-Hex/EA=9/1), para obtener el Compuesto 425 (30 mg, 25%).

¹H NMR (acetona-*d*₆) δ 8,11 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 8,02 (dd, *J* = 8,7, 2,3 Hz, 1H), 7,64 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 7,28 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 6,87 (d, *J* = 3,3 Hz, 1H), 6,56 (dd, *J* = 3,3, 1,9 Hz, 1H), 3,80 (s, 3H). MS (ESI) *m/z* 369 (*M*⁺ + H).

5 Compuesto 426

Síntesis de la (2-amino-5-(tiazol-2-il)piridin-3-il)(3,4,5-trimetoxifenil)metanona

Se procedió a disolver la (2-cloro-5-(tiazol-2-il)piridin-3-il)(3,4,5-trimetoxifenil)metanona (65 mg, 0,16 mmol), como material de partida, en isopropilalcohol (3 ml), y a esta solución, le añadió amoníaco-agua (10 ml). La mezcla, se calentó, durante un transcurso de tiempo de 3 horas, en una bomba de acero. Después de haberse completado la reacción, la mezcla de reacción, se concentró, mediante la acción del vacío, y se extrajo con diclorometano (30 ml) y agua (10 ml). La capa orgánica, se lavó con salmuera, y se secó sobre MgSO₄ anhidro. La sustancia sólida, se separó mediante filtrado y, el filtrado, se concentró, mediante la acción del vacío. El residuo resultante, se purificó mediante cromatografía de columna (SiO₂, *n*-Hex/ EA=1/1), para obtener un compuesto sólido deseado, de color amarillo (24,0 mg, 38,84 %).

¹H NMR (CDCl₃) δ 8,85 (s, 1H), 8,48 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,79 (d, *J* = 3,3 Hz, 1H), 7,27 (d, *J* = 3,3 Hz, 1H), 6,94 (s, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,89 (s, 6H). MS (ESI) *m/z* 372 (*M*⁺ + H).

20 Compuesto 427

Síntesis de la N-(5-(tiazol-2-il)-3-(3,4,5-trimetoxibenzoi)piridin-2-il) acetamida

Se procedió a disolver el Compuesto 426 [(2-amino-5-(tiazol-2-il)piridin-3-il)(3,4,5-trimetoxifenil)metanona] (14,3 mg, 0,038 mmol), en diclorometano (3 ml) y, a esta solución, se le añadió piridina (3,1 µl, 0,038 mmol). A la mezcla, se le añadió cloruro de acetilo (2,7 µl, 0,038 mmol) y, la mezcla resultante, se agitó, durante un transcurso de tiempo de 5 minutos. Después de haberse completado la reacción, la mezcla de reacción, se concentró, mediante la acción del vacío, y se extrajo con diclorometano (20 ml) y agua (10 ml). La capa orgánica, se lavó con salmuera, y se secó sobre MgSO₄ anhidro. La sustancia sólida, se separó mediante filtrado, y el filtrado, se concentró, mediante la acción del vacío. El residuo resultante, se purificó mediante cromatografía de columna (SiO₂, *n*-Hex/EA=2/1), para obtener un compuesto sólido deseado de color amarillo (24,0 mg, 38,84 %).

¹H NMR (CDCl₃) δ 9,62 (s, 1H), 9,09 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,88 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 7,40 (s, *J* = 3,2 Hz, 1H), 7,09 (s, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,88 (s, 6H), 2,31 (s, 3H). MS (ESI) *m/z* 414 (*M*⁺ + H).

35 Compuesto 429

Síntesis de la (2-metoxi-5-(tiazol-2-il)fenil)(pentafluorofenil) metanona

De la misma forma que en la síntesis del Compuesto 425, se obtuvo el Compuesto 429.

¹H NMR (acetona-*d*₆) δ 8,35 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,24 (dd, *J* = 8,7, 2,4 Hz, 1H), 7,83 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 7,59 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 7,30 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 3,79 (s, 3H). MS (ESI) *m/z* 386 (*M*⁺ + H).

45 Compuesto 434

Síntesis de la (3-((dimetilamino)metil)-5-(furan-2-il)-2-hidroxifenil) (3,4,5-trimetoxifenil)metanona

De la misma forma que en la síntesis del Compuesto 457, se sintetizó el Compuesto 434, sometiendo a la (3-((dimetilamino)metil)-2-hidroxi-5-yodofenil)(3,4,5-trimetoxifenil)metanona, como material de partida y al ácido furan-2-borónico, a la reacción de Suzuki.

¹H NMR (CDCl₃) δ 7,761 (brs, 1H), 7,410 (s, 1H), 7,087 (s, 2H), 6,605 (s, 1H), 6,447 (m, 1H), 3,954 (s, 3H), 3,877 (s, 6H), 3,837 (s, 2H), 2,502 (s, 6H). MS (ESI) *m/z* 412 (*M*⁺ + H).

55 Compuesto 437

Síntesis de la (2-fluoro-4-(furan-2-il)fenil)(pentafluorofenil)metanona

De la misma forma que en la síntesis del Compuesto 425, se obtuvo el Compuesto 437.

¹H NMR (acetona-*d*₆) δ 7,97 (t, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,81 (m, 1H), 7,75 (dd, *J* = 8,3, 1,5 Hz, 1H), 7,63 (dd, *J* = 12,6, 1,5 Hz, 1H), 7,26 (d, *J* = 3,1 Hz, 1H), 6,67 (m, 1H). MS (ESI) *m/z* 357 (*M*⁺ + H).

Compuesto 443Síntesis de la (4-(furan-2-il)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)(3,4,5-trimetoxifenil)metanona

- 5 En primer lugar, se procedió a añadir magnesio al 1-bromo-3,4,5-trimetoxibenceno, como material de partida, de la forma que se muestra en la Reacción 6, y a continuación, a esta mezcla, se le añadió 4-bromo-2-fluorobenzaldehído, para obtener el Compuesto 20. Se procedió el Compuesto 20 de esta forma obtenido, para obtener el Compuesto 21. De la misma forma que en la síntesis del Compuesto 457, el Compuesto 21 de esta forma obtenido y ácido furan-2-borónico, se sometieron a la reacción de Suzuki, para obtener el Compuesto 22. De la misma forma que en la síntesis de Compuesto 455, se procedió a añadir triazol, al Compuesto 22, para obtener el Compuesto 443.

¹H NMR (acetona-d₆) δ 8,78 (s, 1H), 8,07 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,98 (dd, J = 8,1, 1,6 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,79 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 6,98 (s, 2H), 6,67 (dd, J = 3,4, 1,8 Hz, 1H), 3,78 (s, 6H), 3,77 (s, 3H). MS (ESI) m/z 406 (M⁺ + H).

Compuesto 444Síntesis de la (4-(furan-2-il)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)(fenil) metanona

- 20 Se procedió a añadir bromuro de fenilmagnesio, como material de partida, a un benzaldehído sustituido con furano y triazol, para obtener un derivado de la Fórmula. De la misma forma que en la síntesis del Compuesto 425, se obtuvo el Compuesto 444, procediendo a someter el derivado de la Fórmula IV, a la reacción de oxidación.

¹H NMR (acetona-d₆) δ 8,80 (s, 1H), 8,09 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,99 (dd, J = 8,2 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,71~7,66 (m, 3H), 7,54 (t, 1H), 7,42~7,38 (m, 2H), 7,21 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 6,67 (dd, J = 3,5, 1,8 Hz, 1H). MS (ESI) m/z 316 (M⁺ + H).

Compuesto 446

- 30 Síntesis de la (4-(furan-2-il)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil) (pentafluorofenil)metanona

De la misma forma que en la síntesis del Compuesto 425, se sintetizó el Compuesto 446.

¹H NMR (acetona-d₆) δ 8,90 (s, 1H), 8,07~8,04 (m, 2H), 7,96 (m, 2H), 7,82 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 6,69 (dd, J = 3,4, 1,8 Hz, 1H). MS (ESI) m/z 406 (M⁺ + H).

Compuesto 455Síntesis de la (4-(pirimidin-5-il)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)(3,4,5-trimetoxifenil)metanona

- 40 De la misma forma que en la síntesis del Compuesto 457, se procedió a someter el Compuesto 21 de la Reacción 6 y pirimidina, a la reacción de Suzuki, para obtener un derivado del Compuesto 22 [(2-fluoro-4-(pirimidin-5-il)fenil)(3,4,5-trimetoxifenil)metanona]. El derivado del Compuesto 22 de esta forma obtenido [(2-fluoro-4-(pirimidin-5-il)fenil)(3,4,5-trimetoxifenil)metanona] (50 mg, 0,13 mmol), se disolvió en N,N-dimetilformamida (5 ml) y, a esta solución, se le añadió 1,2,4-triazol-Na (37 mg, 0,41 mmol). La mezcla, se calentó, durante un transcurso de tiempo de 1 hora. Después de haberse completado la reacción, la mezcla de reacción, se concentró, mediante la acción del vacío, y se extrajo con agua (5 ml) y EtOAc (10 ml). La capa orgánica, se lavó con salmuera, y se secó sobre MgSO₄ anhidro. La sustancia sólida, se separó mediante filtrado, y el filtrado, se concentró, mediante la acción del vacío. El residuo resultante, se purificó mediante cromatografía de columna (SiO₂, n-Hex/EA=1/2→1/9), para obtener el Compuesto 455 (20 mg, 37%).

¹H NMR (CDCl₃) δ 9,30 (s, 1H), 9,07 (s, 2H), 8,34 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,89 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 7,80 (dd, J = 7,9, 1,2 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,96 (s, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,81 (s, 6H).

Compuesto 456Síntesis de la (2'-hidroxi-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)bifenil-4-il)(3,4,5-trimetoxifenil)metanona

- 60 De la misma forma que en la síntesis del Compuesto 455, se sintetizó el Compuesto 456.

¹H NMR (acetona-d₆) δ 8,92 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,01 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,93 (dd, J = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,69 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,52 (dd, J = 7,7, 1,6 Hz, 1H), 7,28 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,07 (dd, J = 8,2, 0,9 Hz, 1H), 7,03 (m, 3H), 3,79 (s, 6H), 3,78 (s, 3H).

Compuesto 457Síntesis de la (2'-hidroxi-3-(fluoro)bifenil-4-il)(3,4,5-trimetoxifenil) metanona

Se procedió a disolver carbonato sódico (40 mg, 0,38 mmol), en agua (1 ml), y, a continuación, a esta solución, se le añadieron una solución del Compuesto 21 [(4-bromo-2-fluorofenil)(3,4,5-trimetoxifenil)metanona] (70 mg, 0,19 mmol) de la Reacción 6, ácido 2-hidroxibencenoborónico (39 mg, 0,28 mmol), y Pd(dppf)Cl₂ (8 mg, 0,01 mmol) disuelto en 1,2-dimetoxietano (3 ml). La mezcla, se calentó (a una temperatura de 150°C), durante un transcurso de tiempo de 2 horas, mediante la utilización de un tubo sellado. Después de haberse completado la reacción, se procedió a añadir agua (10 ml) a la mezcla de reacción, y la solución resultante, se extrajo con EtOAc (20 ml). La capa orgánica, se lavó con salmuera, y se secó sobre MgSO₄ anhidro. La sustancia sólida, se separó mediante filtrado, y el filtrado, se concentró, mediante la acción del vacío. El residuo resultante, se purificó mediante cromatografía de columna (SiO₂, n-Hex/EA=7/1→4/1) para obtener el Compuesto 457 (70 mg, 96%), en forma de un sólido

¹H NMR (CDCl₃) δ 7,62 (dd, J = 7,6 Hz, 1H), 7,46 (dd, J = 7,9, 1,2 Hz, 1H), 7,41 (dd, J = 11,0, 1,0 Hz, 1H), 7,33 (dd, J = 7,6, 1,3 Hz, 1H), 7,28 (t, 1H), 7,15 (s, 2H), 7,03 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,98 (dd, J = 8,0 Hz, 1H), 5,29 (b, OH), 3,95 (s, 3H), 3,87 (s, 6H).

Compuesto 458Síntesis de la (2-fluoro-4-(tiofen-3-il)fenil)(3,4,5-trimetoxifenil) metanona

De la misma forma que en la síntesis del Compuesto 457, se sintetizó el Compuesto 458.

¹H NMR (CDCl₃) δ 7,97 (dd, J = 2,8, 1,6 Hz, 1H), 7,67 (dd, J = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 7,62~7,54 (m, 4H), 7,10 (s, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,78 (s, 6H).

Compuesto 462Síntesis de la (4-(tiofen-3-il)-2-(1H-1,2,4,-triazol-1-il)fenil)(3,4,5-trimetoxifenil)metanona

De la misma forma que en la síntesis del Compuesto 455, se sintetizó el Compuesto 462, a partir del Compuesto 458, mediante la adición de triazol.

¹H NMR (acetona-d₆) δ 8,81 (s, 1H), 8,13 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,09 (dd, J = 2,9, 1,3 Hz, 1H), 8,01 (dd, J = 8,1, 1,7 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,75 (dd, J = 5,0, 1,3 Hz, 1H), 7,70~7,67 (m, 2H), 6,98 (s, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,77 (s, 6H).

Compuesto 463Síntesis de la (2-fluoro-4-(tiazol-2-il)fenil)(3,4,5-trimetoxifenil) metanona

En primer lugar, se procedió a someter el Compuesto 25 y 2-bromotiazol a la reacción de Suzuki, de la forma que se muestra en la Reacción 6, para obtener el 4-tiazol-2-fluorobenzaldehído. A continuación, se procedió a añadir bromuro de 3,4,5-trimetoxibenceno magnesio al 4-tiazol-2-fluorobenzaldehído, para obtener el Compuesto 23. De la misma forma que en la síntesis del Compuesto 425, se procedió a someter el Compuesto 23 de esta forma obtenido, a la reacción de oxidación, para obtener el Compuesto 463.

¹H NMR (CDCl₃) δ 7,95 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,87~7,82 (m, 2H), 7,62 (dd, J = 7,7 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,12 (s, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,87 (s, 6H). MS (ESI) m/z 374 (M⁺ + H).

Compuesto 464Síntesis de la (4-(tiazol-2-il)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)(3,4,5-trimetoxifenil)metanona

De la misma forma que en la síntesis del Compuesto 455, se sintetizó el Compuesto 464, a partir del Compuesto 463, mediante la adición de triazol.

¹H NMR (CDCl₃) δ 8,38 (s, 1H), 8,26 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,13 (dd, J = 8,0, 1,4 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,67 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 6,97 (s, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,80 (s, 6H).

Compuesto 469Síntesis de la (2-(3-hidroxipropilamino)-4-(tiazol-2-il)fenil)(3,4,5-trimetoxifenil)metanona

De la misma forma que en la síntesis del Compuesto 425, se procedió a someter al Compuesto 23 a una reacción de oxidación, para obtener el Compuesto 463, de la forma que se muestra en la Reacción 6. A continuación, de la misma forma que en la síntesis del Compuesto 348, se procedió a añadir 3-amino-1-propanol, al Compuesto 463, para sintetizar el Compuesto 469.

5 MS (ESI) m/z 430 ($M^+ + H$).

Compuesto 474

10 Síntesis de la (4'-metoxi-4-[1,2,4]triazol-1-il-bifenil-3-il)(3,4,5-trimetoxifenil)metanona

De la misma forma que en la síntesis del Compuesto 455, se procedió a añadir triazol a la (4-fluoro-4'-metoxibifenil-3-il)(3,4,5-trimetoxifenil)metanona (84 mg, 0,21 mmol), para obtener el Compuesto 474 (31,8 mg, 34%) en forma de un sólido de color blanco.

15 1H NMR ($CDCl_3$) δ 8,304 (s, 1H), 7,928 (s, 1H), 7,849 (dd, $J = 8,33, 2,12$ Hz, 1H), 7,746 (d, $J = 2,06$ Hz, 1H), 7,671 (d, $J = 8,32$ Hz, 1H), 7,588 (d, $J = 2,02$ Hz, 1H), 7,568 (m, 2H), 7,023-6,992 (m, 4H), 3,893 (s, 3H), 3,866 (s, 3H), 3,810 (s, 6H). MS (ESI) m/z 446 ($M^+ + H$).

20 Compuesto 475

Síntesis de la (4-(3,5-dimetil-isoxazol-4-il)-2-[1,2,4]triazol-1-il-fenil) (3,4,5-trimetoxifenil)metanona

De la misma forma que en la síntesis del Compuesto 443, se sintetizó el Compuesto 475, de la forma que se muestra en la Reacción 6.

25 1H NMR ($CDCl_3$) δ 8,01 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,65 (dd, $J = 8,7, 2,2$ Hz, 1H), 7,08 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 6,99 (d, $J = 16,2$ Hz, 1H), 6,90 (d, $J = 16,2$ Hz, 1H), 6,73 (s, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,92 (s, 6H), 3,88 (s, 3H). MS (ESI) m/z 435 ($M^+ + H$).

30 Compuesto 476

Síntesis de la N-(3'-[1,2,4]triazol-1-il-4'-(3,4,5-trimetoxibenzoil)bifenil-3-il)metanosulfonamida

Se procedió a sintetizar el Compuesto 21 se sintetizó, y, a continuación, a éste se le añadió triazol, de la forma que se muestra en la Reacción 6. A continuación, de la misma forma que en la síntesis del Compuesto 457, se sintetizó el Compuesto 476, mediante la reacción de Suzuki.

35 1H NMR. (acetona- d_6) δ 8,83 (s, 1H), 8,77 (s, NH), 8,06 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 7,95 (dd, $J = 8,0, 1,5$ Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,77 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,66 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,54 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,45 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 40 7,00 (s, 2H), 3,78 (s, 9H), 3,07 (s, 3H). MS (ESI) m/z 509 ($M^+ + H$).

Compuesto 477

Síntesis de la (3'-hidroxi-3-[1,2,4]triazol-1-il-bifenil-4-il)(3,4,5-trimetoxifenil)metanona

45 De la misma forma que en la síntesis del Compuesto 443, se sintetizó el Compuesto 477, de la forma que se muestra en la Reacción 6.

50 1H NMR (acetona- d_6) δ 8,84 (s, 1H), 8,61 (s, OH), 8,02 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 7,92 (dd, $J = 8,0, 1,7$ Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,72 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,37~7,29 (m, 3H), 7,00~6,94 (m, 3H), 3,79 (s, 9H). MS (ESI) m/z 432 ($M^+ + H$).

Compuesto 479

Síntesis de (3'-etanosulfonil-3-[1,2,4]triazol-1-il-bifenil-4-il)(3,4,5-trimetoxifenil)metanona

55 De la misma forma que en la síntesis del Compuesto 443, se sintetizó el Compuesto 479, de la forma que se muestra en la Reacción 6.

60 1H NMR ($CDCl_3$) δ 8,37 (s, 1H), 8,21 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 7,98~7,94 (m, 3H), 7,89 (s, 1H), 7,82 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,74~7,69 (m, 2H), 6,96 (s, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,80 (s, 6H), 3,18 (q, $J = 7,4$ Hz, 2H), 1,31 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H). MS (ESI) m/z 508 ($M^+ + H$).

Compuesto 480

65 Síntesis del éster metílico del ácido 3'-[1,2,4]triazol-1-il-4'-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-bifenil-3-carboxílico

De la misma forma que en la síntesis del Compuesto 476, se sintetizó el Compuesto 480.

- 5 ^1H NMR (CDCl_3) δ 8,37 (s, 2H), 8,12 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,88 (m, 2H), 7,84 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,70 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,60 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6,99 (s, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 3,82 (s, 6H). MS (ESI) m/z 474 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

Compuesto 482

- 10 Síntesis de la (4'-metanosulfonil-3-[1,2,4]triazol-1-il-bifenil-4-il)(3,4,5-trimetoxifenil)metanona

De la misma forma que en la síntesis del Compuesto 443, se sintetizó el Compuesto 482, de la forma que se muestra en la Reacción 6.

- 15 ^1H NMR (CDCl_3) δ 8,36 (brs, 1H), 8,10 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,97 (brs, 1H), 7,89 (m, 3H), 7,83 (dd, $J = 8,0$, 1,4 Hz, 1H), 7,73 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,98 (s, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,82 (s, 6H), 3,12 (s, 3H). MS (ESI) m/z 494 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

Compuesto 483

- 20 Síntesis de la N-(3'-[1,2,4]triazol-1-il-4'-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-bifenil-3-il)acetamida

De la misma forma que en la síntesis del Compuesto 443, se sintetizó el Compuesto 483, de la forma que se muestra en la Reacción 6.

- 25 ^1H NMR (CDCl_3) δ 8,44 (brs, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,79 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,65 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,53~7,40 (m, 4H), 6,99 (s, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,82 (s, 6H), 2,21 (s, 3H). MS (ESI) m/z 473 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

Compuesto 484

- 30 Síntesis del 5-(tiazol-2-il)-2-(3,4,5-trimetoxibenzoil)fenil-éster del ácido metanosulfónico

- 35 Se procedió a sustituir el grupo fluoro del Compuesto 463, con un grupo hidroxilo, para obtener la (2-hidroxi-4-(tiazol-2-il)fenil)(3,4,5-trimetoxifenil)metanona. La (2-hidroxi-4-(tiazol-2-il)fenil)(3,4,5-trimetoxifenil)metanona de esta forma obtenida (70 mg, 0,19 mmol), se disolvió en diclorometano (3 ml) y, a esta solución, se le añadieron cloruro de metanosulfonilo (32 mg, 0,28 mmol) y trietilamina (38 mg, 0,38 mmol). La mezcla, se calentó, durante un transcurso de tiempo de 24 horas. Después de haberse completado la reacción, la mezcla de reacción, se enfrió, y se concentró, bajo la acción del vacío. A continuación, el residuo resultante, se purificó mediante cromatografía de columna (SiO_2 , n-Hex/EA=3/1 $\rightarrow$ 1/1), para obtener el Compuesto 484 (20 mg, 23%) en forma de un sólido.

- 40 ^1H NMR (CDCl_3) δ 8,12 (s, 1H), 8,02~7,95 (m, 2H), 7,57 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,46 (m, 1H), 7,07 (s, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,85 (s, 6H), 3,11 (s, 3H). MS (ESI) m/z 450 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

Compuesto 485

- 45 Síntesis de la (4-hidroxi-3,5-dimetoxifenil)(5-tiazol-2-il-2-[1,2,4] tiazol-1-il-fenil)metanona

- 50 Se procedió a disolver el Compuesto 347 [(5-(tiazol-2-il)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)(3,4,5-trimetoxifenil)metanona] (41,7 mg, 0,1 mmol) en DMF (3 ml) y, a la solución, se le añadió 1,2,4-triazol-Na (27 mg), a la temperatura ambiente. La mezcla, se hizo reaccionar, a una temperatura de 130°C, durante un transcurso de tiempo de 12 horas. Después de haberse completado la reacción, la mezcla de reacción, se enfrió, a la temperatura ambiente, y se diluyó con una solución de EtOAc. La capa orgánica, se lavó, con una solución saturada de cloruro amónico, agua, y salmuera,. La capa orgánica extraída, se secó sobre MgSO_4 anhidro, y la sustancia sólida, se separó mediante filtrado. El filtrado se evaporó, mediante la acción del vacío, para eliminar el disolvente. El residuo resultante, se purificó mediante cromatografía de columna (SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ =40/1 $\rightarrow$ 10/1), para obtener el Compuesto 485 (78,7 mg, 73%), en forma de un sólido de color blanco.

^1H NMR (CDCl_3) δ 8,375 (brs, 1H), 8,345 (dd, $J = 10,5$, 8,40, 1H), 8,173 (d, $J = 2,10$ Hz, 1H), 7,965 (m, 2H), 7,773 (d, $J = 8,40$ Hz, 1H), 7,476 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 3,857 (s, 6H). MS (ESI) m/z 409 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

- 60 Compuesto 486

Síntesis de la N-[4'-fluoro-3'-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-bifenil-3-il]-metanosulfonamida

- 65 De la misma forma que en la síntesis del Compuesto 457, el derivado del Compuesto 21 de la Reacción 6, se sometió a la reacción de Suzuki para sintetizar el Compuesto 486.

¹H NMR (CDCl₃) δ 7,71~7,68 (m, 2H), 7,44~7,38 (m, 3H), 7,26~7,23 (m, 2H), 7,13 (s, 2H), 7,03 (s, NH), 3,94 (s, 3H), 3,86 (s, 6H), 3,04 (s, 3H).

5 Compuesto 492

Síntesis de la (2-amino-4-tiofen-3-il-fenil)(3,4,5-trimetoxifenil) metanona

Se procedió a disolver la (2-amino-4-bromofenil)(3,4,5-trimetoxifenil)metanona (85 mg, 0,23 mmol), obtenido mediante la adición de amina, al Compuesto 21 de la Reacción 6, ácido 3-tiofen-borónico (44,5 mg), Pd(dppf)₂Cl₂ (9,4 mg), y carbonato sódico (48,7 mg), en agua (3 ml) y, después de un transcurso de tiempo de 10 minutos, a la solución, se le añadió DME (9 ml). La mezcla, se agitó, durante un transcurso de tiempo de 1 hora, con un reactor de alta temperatura y de alta presión, a una temperatura de 140°C. Después de haberse completado la reacción, la mezcla de reacción, se enfrió a la temperatura ambiente, y se diluyó con una solución de EtOAc. La capa orgánica, se lavó con a cloruro amónico saturado, agua, y salmuera. La capa orgánica extraída, se secó sobre MgSO₄ anhidro y, la sustancia sólida, se separó mediante filtrado. El filtrado, se evaporó, mediante la acción del vacío, para eliminar el disolvente. El residuo resultante, se purificó mediante cromatografía de columna (SiO₂, n-Hex/EA=2/1→1/2), para obtener el Compuesto 492 (27,2 mg, 32%) en forma de un sólido de color blanco.

¹H NMR (acetona-d₆) δ 7,810 (dd, J = 2,91, 4,29 Hz, 1H), 7,579 (dd, J = 5,07, 8,01 Hz, 1H), 7,537 (s, 1H), 7,508 (dd, J = 5,07, 6,45 Hz, 1H), 7,239 (d, J = 1,77 Hz, 1H), 6,959-6,925 (m, 3H), 3,866 (s, 6H), 3,809 (s, 3H). MS (ESI) m/z 370 (M⁺ + H).

Compuesto 493

25

Síntesis de la (2-amino-4-furan-2-il-fenil)(3,4,5-trimetoxifenil) metanona

De la misma forma que en la síntesis del Compuesto 492, se sintetizó el Compuesto 493, mediante la reacción de Suzuki.

30

¹H NMR (acetona-d₆) δ 7,678 (dd, J = 1,80, 0,72 Hz, 1H), 7,514 (d, J = 8,43 Hz, 1H), 7,242 (d, J = 1,65 Hz, 1H), 6,947-6,888 (m, 6H), 6,574 (dd, J = 3,45, 1,83 Hz, 1H). 3,856 (s, 6H), 3,801 (s, 3H). MS (ESI) m/z 354 (M⁺ + H).

Compuesto 494

35

Síntesis de la N-(3'-amino-4'-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-bifenil-3-il) metanosulfonamida

De la misma forma que en la síntesis del Compuesto 492, se sintetizó el Compuesto 494, mediante la reacción de Suzuki.

40

¹H NMR (acetona-d₆) δ 7,671-7,656 (m, 1H), 7,591 (d, J = 8,34 Hz, 1H), 7,489-7,456 (m, 2H), 7,394-7,356 (m, 1H), 7,179 (d, J = 1,80 Hz, 1H), 6,953 (s, 2H), 6,897-6,850 (m, 3H), 3,878 (s, 6H), 3,821 (s, 3H), 3,042 (s, 3H). MS (ESI) m/z 457 (M⁺ + H).

45 Compuesto 495

Síntesis de la pentafluorofenil-(4-tiazol-2-il-2-[1,2,4]tiazol-1-il-fenil)metanona

De la misma forma que en la síntesis del Compuesto 425, se sintetizó el Compuesto 495.

50

¹H NMR (acetona-d₆) δ 8,98 (s, 1H), 8,34~8,29 (m, 2H), 8,02~7,97 (m, 3H), 7,84 (d, J = 3,2 Hz, 1H). MS (ESI) m/z 423 (M⁺ + H).

55

Compuesto 497

Síntesis de la (2-amino-4-tiazol-2-il-fenil)(3,4,5-trimetoxifenil) metanona

Se procedió a añadir el Compuesto 499 [(2-(4-metoxibencilamino)-4-(tiazol-2-il)fenil)(3,4,5-trimetoxifenil)metanona] (401,5 mg, 0,82 mmol), al ácido trifluoroacético (3 ml), y la mezcla, se agitó, durante un transcurso de tiempo de 6 horas, a la temperatura ambiente. Después de haberse completado la reacción, la mezcla de reacción, se diluyó con una solución de EtOAc. La capa orgánica, se lavó con bicarbonato sódico saturado, agua, y salmuera. La capa orgánica extraída, se secó sobre MgSO₄ anhidro, y la sustancia sólida, se separó mediante filtrado. El filtrado se evaporó, mediante la acción del vacío, para eliminar el disolvente. El residuo resultante, se purificó mediante

cromatografía de columna (SiO₂, n-Hex/EA=2/1→1/2), para obtener el Compuesto 497 (187 mg, 61,5%), en forma de un sólido de color amarillo.

¹H NMR (acetona-*d*₆) δ 7,945 (d, *J* = 3,21 Hz, 1H), 7,718 (d, *J* = 3,21 Hz, 1H), 7,626-7,584 (m, 2H), 7,222 (dd, *J* = 1,77, 8,34 Hz, 1H), 6,970 (s, 2H), 3,885 (s, 6H), 3,832 (s, 3H). MS (ESI) *m/z* 371 (M⁺ + H).

Compuesto 499

Síntesis de la (2-(4-metoxi-bencilamino)-4-(tiazol-2-il)-fenil)(3,4,5-trimetoxifenil)metanona

Se procedió a disolver el Compuesto 463 [(2-fluoro-4-(tiazol-2-il)fenil)(3,4,5-trimetoxifenil) metanona] (408 mg, 1,09 mmol) y carbonato potásico (453,05 mg), en DMF (5 ml) y, a esta solución, se le añadió 4-metoxibencilamina (213,6 µl), a la temperatura ambiente. La mezcla se agitó, durante un transcurso de tiempo de 5 horas a una temperatura de 130°C. Después de haberse completado la reacción, la mezcla de reacción, se diluyó con una solución de EtOAc. La capa orgánica, se lavó con una solución acuosa, saturada, de cloruro amónico, agua, y salmuera. La capa orgánica extraída, se secó sobre MgSO₄ anhidro, y la sustancia sólida, se separó mediante filtrado. El filtrado, se evaporó, mediante la acción del vacío, para eliminar el disolvente. El residuo resultante, se purificó mediante cromatografía de columna (SiO₂, n-Hex/EA=2/1→1/2) para obtener el Compuesto 499 (401,5 mg, 75%), en forma de un sólido de color amarillo.

MS (ESI) *m/z* 491 (M⁺ + H).

Compuesto 500

Síntesis de la (3,4-dimetoxi-5-((metoximetoxi)metil)fenil)(4-(tiazol-2-il)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)metanona

De la misma forma que en la síntesis del Compuesto 425, se sintetizó el Compuesto 500.

¹H NMR (CDCl₃) δ 8,48 (s, 1H), 8,27 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 8,11 (dd, *J* = 8,0, 1,4 Hz, 1H), 7,97 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,65 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,49 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 7,40 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,22 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 4,62 (s, 2H), 4,52 (s, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 3,33 (s, 3H). MS (ESI) *m/z* 467 (M⁺ + H).

Compuesto 501

Síntesis de la (3-hidroximetil-4,5-dimetoxifenil)(4-tiazol-2-il-2-[1,2,4]triazol-1-il-fenil)metanona

Se procedió a disolver el Compuesto 500 [(3,4-dimetoxi-5-((metoximetoxi)metil)fenil)(4-(tiazol-2-il)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)metanona] (20 mg, 0,04 mmol), en tetrahidrofurano anhidro (1 ml), y la solución, se enfrió a una temperatura de 0°C. A continuación, se procedió a añadir ácido clorhídrico 6 N (1 ml), mediante procedimiento de goteo, a la solución de reacción, y, a continuación, la mezcla, se agitó, durante un transcurso de tiempo de 5 horas, a la temperatura ambiente. Después de haberse completado la reacción, se procedió a añadir agua (3 ml), a la mezcla de reacción y, la solución resultante, se extrajo con EtOAc (6 ml). La capa orgánica, se lavó con salmuera, y se secó sobre MgSO₄ anhidro. La sustancia sólida, se separó mediante filtrado, y el filtrado, se concentró, mediante la acción del vacío, para obtener el Compuesto 501 (10 mg, 59%).

¹H NMR (CDCl₃) δ 8,56 (s, 1H), 8,27 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 8,13 (dd, *J* = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 7,97 (d, *J* = 3,3 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,67 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,50 (d, *J* = 3,3 Hz, 1H), 7,42 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,16 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 4,59 (s, 2H), 3,92 (s, 6H), 3,87 (s, 3H). MS (ESI) *m/z* 423 (M⁺ + H).

Compuesto 502

Síntesis de la (2-(2-hidroxietilamino)-4-(tiazol-2-il)fenil)(3-hidroximetil-4,5-dimetoxifenil)metanona

De la misma forma que en la síntesis del Compuesto 501, se sintetizó el Compuesto 502.

¹H NMR (acetona-*d*₆) δ 7,933 (d, *J* = 3,24 Hz, 1H), 7,709 (d, *J* = 3,24 Hz, 1H), 7,549 (m, 1H), 7,499 (d, *J* = 1,56 Hz, 1H), 7,361 (d, *J* = 2,04 Hz, 1H), 7,232 (d, *J* = 2,01 Hz, 1H), 7,56 (dd, *J* = 1,68, 8,28 Hz, 1H), 4,702 (s, 2H), 3,902-3,844 (m, 8H), 3,516-3,462 (m, 2H). MS (ESI) *m/z* 414 (M⁺ + H).

Compuesto 503

Síntesis de la (2-amino-4-tiazol-2-il-fenil)(3-hidroximetil-4,5-dimetoxifenil)metanona

Se procedió a añadir ácido trifluoroacético (3 ml), a la (3,4-dimetoxi-5-((metoximetoxi)metil)fenil)(2-(4-metoxibencil-amino)-4-(tiazol-2-il)fenil)metanona (127 mg, 0,23 mmol), como material de partida, a la temperatura ambiente. La

mezcla, se agitó, durante un transcurso de tiempo de 6 horas, a la temperatura ambiente. Después de haberse completado la reacción, la mezcla de reacción, se diluyó con una solución de EtOAc. La capa orgánica, se lavó con carbonato sódico saturado, agua, y salmuera. La capa orgánica extraída, se secó sobre MgSO_4 anhidro, y la sustancia sólida, se separó mediante filtrado. El filtrado, se evaporó, mediante la acción del vacío, para eliminar el disolvente. El residuo resultante, se purificó mediante cromatografía de columna (SiO_2 , n-Hex/EA=2/1 $\rightarrow$ 1/2), para obtener el Compuesto 503 (10 mg, 11,7%) en forma de un sólido de color amarillo.

^1H NMR (acetona- d_6) δ 7,924 (d, J = 3,21 Hz, 1H), 7,696 (d, J = 3,24 Hz, 1H), 7,586-7,557 (m, 2H), 7,397 (d, J = 2,04 Hz, 1H), 7,257 (d, J = 2,04 Hz, 1H), 7,189 (dd, J = 1,74, 8,37), 4,718 (s, 2H), 3,907 (s, 3H), 3,883 (s, 3H). MS (ESI) m/z 371 (M^+ + H).

Compuesto 505

Síntesis de la (4-(2-amino-tiazol-4-il)-2-fluoro-fenil)(3,4,5-trimetoxifenil)metanona

Se procedió a disolver la 2-bromo-1-(3-fluoro-4-(3,4,5-trimetoxibenzoil)fenil)etanona (360 mg, 0,88 mmol) obtenida a partir del Compuesto 21 de la Reacción 6, en etanol al 95% (15 ml) y esta solución, se le añadió urea cloruro de tiourea (336,2 mg), a la temperatura ambiente. La mezcla se agitó, durante un transcurso de tiempo de 2 horas, a una temperatura de 80°C. Después de haberse completado la reacción, la mezcla de reacción, se diluyó con una solución de EtOAc. La capa orgánica, se lavó con agua, y salmuera. La capa orgánica extraída, se secó sobre MgSO_4 anhidro, y la sustancia sólida, se separó mediante filtrado. El filtrado, se evaporó, mediante la acción del vacío, para eliminar el disolvente. El residuo resultante, se purificó mediante cromatografía de columna (SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ =30/1 $\rightarrow$ 20/1), para obtener el Compuesto 505 (218,7 mg, 64%), en forma de un sólido de color blanco.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 7,792-7,708 (m, 2H), 7,569 (t, J = 7,62 Hz, 1H), 7,353 (s, 1H), 7,196 (s, 2H), 7,051 (s, 2H), 3,782 (s, 6H), 3,766 (s, 3H). MS (ESI) m/z 389 (M^+ + H).

Compuesto 506

Síntesis del 3'-[1,2,4]tiazol-1-il-4'-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-bifenil-3-carbonitrilo

De la misma forma que en la síntesis del Compuesto 443, se sintetizó el Compuesto 506, de la forma que se muestra en la Reacción 6.

^1H NMR (acetona- d_6) δ 8,88 (s, 1H), 8,30 (d, J = 0,5 Hz, 1H), 8,21 (m, 2H), 8,05 (dd, J = 8,0, 1,8 Hz, 1H), 7,85~7,75 (m, 4H), 6,98 (s, 2H), 3,76 (s, 9H). MS (ESI) m/z 441 (M^+ + H).

Compuesto 507

Síntesis de la (3',5'-dimetil-3-[1,2,4]tiazol-1-il-bifenil-4-il)(3,4,5-trimetoxifenil)metanona

De la misma forma que en la síntesis del Compuesto 443, se sintetizó el Compuesto 507, de la forma que se muestra en la Reacción 6.

^1H NMR (CDCl_3) δ 8,50 (s, 1H), 8,00 (brs, 1H), 7,81 7,78 (m, 2H), 7,65 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,29 (s, 2H), 7,08 (s, 1H), 6,98 (s, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,81 (s, 6H), 2,40 (s, 6H). MS (ESI) m/z 444 (M^+ + H).

Compuesto 508

Síntesis de la (3'-nitro-3-[1,2,4]tiazol-1-il-bifenil-4-il)(3,4,5-trimetoxifenil)metanona

De la misma forma que en la síntesis del Compuesto 443, se sintetizó el Compuesto 508, de la forma que se muestra en la Reacción 6.

^1H NMR (acetona- d_6) δ 8,91 (s, 1H), 8,70 (d, J = 0,4 Hz, 1H), 8,36 (m, 2H), 8,28 (dd, J = 1,8, 0,4 Hz, 1H), 8,11 (dd, J = 8,0, 1,8 Hz, 1H), 7,88~7,81 (m, 4H), 7,02 (s, 2H), 3,79 (s, 9H). MS (ESI) m/z 461 (M^+ + H).

Compuesto 509

Síntesis de la (3-hidroximetil-4,5-dimetoxi-fenil)(5-tiazol-2-il-2-[1,2,4]tiazol-1-il-fenil)metanona

De la misma forma que en la síntesis del Compuesto 501, se obtuvo el Compuesto 509 (74,5 mg, 82,14 %), en forma de un sólido de color blanco.

^1H NMR (CDCl_3) δ 8,41(s, 1H), 8,27(dd, J =8,4, 2,1, 1H), 8,16(d, J =1,8, 1H), 7,93(d, J =3,0, 1H), 7,90(s, 1H), 7,72(d,

J=8,4, 1H), 7,46(d, J=2,1, 1H), 7,46(d, J=3,3, 1H), 7,20(d, J=2,1, 1H), 4,60(s, 1H), 3,93(s, 3H), 3,89(s, 6H). MS (ESI) m/z 423 ($M^+ + H$).

Compuesto 510

Síntesis de la (4-tiazol-2-il-2-[1,2,3]tiazol-1-il-fenil)(3,4,5-trimetoxifenil)metanona

Se procedió a disolver el Compuesto 463 [(2-fluoro-4-(tiazol-2-il)fenil)(3,4,5-trimetoxifenil) metanona] (55 mg, 0,15 mmol) y carbonato potásico (60,9 mg), en DMF (3 ml) y, a esta solución, se le añadió 1,2,3-triazol (12,4 μ l), a la temperatura ambiente. La mezcla, se agitó, durante un transcurso de tiempo de 12 horas, a una temperatura de 130°C. Después de haberse completado la reacción, la mezcla de reacción, se diluyó con una solución de EtOAc. La capa orgánica, se lavó con una solución acuosa, saturada, de cloruro amónico, agua, y salmuera. La capa orgánica extraída, se secó sobre $MgSO_4$ anhidro, y la sustancia sólida, se separó mediante filtrado. El filtrado, se evaporó, mediante la acción del vacío, para eliminar el disolvente. El residuo resultante, se purificó mediante cromatografía de columna (SiO_2 , n-Hex/EA=1/1→1/5), para obtener el Compuesto 510 (14,3 mg, 23%), en forma de un sólido de color blanco.

1H NMR ($CDCl_3$) δ 8,303 (d, J = 1,62 Hz, 1H), 8,195 (dd, J = 8,04, 1,68 Hz, 1H), 7,978 (d, J = 3,24 Hz, 1H), 7,872 (d, J = ,08 Hz, 1H), 7,721-7,676 (m, 2H), 7,501 (d, J = 3,24 Hz, 1H), 6,968 (s, 2H), 3,893 (s, 3H), 3,814 (s, 6H). MS (ESI) m/z 423 ($M^+ + H$).

Compuesto 511

Síntesis de la (4-piridin-3-il-2-[1,2,4]tiazol-1-il-fenil)(3,4,5-trimetoxifenil)metanona

De la misma forma que en la síntesis del Compuesto 443, se sintetizó el Compuesto 511, de la forma que se muestra en la Reacción 6.

1H NMR ($CDCl_3$) δ 9,07(s, 1H), 8,77(s, 1H), 8,36(s, 1H), 8,25(d, J=7,8, 1H), 7,96(s, 1H), 7,93(s, 1H), 7,83(dd, J=8,0, 1,2, 1H), 7,76(d, J=7,8, 1H), 7,69(s, 1H), 6,89(s, 2H), 3,91(s, 3H), 3,83(s, 6H). MS (ESI) m/z 417 ($M^+ + H$).

Compuesto 512

Síntesis de la (4-(4-metoxipiridin-3-il)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil) (3,4,5-trimetoxifenil)metanona

De la misma forma que en la síntesis del Compuesto 443, se sintetizó el Compuesto 512, de la forma que se muestra en la Reacción 6.

1H NMR ($CDCl_3$) δ 8,51(s, 1H), 8,32(s, 1H), 7,94(s, 1H), 7,90(s, 1H), 7,73(m, 3H), 6,90(s, 2H), 6,89(d, J=6,3, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,89(s, 3H), 3,82(s, 6H). MS (ESI) m/z 447 ($M^+ + H$).

Compuesto 513

Síntesis de la (3',5'-difluoro-3-[1,2,4]triazol-1-il-bifenil-4-il)(3,4,5-trimetoxifenil)metanona

De la forma que se muestra en la Reacción 6, se sintetizó el Compuesto 21 y, a continuación, a éste, se le añadió triazol. A continuación, de la misma forma que en la síntesis del Compuesto 457, se sintetizó el Compuesto 513, mediante la reacción de Suzuki.

1H NMR (acetona- d_6) δ 8,90 (s, 1H), 8,19 (dd, J = 1,8, 0,4 Hz, 1H), 8,04 (dd, J = 8,0, 1,8 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,76 (dd, J = 8,0, 0,4 Hz, 1H), 7,61~7,58 (m, 2H), 7,15 (m, 1H), 6,99 (s, 2H), 3,77 (s, 9H). MS (ESI) m/z 452 ($M^+ + H$).

Compuesto 514

Síntesis de la (3-bromo-4,5-dimetoxifenil)(2-fluoro-4-(tiazol-2-il) fenil)metanona

De la forma que se muestra en la Reacción 6, se procedió a añadir 1-bromo-3,4-dimetoxibenceno, como material de partida, al Compuesto 24, para obtener un derivado del Compuesto 23. El derivado del Compuesto 23 de esta forma obtenido, se oxidó, mediante la utilización de PDC, para obtener la (3,4-dimetoxifenil)(2-fluoro-4-(tiazol-2-il)fenil)metanona. La (3,4-dimetoxifenil)(2-fluoro-4-(tiazol-2-il)fenil)metanona de esta forma obtenida (70 mg, 0,20 mmol), se disolvió en una solución de una mezcla de tetrahidrofurano y agua (2 ml/2 ml), y esta solución, se le añadió N-bromosuccinimida (NBS) (36,3 mg, 0,20 mmol). La mezcla se agitó, durante un transcurso de tiempo de 30 minutos, a la temperatura ambiente. Después de haberse completado la reacción, la mezcla de reacción, se extrajo con diclorometano, y el filtrado, se evaporó, mediante la acción del vacío. El residuo resultante, se purificó mediante cromatografía de columna (SiO_2 , n-Hex/EA=1/3→1/2), para obtener el Compuesto 514 (72,0 mg, 83,6%), en forma

de un sólido de color amarillo.

^1H NMR (CDCl_3) δ 7,94 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,80 (dd, $J = 8,1, 1,8$ Hz, 1H), 7,75~7,68 (m, 2H), 7,45 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H), 6,45 (s, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,69 (s, 3H). MS (ESI) m/z 421 ($\text{M}^+ - \text{H}$), 423 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

Compuesto 515

Síntesis de la (3-bromo-4,5-dimetoxifenil)(4-(tiazol-2-il)-2-(1,2,4-triazol-1-il)fenil)metanona

Se procedió a disolver el Compuesto 514 [(3-bromo-4,5-dimetoxifenil)(2-fluoro-4-(tiazol-2-il)fenil)metanona] (31 mg, 0,07 mmol), en DMF (3 ml), y a esta solución, se le añadieron 1,2,4-triazol (10,0 mg, 0,15 mmol) y carbonato potásico (20 mg, 0,15 mmol). La mezcla, se sometió a reflujo, mediante agitación, durante un transcurso de tiempo de 8 horas. Después de haberse completado la reacción, la mezcla de reacción, se evaporó, mediante la acción del vacío. El residuo resultante, se purificó mediante cromatografía de columna (SiO_2 , n-Hex/EA=1/3→1/2), para obtener el Compuesto 515 (15,4 mg, 44,5%) como un sólido de color blanco.

MS (ESI) m/z 470 ($\text{M}^+ - \text{H}$), 472 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

Compuesto 516

Síntesis de la (4-(2-aminotiazol-4-il)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil) (3,4,5-trimetoxifenil)metanona

De la misma forma que en la síntesis del Compuesto 515, se procedió a añadir 1,2,4-triazol, al Compuesto 21 de la Reacción 6. A continuación, se procedió a añadir tributil(1-etoxivinil)estaño a la mezcla, y la mezcla resultante, se hizo reaccionar, para obtener la (4-(1-etoxivinil)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)(3,4,5-trimetoxifenil)metanona. La (4-(1-etoxivinil)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)(3,4,5-trimetoxifenil)metanona de esta forma obtenida, se disolvió en una solución de una mezcla de tetrahidrofurano y agua (1/1), y a esta solución, se le añadió N-bromosuccinimida (NBS). La mezcla se agitó, durante un transcurso de tiempo de 3 horas, a la temperatura ambiente. Después de haberse completado la reacción, la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc. La capa orgánica, se lavó con una solución acuosa, saturada, de Na_2SO_3 , agua, y salmuera. La capa orgánica extraída, se secó sobre MgSO_4 anhidro, y la sustancia sólida, se separó mediante filtrado. El filtrado se evaporó, mediante la acción del vacío, para eliminar el disolvente. El residuo resultante, se purificó mediante cromatografía de columna (SiO_2 , n-Hex/EA=3/1→1/2), para obtener la 1-(3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-4-(3,4,5-trimetoxibenzoil)fenil)-2-bromoetanona. La 1-(3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-4-(3,4,5-trimetoxibenzoil)fenil)-2-bromoetanona de esta forma obtenida (65 mg, 0,14 mmol), se disolvió en 3 ml de etanol al 95%, y a esta solución, se le añadió tiourea (16 mg). La mezcla, se sometió a reflujo, durante un transcurso de tiempo de 2 horas. Después de haberse completado la reacción, la mezcla de reacción, se enfrió a la temperatura ambiente, y ésta se evaporó, mediante la acción del vacío, para eliminar el disolvente. El residuo resultante, se purificó mediante cromatografía de columna (SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ =30/1→10/1), para obtener el Compuesto 516 (29,3 mg, 48%).

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 9,03 (s, 1H), 8,15 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 8,05 (dd, $J = 8,0, 1,5$ Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,65 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,42 (s, 1H), 6,85 (s, 2H), 3,72 (s, 6H), 3,70 (s, 3H). MS (ESI) m/z 438 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

Compuesto 517

Síntesis de la (4-(2-metiltiazol-4-il)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil) (3,4,5-trimetoxifenil)metanona

De la misma forma que en la síntesis del Compuesto 516, se sintetizó el Compuesto 517.

^1H NMR (CDCl_3) δ 8,78 (s, 1H), 8,29 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 8,12 (dd, $J = 8,0, 1,5$ Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,66 (m, 2H), 6,97 (s, 2H), 3,90 (s, 6H), 3,81 (s, 3H), 2,93 (s, 3H). MS (ESI) m/z 437 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

Compuesto 518

Síntesis de la (4-(2-aminotiazol-4-il)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil) (pentafluorofenil)metanona

De la misma forma que en la síntesis de los Compuestos 495 y 516, se sintetizó el Compuesto 518.

MS (ESI) m/z 438 ($\text{M}^+ + 1$).

Compuesto 519

Síntesis de la (4-(2-aminotiazol-4-il)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil) (fenil)metanona

De la misma forma que en la síntesis del Compuesto 516, y mediante la utilización de bromobenceno como material de partida, se sintetizó el Compuesto 519.

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 9,003 (s, 1H), 8,155 (d, *J* = 1,53 Hz, 1H), 8,055 (dd, *J* = 7,98, 1,50 Hz, 1H), 7,882 (s, 1H), 7,645-7,533 (m, 4H), 7,467-7,375 (m, 3H), 7,217 (s, 2H). MS (ESI) *m/z* 348 (M⁺ + H).

Compuesto 525Síntesis de la (3'-amino-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)bifenil-4 il)(3,4,5-trimetoxifenil)metanona

De la forma que se muestra en la Reacción 6, se sintetizó el Compuesto 21, y se procedió a añadir triazol a éste, para obtener la (4-bromo-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)(3,4,5-trimetoxifenil)metanona. A continuación, la (4-bromo-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)(3,4,5-trimetoxifenil)metanona de esta forma obtenida y el ácido 3-aminobenzenoborónico, se sometieron a la reacción de Suzuki, para obtener el Compuesto 525.

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 9,12 (s, 1H), 7,97 (m, 2H), 7,84 (dd, *J* = 8,1, 1,8 Hz, 1H), 7,69 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,18 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,04~7,00 (m, 2H), 6,89 (s, 2H), 6,69~6,65 (m, 1H), 5,26 (brs, NH₂), 3,74 (s, 6H), 3,72 (s, 3H). MS (ESI) *m/z* 431 (M⁺ + H).

Compuesto 531Síntesis de la N-(4-(3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-4-(3,4,5-trimetoxibenzoil) fenil)-1H-imidazol-2-il)acetamida

Se procedió a disolver la 1-(3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-4-(3,4,5-trimetoxibenzoil)fenil)-2-bromoetanona (80,2 mg, 0,2 mmol), obtenida como un intermediario sintético del Compuesto 516, en acetonitrilo (5 ml) y, a esta solución, se le añadió 1-acetilguanidina (25,6 mg), a la temperatura ambiente. A continuación, la mezcla, se agitó, durante un transcurso de tiempo de 3 horas, a una temperatura de 90°C. Después de haberse completado la reacción, la mezcla de reacción, se enfrió a la temperatura ambiente, y se secó, mediante la acción del vacío, para eliminar el disolvente. El residuo resultante, se purificó mediante cromatografía de columna (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH=20/1→10/1), para obtener el Compuesto 531 (29,3 mg, 48%) como un sólido de color amarillo.

¹H NMR (300 MHz, Acetona-*d*₆) δ 8,694 (s, 1H), 8,079 (m, 1H), 8,077 (m, 1H), 7,831 (s, 1H), 7,621-7,599 (m, 2H), 6,977 (s, 2H), 3,788 (s, 6H), 3,772 (s, 3H). MS (ESI) *m/z* 463 (M⁺ + H).

Compuesto 534Síntesis de la (4-(tiazol-5-il)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)(3,4,5-trimetoxifenil)metanona

A la (2-fluoro-4-(tiazol-5-il)fenil)(3,4,5-trimetoxifenil)metanona obtenida de la misma forma que en la síntesis de Compuesto 463 de la Reacción 6, mediante la utilización de 5-bromotiazol, como material de partida, se le añadió 1,2,4-triazol, de la misma forma que en la síntesis del Compuesto 455, para sintetizar el Compuesto 534.

¹H NMR (Acetona-*d*₆) δ 9,12 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,16 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,97 (dd, *J* = 8,0, 1,8 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,74 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,00 (s, 2H), 3,79 (s, 6H), 3,78 (s, 3H). MS (ESI) *m/z* 423 (M⁺ + H).

Compuesto 538Síntesis de la (4-(difluorometoxi)-3,5-dimetoxifenil)(4-(tiazol-2-il)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)metanona

De la misma forma que en la síntesis del Compuesto 455, se procedió a añadir triazol, al Compuesto 463, para obtener la (4-

hidroxi-3,5-dimetoxifenil)(4-(tiazol-2-il)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)metanona. La (4-hidroxi-3,5-dimetoxifenil)(4-(tiazol-2-il)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)metanona de esta forma obtenida (33,6 mg, 0,08 mmol) y Cs₂CO₃ (52,1 mg), se disolvieron en N,N-dimetilformamida (3 ml) y, a esta solución, se le añadió 2-cloro-2,2-difluoroacetato de metilo (11,4 µl), a la temperatura ambiente. La mezcla, se agitó, durante un transcurso de tiempo de 1 hora, a una temperatura de 130°C. La mezcla de reacción, se diluyó con una solución de EtOAc. La capa orgánica, se lavó con agua, y salmuera, y se secó sobre MgSO₄ anhidro. La sustancia sólida, se separó mediante filtrado, y el filtrado, se secó, bajo la acción del vacío, para eliminar el disolvente. El residuo resultante, se purificó mediante cromatografía de columna (SiO₂, Hex/EtOAc=1/1→1/5), para obtener el Compuesto 538 (19,9 mg, 54%) como un sólido de color blanco.

¹H NMR (Acetona-*d*₆) δ 8,913 (s, 1H), 8,385~8,378 (m, 1H), 8,270 (dd, *J* = 8,04, 1,68 Hz, 1H), 8,036 (d, *J* = 3,21 Hz, 1H), 7,868~7,800 (m, 3H), 7,081 (s, 2H), 3,845 (s, 6H), 3,819 (d, *J* = 11,4 Hz, 1H). MS (ESI) *m/z* 459 (M⁺ + H).

Compuesto 547Síntesis de la (4-(2-aminotiazol-4-il)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)(4-(difluorometoxi)-3,5-dimetoxifenil)metanona

De la misma forma que en la síntesis del Compuesto 538, se sintetizó el Compuesto 547.

¹H NMR (Acetona-*d*₆) δ 8,770 (s, 1H), 8,199 (dd, *J* = 1,59, 0,33 Hz, 1H), 8,130 (dd, *J* = 8,07, 1,62 Hz, 1H), 7,843 (s, 1H), 7,671 (dd, *J* = 8,07, 0,39 Hz, 1H), 7,336 (d, *J* = 0,72 Hz, 1H), 7,029 (s, 2H), 6,605 (brs, 2H), 3,843 (s, 7H). MS (ESI) *m/z* 474 (*M*⁺ + H).

Compuesto 550Síntesis de la (5'-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-4'-(3,4,5-trimetoxibenzoil) bifenil-3-sulfonamida

De la forma que se muestra en la Reacción 6, se procedió a añadir triazol a la 5'-fluoro-4'-(3,4,5-trimetoxibenzoil)-bifenil-3-sulfonamida, obtenida de la misma forma que en la síntesis del Compuesto 463, para sintetizar el Compuesto 550.

¹H NMR (CDCl₃) δ 8,90 (s, 1H), 8,33 (t, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,08 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,05 (dd, *J* = 1,8, 1,2 Hz, 1H), 8,02 (dd, *J* = 8,1, 1,8 Hz, 1H), 7,98 (dd, *J* = 1,8, 1,2 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,80 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,72 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,99 (s, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,80 (s, 6H). MS (ESI) *m/z* 495 (*M*⁺ + H).

Compuesto 554Síntesis de la ((4-(4-hidroximetil)tiazol-2-il)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)(3,4,5-trimetoxifenil)metanona

Se procedió a disolver la (4-(4-((metoximetoxi)metil)tiazol-2-il)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)(3,4,5-trimetoxifenil)-metanona (30 mg, 0,06 mmol), obtenida de la misma forma que en la síntesis del Compuesto 464, en tetrahidrofurano anhidro (2 ml) y, a esta solución, se le añadió ácido clorhídrico 6 *N* (1 ml). A continuación, la mezcla, se agitó, durante un transcurso de tiempo de 24 horas, a la temperatura ambiente. Después de haberse completado la reacción, la mezcla de reacción, se extrajo con agua (2 ml) y EtOAc (6 ml). La capa orgánica, se lavó con salmuera, y se secó sobre MgSO₄ anhidro. La sustancia sólida, se separó mediante filtrado y, el filtrado, se concentró, mediante la acción del vacío. El residuo resultante, se purificó mediante cromatografía de columna (SiO₂, *n*-Hex/EA=1/1→1/99), para obtener el Compuesto 554 (106 mg, 99%).

¹H NMR (CDCl₃ + MeOH-*d*₄) δ 8,84 (1H), 8,33 (d, *J* = 1,56 Hz, 1H), 8,20 (dd, *J* = 8,0, 1,68 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,74 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,53 (s, 1H), 6,97 (s, 2H), 4,79 (s, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,79 (s, 6H). MS (ESI) *m/z* 453 (*M*⁺ + H).

Compuesto 560Síntesis de la N-(4-(3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-4-(3,4,5-trimetoxibenzoil)fenil)tiazol-2-il)acetamida

Se procedió a disolver el Compuesto 516 (36,9 mg, 0,08 mmol) en diclorometano (3 ml) y, a esta solución, se le añadieron piridina (8,2 ml) y bromuro de acetilo (9,4 ml). La mezcla, se agitó, durante un transcurso de tiempo de 24 horas, a la temperatura ambiente. Después de haberse completado la reacción, la mezcla de reacción, se secó, bajo la acción del vacío. El residuo resultante, se purificó mediante cromatografía de columna (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH=20/1→10/1), para obtener el Compuesto 560 (13,1 mg, 32,4%), como un sólido de color blanco.

¹H NMR (CDCl₃) δ 8,726 (d, *J* = 4,80 Hz, 1H), 8,346 (s, 1H), 8,082 (d, *J* = 1,60 Hz, 1H), 7,970~7,943 (m, 2H), 7,625 (m, 1H), 7,343 (s, 1H), 6,973 (s, 2H). MS (ESI) *m/z* 480 (*M*⁺ + H).

Compuesto 561Síntesis del 4-(3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-4-(3,4,5-trimetoxibenzoil)fenil)tiazol-2-ilcarbamato de metilo

De la misma forma que en la síntesis del Compuesto 560, Compuesto 561 se sintetizó.

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 12,029 (s, 1H), 9,029 (s, 1H), 8,236 (d, *J* = 1,60 Hz, 1H), 8,118 (dd, *J* = 8,00, 1,60 Hz, 1H), 7,966 (s, 1H), 7,960 (s, 1H), 7,686 (d, *J* = 8,00 Hz, 1H), 6,845 (s, 2H), 3,852 (s, 3H), 3,750 (s, 6H), 3,705 (s, 3H). MS (ESI) *m/z* 496 (*M*⁺ + H).

Compuesto 562Síntesis de la (4-(tiazol-4-il)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)(3,4,5-trimetoxifenil)metanona

De la misma forma que en la síntesis del Compuesto 464, se sintetizó el Compuesto 562.

¹H NMR (CDCl₃) δ 8,94 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,26 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,13 (dd, J = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,80 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,97 (s, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,80 (s, 6H). MS (ESI) m/z 423 (M⁺ + H).

Compuesto 563

Síntesis de la (4-(2-(2-hidroxiopropan-2-il)tiazol-4-il)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)(3,4,5-trimetoxifenil)metanona

De la misma forma que en la síntesis del Compuesto 464, se sintetizó el Compuesto 563.

¹H NMR (CDCl₃) δ 8,56 (s, 1H), 8,24 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,09 (dd, J = 8,0, 1,5 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,64 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,97 (s, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,83 (s, 6H), 1,75 (s, 6H). MS (ESI) m/z 481 (M⁺ + H).

Compuesto 564

Síntesis de la (4-(2-(hidroximetil)tiazol-4-il)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il) fenil)(3,4,5-trimetoxifenil)metanona

De la misma forma que en la síntesis del Compuesto 554, se sintetizó el Compuesto 564.

¹H NMR (MeOH-d₄ + CDCl₃) δ 8,53 (s, 1H), 8,20 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,08 (dd, J = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,65 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,99 (s, 2H), 4,96 (s, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,81 (s, 6H). MS (ESI) m/z 453 (M⁺ + H).

Compuesto 568

Síntesis de la (3-(tiofen-3-il)fenil)(3,4,5-trimetoxifenil)metanona

En primer lugar, se procedió a añadir magnesio al 1-bromo-3,4,5-trimetoxibenceno, como material de partida, de la forma que se muestra en la Reacción 6 y, a continuación, a esta mezcla, se le añadió 3-bromobenzaldehído, para obtener un compuesto. El compuesto de esta forma obtenido, se oxidó, mediante la utilización de PDC, para obtener un derivado del compuesto 21 [(3-bromofenil)(3,4,5-trimetoxifenil) metanona]. El compuesto de esta forma obtenido y el ácido tiofen-3-borónico, se sometieron a la reacción de Suzuki, de la misma forma en la síntesis del Compuesto 457, para obtener el Compuesto 568. MS (ESI) m/z 355 (M⁺ + H).

Compuesto 570

Síntesis de la (3-(2-aminotiazol-4-il)fenil)(3,4,5-trimetoxifenil)metanona

Mediante la utilización de la (3-bromofenil)(3,4,5-trimetoxifenil)metanona, la cual es un intermediario sintético del Compuesto 568, como material de partida, se procedió a introducir aminotiazol, de la misma forma que en la síntesis del Compuesto 516, para obtener el Compuesto 570. MS (ESI) m/z 371 (M⁺ + H).

Compuesto 571

Síntesis de la (4-(2-aminotiazol-4-il)fenil)(3,4,5-trimetoxifenil) metanona

En primer lugar, se procedió a añadir magnesio, al 1-bromo-3,4,5-trimetoxibenceno, como material de partida, de la forma que se muestra en la Reacción 6 y, a continuación, a esta mezcla, se le añadió 4-bromobenzaldehído, para obtener un compuesto. El compuesto de esta forma obtenido, se oxidó, mediante la utilización de PDC, para obtener un derivado del compuesto 21 [(4-bromofenil)(3,4,5-trimetoxifenil)metanona]. Mediante la utilización del compuesto de esta forma obtenido, como material de partida, se procedió a introducir aminotiazol, de la misma forma que en la síntesis del Compuesto 516, para obtener el Compuesto 571, en forma de un sólido de color blanco.

¹H NMR (Acetona-d₆) δ 8,12 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,92 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,46 (s, 1H), 7,12 (s, 2H), 3,87 (s, 6H), 3,84 (s, 3H).

Compuesto 581

Síntesis de la (3-(tiazol-2-il)fenil)(3,4,5-trimetoxifenil)metanona

En primer lugar, se procedió a añadir magnesio, al 1-bromo-3,4,5-trimetoxibenceno, como material de partida, de la forma que se muestra en la Reacción 6 y, a continuación, a esta mezcla, se le añadió cloruro de 3-yodobenzoilo, para obtener un derivado del compuesto 21 [(3-yodofenil)(3,4,5-trimetoxifenil)metanona]. El compuesto de esta

forma obtenido (88 mg, 0,250 mmol), se disolvió en tetrahidrofurano (2,5 ml), y a esta solución, se le añadieron, lentamente, 2-(tributilstannil)tiazol (135 µl, 0,425 mmol) y Pd(PPh₃)₂Cl₂ (8,79 mg, 0,012 mmol), a la temperatura ambiente. La mezcla, se sometió a reflujo, durante un transcurso de tiempo de 2 horas. Después de haberse completado la reacción, la mezcla de reacción, se diluyó con EtOAc, y a continuación, a esta mezcla, se le añadió una solución acuosa de bicarbonato sódico. De la solución resultante, se extrajo una capa orgánica. La capa orgánica, se lavó con agua, y salmuera, y se secó sobre MgSO₄ anhidro. La sustancia sólida, se separó mediante filtrado, y el filtrado, se concentró, mediante la acción del vacío. El residuo resultante, se purificó mediante cromatografía de columna (SiO₂, n-Hex/EA=2/1→1/1), para obtener el Compuesto 581 (20 mg, 22%), en forma de un sólido de color amarillo.

¹H NMR (CDCl₃) δ 8,36 (dd, J = 0,28 Hz, 1H), 8,21 (dt, J = 4,76 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 3,36 Hz, 1H), 7,89~7,82 (m, 1H), 7,06~7,56 (m, 1H), 7,381 (d, J = 3,28 Hz, 1H), 7,09 (s, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,86 (s, 6H). MS (ESI) m/z 336 (M+1).

Compuesto 583

Síntesis de la (2-metoxi-5-(tiazol-2-il)fenil)(3,4,5-trimetoxifenil)metanona

En primer lugar, se procedió a añadir magnesio al 1-bromo-3,4,5-trimetoxibenceno, como material de partida, de la forma que se muestra en la Reacción 6 y, a continuación, a esta mezcla, se le añadió 2-fluoro-5-yodobenzoílo, para obtener un derivado del compuesto 21 [(2-fluoro-5-yodofenil)(3,4,5-trimetoxifenil)metanona]. Mediante la utilización de NaOMe, se sustituyó el grupo fluoro del compuesto de esta forma obtenido, con un grupo metoxi, para obtener la (2-metoxi-5-yodofenil)(3,4,5-trimetoxifenil)metanona. La (2-metoxi-5-yodofenil)(3,4,5-trimetoxifenil)metanona de esta forma obtenida (320 mg, 0,75 mmol), se disolvió en tetrahidrofurano (50 ml), y a esta disolución, se le añadieron, lentamente, 2-(tributilstannil)tiazol (475 mg, 1,27 mmol) y Pd(PPh₃)₂Cl₂ (26 mg, 0,04 mmol), a la temperatura ambiente. La mezcla, se sometió a reflujo, durante un transcurso de tiempo de 8 horas. Después de haberse completado la reacción, la mezcla de reacción, se extrajo con agua y EtOAc. La capa orgánica, se lavó con salmuera, y se secó sobre MgSO₄ anhidro. La sustancia sólida, se separó mediante filtrado, y el filtrado se concentró, mediante la acción del vacío. El residuo resultante, se purificó mediante cromatografía de columna (SiO₂, n-Hex/EA=1/2), para obtener el Compuesto 583 (140 mg, 49%).

¹H NMR (PDCI₃) δ 8,11 (dd, J = 2,32, 8,68 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 2,24 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 3,68 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 3,28 Hz, 1H), 7,13 (s, 2H), 7,09 (d, J = 8,68 Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,84 (s, 9H). MS (ESI) m/z 358 (M⁺ + H).

Compuesto 587

Síntesis de la (3-(oxazol-2-il)fenil)(3,4,5-trimetoxifenil)metanona

De la misma forma que en la síntesis del Compuesto 581, se obtuvo el Compuesto 587, en forma de un sólido de color blanco.

¹H NMR (PDCI₃) δ 8,45 (s, 1H), 8,29 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,89~7,87 (m, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,77~7,75 (m, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,08 (s, 2H), 3,9 (s, 3H), 3,87 (s, 6H). MS (ESI) m/z 340 (M+1).

Compuesto 588

Síntesis de la (2-metoxi-5-(tiofen-3-il)fenil)(3,4,5-trimetoxifenil)metanona

Se procedió a someter la (2-metoxi-5-yodofenil)(3,4,5-trimetoxifenil)metanona, la cual es un intermediario sintético del Compuesto 583, y el ácido tiofen-3-borónico, a la reacción de Suzuki, de la misma forma que en la síntesis del Compuesto 457, para obtener el Compuesto 588.

MS (ESI) m/z 385 (M⁺ + H).

Compuesto 590

Síntesis de la (2-metoxi-5-(oxazol-2-il)fenil)(3,4,5-trimetoxifenil)metanona

De la misma forma que en la síntesis del Compuesto 583, se obtuvo el Compuesto 590.

¹H NMR (CDCl₃) δ 8,17 (dd, J = 2,20, 8,72 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 2,16 Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,11 (s, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,84 (s, 6H). MS (ESI) m/z 370 (M⁺ + H).

Compuesto 591

Síntesis de la (3-(1H-pirrol-2-il)fenil)(3,4,5-trimetoxifenil) metanona

Se procedió a someter la (3-yodofenil)(3,4,5-trimetoxifenil)metanona, la cual es un intermediario sintético del Compuesto 581, y el ácido (1-(tert.-butoxicarbonil)-1H-pirrol-2-il)borónico, a la reacción de Suzuki, de la misma forma que en la síntesis del Compuesto 457, para obtener el Compuesto 591.

5 MS (ESI) m/z 338 ($M^+ + H$).

Compuesto 594

Síntesis de la (2-metoxi-5-(tiofen-2-il)fenil)(3,4,5-trimetoxifenil)metanona

10

De la misma forma que en la síntesis del Compuesto 583, se obtuvo el Compuesto 594.

1H NMR ($CDCl_3$) δ 7,71 (dd, $J = 2,36, 8,62$ Hz, 1H), 7,59 (d, $J = 2,36$ Hz, 1H), 7,25 (m, 2H), 7,14 (s, 2H), 7,06 (m, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,85 (s, 6H), 3,81 (s, 3H). MS (ESI) m/z 385 ($M^+ + H$).

15

Compuesto 595

Síntesis de la (2-metoxi-5-(metiltiazol-4-il)fenil)(3,4,5-trimetoxifenil)metanona

20

Se procedió a disolver la (2-fluoro-5-(2-metiltiazol-4-il)fenil)(3,4,5-trimetoxifenil)metanona (50 mg, 0,13 mmol), como un intermediario sintético del Compuesto 596, en NaOMe (2 ml) y metanol (5 ml). La solución, se calentó a reflujo, durante un transcurso de tiempo de 3 horas. Después de haberse completado la reacción, la solución de reacción, se extrajo con agua y diclorometano y la capa orgánica, se concentró, mediante la acción del vacío. El residuo resultante, se purificó mediante cromatografía de columna (SiO_2 , n-Hex/EA=1/1), para obtener el Compuesto 595 (41 mg, 80%).

25

MS (ESI) m/z 400 ($M^+ + H$).

Compuesto 596

30

Síntesis de (5-(2-metiltiazol-4-il)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)(3,4,5-trimetoxifenil)metanona

Se procedió a añadir 1,2,4-triazol, a la (2-fluoro-5-(2-metiltiazol-4-il)fenil)(3,4,5-trimetoxifenil)metanona, obtenida de la misma forma que en la síntesis del Compuesto 463, para sintetizar el Compuesto 596.

35

1H NMR (Acetona- d_6) δ 8,71 (s, 1H), 8,35 (dd, $J = 8,4, 2,0$ Hz, 1H), 8,23 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,84 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,01 (s, 2H), 3,78 (s, 9H), 2,75 (s, 3H). MS (ESI) m/z 437 ($M^+ + H$).

Compuesto 597

40

Síntesis de la (2-amino-5-(1H-pirrol-2-il)fenil)(3,4,5-trimetoxifenil)metanona

De la misma forma que en la síntesis del Compuesto 457, se procedió a someter el Compuesto 19, mostrado en la Reacción 5, el ácido (1-(tert.-butoxicarbonil)-1H-pirrol-2-il)borónico, a la reacción de Suzuki, para obtener la N-(4-(1H-pirrol-2-il)-2-(3,4,5-trimetoxibenzoil)fenil)acetamida. La N-(4-(1H-pirrol-2-il)-2-(3,4,5-trimetoxibenzoil)fenil)acetamida (20 mg, 0,05 mmol) de esta forma obtenida, se disolvió en metanol (3 ml) y, a esta solución, se le añadieron NaOMe (30 μ l, 0,5 mmol, 1,0 M / tetrahidrofurano), a la temperatura ambiente. La mezcla, se sometió a reflujo, mediante agitación, durante un transcurso de tiempo de 3 horas, a una temperatura de 80°C. Después de haberse completado la reacción, la mezcla de reacción, se enfrió a la temperatura ambiente, y se diluyó, con una solución de EtOAc. La capa orgánica, se lavó con agua, y salmuera. La capa orgánica extraída, se secó sobre $MgSO_4$ anhidro, y la sustancia sólida, se separó mediante filtrado. El filtrado, se concentró, mediante la acción del vacío. El residuo resultante, se purificó mediante cromatografía de columna (SiO_2 , n-Hex/EA=2/1 $\rightarrow$ 1/2), para obtener el Compuesto 597 (8 mg, 45%), en forma de un sólido de color amarillo.

45

50

1H NMR ($CDCl_3$) δ 7,74 (s, 1H), 7,62-7,60 (m, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,92 (d, $J = 8,64$ Hz, 1H), 6,69 6,68 (m, 1H), 6,61 (s, 1H), 6,26 6,25 (m, 1H), 6,07-6,05 (m, 1H), 3,86-3,82 (m, 9H). MS (ESI) m/z 353 ($M^+ + H$).

Compuesto 598

60

Síntesis de (2-metoxi-5-(1H-pirazol-5-il)fenil)(3,4,5-trimetoxifenil)metanona

De la misma forma que en la síntesis del Compuesto 457, se procedió a someter a la (2-metoxi-5-yodofenil)(3,4,5-trimetoxifenil)metanona, como un intermediario sintético del Compuesto 583, y al éster pinacólico del ácido pirazolborónico, a la reacción de Suzuki, para obtener el Compuesto 598.

65

MS (ESI) m/z 369 ($M^+ + H$).

Compuesto 599

5 Síntesis de la (4-(1H-pirrol-2-il)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)(3,4,5-trimetoxifenil)metanona

De la misma forma que en la síntesis del Compuesto 443, mostrado en la Reacción 6, se obtuvo el Compuesto 599.

MS (ESI) m/z 405 ($M^+ + H$).

10

Compuesto 601

Síntesis de la (2-hidroxi-5-(tiazol-2-il)fenil)(3,4,5-trimetoxifenil)metanona

15 De la misma forma que en la síntesis del Compuesto 240, se obtuvo el Compuesto 601.

MS (ESI) m/z 372 ($M^+ + H$).

Compuesto 602

20

Síntesis de la (4-(oxazol-2-il)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)(3,4,5-trimetoxifenil)metanona

De la misma forma que en la síntesis del Compuesto 443, mostrado en la Reacción 6, se obtuvo el Compuesto 602.

25 1H NMR ($CDCl_3$) δ 8,53 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,27 (dd, $J = 1,16, 8,04$ Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,72 (d, $J = 8,00$ Hz, 1H), 7,37 (s, 1H), 6,99 (s, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,86 (s, 6H). MS (ESI) m/z 407 ($M^+ + H$).

Protocolo experimental de la medición activa para compuestos, de una forma especial, para la presente invención

30 1. Efecto Inhibitorio para el cultivo de la Línea Celular HL60

Para el cultivo de las células HL60, se utilizó un medio de cultivo RPMI1640 contenido en FBS, al 10%. La sustancia de ensayo, se preparó procediendo a disolver, en DMSO, a una concentración de 10 mg/ml, y diluyendo continuamente con PBS, a una concentración final de 100 $\mu g/ml$ a 0,03 $\mu g/ml$. A continuación, se procedió a añadir, en una microplaca de 96 pozos, 180 μl del medio que contenía $6,9 \times 10^4$ células/ml de células y 20 μl de la sustancia de ensayo diluida de una forma continua. La mezcla, se cultivó, a una temperatura de 37°C, con una atmósfera con 5% de CO_2 , durante un transcurso de tiempo de 3 días. Después de haberse completado el cultivo, se procedió a añadir, a todos los pozos, 50 μl de una solución de 1,25 mg/ml de MTT (3-(bromuro de 4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolio), disuelto en PBS y, la mezcla resultante, se hizo reaccionar, a una temperatura de 37°C, durante un transcurso de tiempo de 3 horas. Los cristales de formazán obtenidos, se disolvieron en 150 μl de DMSO y, se procedió a medir la absorbancia, a 570 nm.

35

40

2.- Efecto inhibitorio de la polimerización de la tubulina

45 Con objeto de medir el efecto de inhibición de la formación de de tubulina, se procedió a utilizar un equipo de ensayo, a modo de "kit", del tipo "HTS-Tubulin Polymerization Assay Kit (Cytoskeleton, CDS01), y se midió la turbidez, mediante la utilización de un dispositivo del tipo "Molecular Device SPECTRA MAX Plus model". Se procedió a disolver la sustancia de ensayo en DMSO y, a continuación, de diluyó. Todos los reactivos, se añadieron a una microplaca, la cual se enfrió, a una temperatura de 0°C. Se estandarizó una absorbancia a 340 nm. La polimerización, se llevó a cabo a una temperatura de 37°C, durante un transcurso de tiempo de 3 horas.

50

(Véase J. Med. Chem., 42, 3789-3799, 1999; Cancer Res., 64, 4621-4628, 2004; Mol. Pharmacol., 65, 77-84, 2004)

Las Tablas 11 a 13 que se facilitan abajo, a continuación, son listas de la actividad anticancerígena y el efecto de inhibición de una formación de microtúbulo, de cada compuesto.

55

Tabla 11

	Com- puesto	Inhibición del crecimiento de la HL60 (μ M)	Inhibición de la polimerización de tubulina (μ M)
5	200	0.13	
	203	0.035	3.2
	206	0.145	
	209	0.54	
10	213	0.137	5.9
	224	0.11	2.5
	225	0.058	8.07
15	226	0.37	1.07
	231	0.12	3.03
	235	0.28	4.47
20	237	0.27	6.03
	238	0.34	6.74
	241	0.09	4.48
	249	0.12	6.68
25	264	0.48	8.23
	265	0.39	7.43
	269	1.69	7.92
30	272	1.34	>10
	277	0.11	
	278	0.03	3.91
	279	0.13	
35	282	0.15	
	283	0.048	
	286	0.07	1.34
40	289	0.007	2.31
	293	0.017	
	296	1.23	1.33
45	294	0.10	
	297	0.035	3.61
	298	0.16	2.60
50	300	0.17	
	301	0.08	
	308	0.19	2.51
	316	0.14	1.39
55	322	0.17	2.37

Continuación Tabla 11

Com- puesto	Inhibición del crecimiento de la HL60 (μ M)	Inhibición de la polimerización de tubulina (μ M)
323	0.17	2.01
327	0.09	
335	0.22	5.57
337	0.19	
341	0.11	4.33
346	0.10	3.37
347	0.03	3.22
348	0.10	3.95
354	0.11	
359	0.10	7.71
363	0.11	2.47

Tabla 12

Com- puesto	Inhibición del crecimiento de la HL60 (μ M)	Inhibición de la polimerización de tubulina (μ M)
365	0.07	1.84
372	0.11	8.57
374	0.1	2.15
375	0.04	1.70
379	0.11	5.41
380	0.11	3.11
391	0.12	3.45
399	0.11	
401	0.03	2.66
409	0.03	3.31
410	0.10	
442	0.033	4.51
443	0.08	
446	0.17	5.53
455	3.10	
457	11.58	
458	3.18	
462	0.033	4.64
464	0.09	8.70
476	0.025	

Continuación Tabla 12

Com- puesto	Inhibición del crecimiento de la HL60 (μ M)	Inhibición de la polimerización de tubulina (μ M)
479	0.025	
484	4.24	
486	0.16	
494	0.12	
506	0.16	
511	0.10	

Tabla 13

Com- puesto	Inhibición del crecimiento de la HL60 (μ M)
519	25
525	0.09
531	0.33
534	0.06
538	0.28
547	0.03
550	0.02
554	0.09
560	0.09
561	0.32
562	0.08
563	0.25
564	0.09
568	0.36
570	0.12
571	0.11
581	0.04
583	0.01
587	0.04
588	0.12
590	0.01
591	0.20
594	0.12
595	0.12
596	0.23
597	0.22
598	0.39

Continuación Tabla 13

Com- puesto	Inhibición del crecimiento de la HL60 (μ M)
599	0.14
601	0.09
602	0.17

5

Aplicabilidad industrial

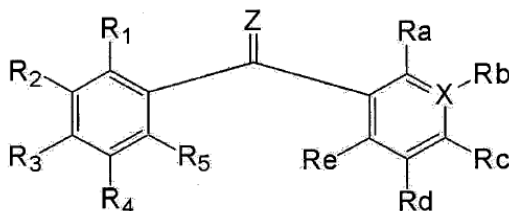
- 10 Tal y como se ha visto anteriormente, arriba, el derivado de benzofenona en concordancia con la presente invención, tiene una actividad inhibitoria de la formulación de microtúbulo, y puede utilizarse como un agente terapéutico, para tumores malignos, procediendo a eliminar las células que proliferan de una forma activa, las infecciones víricas o bacterianas, la reestenosis vascular, las enfermedades inflamatorias, las enfermedades autoinmunes, y la psoriasis.
- 15 Si bien las formas preferidas de presentación de la presente invención, se dado para propósitos ilustrativos, aquéllas personas expertas en el arte especializado de la técnica, apreciarán el hecho de que es posible el realizar varias modificaciones, adiciones y substituciones, sin apartarse del alcance y el espíritu de la presente invención, de la forma que ésta se da a conocer en las reivindicaciones que se acompañan.

20

REIVINDICACIONES

1.- Un compuesto representado mediante la siguiente fórmula I, una sal de éste farmacéuticamente aceptable, un hidrato de éste, o un solvato de éste,

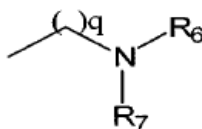
Fórmula 1



(I)

en donde, R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , y R_5 , pueden ser idénticas o diferentes la una con respecto a las otras, éstas pueden formar un anillo de dioxano ó de dioxolano mediante la conexión con carbonos contiguos, y son, cada una de ellas, de una forma independiente hidrógeno, hidroxilo, hidroxialquilo, flúor, bromo, cloro, alquilo C_{1-6} , sustituido o insustituido, alcoxi C_{1-3} , formilo, [1,3]dioxano, o un grupo funcional representado mediante la siguiente fórmula estructural 1,

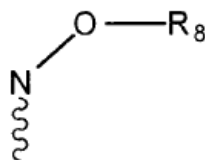
Fórmula estructural 1



en donde, q es 1 ó 2, y R_6 y R_7 son, cada una de ellas, de una forma independiente, hidrógeno ó alquilo C_{1-3} ;

Z es O, S, o un grupo funcional representado mediante la siguiente fórmula estructural 2,

Fórmula estructural 2

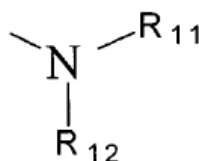


en donde, R_8 , es hidrógeno ó alquilo C_{1-3} ;

X es C ó N, con la condición de que, cuando X es C, Rb es hidrógeno, alcoxi C_{1-3} , alquilo C_{1-6} , sustituido o insustituido, o un grupo funcional, representado mediante la forma estructural 1, y cuando X es N, Rb no existe;

Ra es hidrógeno, flúor, $-CONH_2$, $-COOH$, nitro, $-OR_9$, $-CO-R_{10}$ ó $-COO-R_{10}$, en donde R_9 , es hidrógeno, alquilo C_{1-6} , sustituido ó insustituido, fenilo, $-SO_2-R_{10}$, ó $-CO_2R_{10}$, y en donde, R_{10} , es alquilo C_{1-6} , sustituido o insustituido, ó fenilo, sustituido o insustituido, o un grupo funcional representado mediante la siguiente fórmula estructural 3,

Fórmula estructural 3



en donde, R_{11} y R_{12} son, cada una de ellas, de una forma independiente, formilo, alcoxi C_{1-3} , piridina, pirimidina,

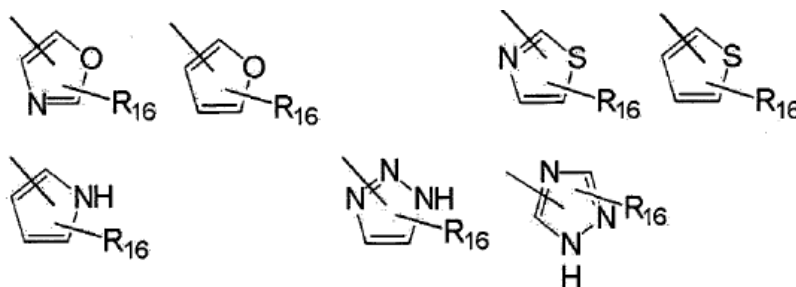
alquilo C₁₋₆, sustituido o insustituido, hidroxialquilo, -COR₁₀, -COO-R₁₀, ó -SO₂-R₁₀, en donde, R₁₀, es alquilo C₁₋₆, sustituido o insustituido, ó fenilo sustituido o insustituido,

o un anillo heterocíclico C₅ ó C₆ que contiene, de una forma arbitraria, por lo menos un heteroátomo, seleccionado de entre el grupo consistente en O, S, y N, en donde el anillo, puede no tener un sustituyente, o puede encontrarse arbitrariamente sustituido con por lo menos uno de entre un alquilo C₁₋₆ sustituido o insustituido, alcoxi C₁₋₃, tiol, amino, nitro, tiometilo, ácido carboxílico, carboxilato de metilo, -CF₃, ó -NR₁₃R₁₄, en donde, R₁₃ y R₁₄ son, cada una de ellas, de una forma independiente, alquilo C₁₋₆, sustituido o insustituido, hidroxialquilo, CO-R₁₀, -COO-R₁₀, ó -SO₂-R₁₀, en donde, R₁₀, es alquilo C₁₋₆, sustituido o insustituido, ó fenilo sustituido o insustituido;

Rd es hidrógeno, un anillo heterocíclico C₅ ó C₆ que contiene, de una forma arbitraria, por lo menos un heteroátomo, seleccionado de entre el grupo consistente en O, S, y N (el anillo, puede no tener un sustituyente, o puede encontrarse arbitrariamente sustituido con por lo menos uno de los sustituyentes consistentes en alquilo C₁₋₆, sustituido o insustituido, alcoxi C₁₋₃, ó -NR₁₃R₁₄, ó un fenilo sustituido con R₁₅, en donde, R₁₅, es hidrógeno, hidroxilo, nitro, alquilo C₁₋₆, sustituido o insustituido, alcoxi C₁₋₃, fluoro, nitrilo, -NR₁₁R₁₂, -COO-R₁₀, ó -SO₂-R₁₀, en donde, R₁₀ es alquilo C₁₋₆, sustituido o insustituido, o fenilo, sustituido o insustituido, en donde R₁₁ y R₁₂ son, cada una de ellas, de una forma independiente, formilo, alcoxi C₁₋₃, piridina, pirimidina, alquilo C₁₋₆, sustituido o insustituido, hidroxialquilo, -COR₁₀, -COO-R₁₀, ó -SO₂-R₁₀, y en donde, R₁₃ y R₁₄ son, cada una de ellas, de una forma independiente, alquilo C₁₋₆, sustituido o insustituido, hidroxialquilo, CO-R₁₀, -COO-R₁₀, ó -SO₂-R₁₀,

y Rc es un grupo funcional seleccionado de entre el grupo consistente en las siguientes fórmulas 4:

Fórmula estructural 4

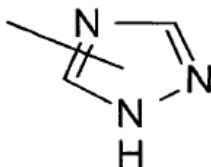


en donde, R₁₆, es hidrógeno, amino, ó alquilo C₁₋₃,

y Re, es hidrógeno ó halógeno.

2.- El compuesto según la reivindicación 1, una sal de éste farmacéuticamente aceptable, un hidrato de éste, o un solvato de éste, en donde, Ra, es un grupo funcional seleccionado entre el grupo consistente en la siguiente fórmula estructural.

Fórmula estructural 9



3.- El compuesto según la reivindicación 1, una sal de éste farmacéuticamente aceptable, un hidrato de éste, o un solvato de éste, en donde, R₂, R₃ y R₄, son, de una forma independiente, metoxi.

4.- El compuesto según la reivindicación 1, en donde, el compuesto, se selecciona entre los siguientes compuestos, una sal de éstos farmacéuticamente aceptable, un hidrato de éstos, o un solvato de éstos:

Compuesto 443

(4-(furan-2-il)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)(3,4,5-trimetoxifenil) metanona;

Compuesto 462

(4-(tiofen-3-il)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)(3,4,5-trimetoxifenil)metanona;

Compuesto 464

5

(4-(tiazol-2-il)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)(3,4,5-trimetoxifenil) metanona;

Compuesto 516

10 (4-(2-aminotiazol-4-il)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)(3,4,5-trimetoxifenil)metanona; y

Compuesto 517

(4-(2-metiltiazol-4-il)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)(3,4,5-trimetoxifenil)metanona.

15

5.- Una composición farmacéutica que tiene la función de inhibir la formación de microtúbulos, la cual comprende el compuesto según la reivindicación 1, una sal de éste farmacéuticamente aceptable, un hidrato de éste, o un solvato de éste, como un componente efectivo, y un soporte o excipiente, farmacéuticamente aceptable, para su uso en un procedimiento para el tratamiento de tumores malignos, infecciones víricas o bacterianas, reestonosis vascular, enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunes, o psoriasis.

20