

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 440 000**

51 Int. Cl.:

A61K 31/435 (2006.01)

A61P 31/04 (2006.01)

C07D 221/18 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.05.2010 E 10719818 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.09.2013 EP 2427190**

54 Título: **Compuestos de 8-aza-tetraciclina**

30 Prioridad:

08.05.2009 US 215747 P

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

27.01.2014

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**CLARK, ROGER B.;
HE, MINSHENG;
PLAMONDON, LOUIS;
XIAO, XIAO-YI y
RONN, MAGNUS**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 440 000 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos de 8-aza-tetraciclina

5 **Antecedentes de la invención**

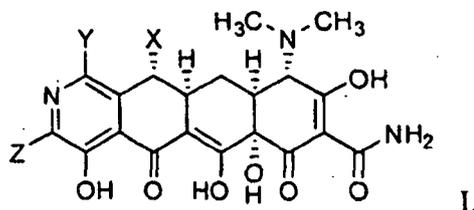
Las tetraciclinas son agentes antimicrobianos de amplio espectro que se usan ampliamente en la medicina humana y veterinaria. La producción total de tetraciclinas por fermentación o semi-síntesis se mide en miles de toneladas métricas al año.

10 El uso generalizado de las tetraciclinas con fines terapéuticos ha dado lugar a la aparición de resistencia a estos antibióticos, incluso entre especies bacterianas altamente susceptibles. Por lo tanto, se necesitan nuevos análogos de tetraciclina con mejores actividades antibacterianas y eficacias contra otras enfermedades o trastornos sensibles a las tetraciclinas.

15 **Resumen de la invención**

Los compuestos de Fórmula I son nuevos análogos de tetraciclina con mejores actividades antibacterianas y eficacias contra otras enfermedades o trastornos sensibles a las tetraciclinas:

20



También se incluyen las sales farmacéuticamente aceptables del compuesto de Fórmula I. A continuación, se proporciona una primera realización de la invención que incluye valores de las variables de la Fórmula I:

25

X se selecciona de entre hidrógeno, alquilo C₁-C₆, fenilo y alcoxi C₁-C₆, en el que cada alquilo C₁-C₆ y alcoxi C₁-C₆ representado por X está opcionalmente sustituido con halo, alquilo C₁-C₆ no sustituido, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ no sustituido o haloalcoxi C₁-C₆;

30

Y se selecciona de entre hidrógeno, flúor, cloro, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alquilen (C₀-C₆)-N(R¹)(R²) y fenilo, en el que

cada R¹ y R² se selecciona independientemente de entre hidrógeno y alquilo C₁-C₆;

Z se selecciona de entre hidrógeno, halo, alquilo C₁-C₆, fenilo, -N(R³)(R⁴), alquilen (C₁-C₆)-N(R⁵)(R⁶), en el que R³ se selecciona de entre hidrógeno, alquilo C₁-C₆, alquilen (C₁-C₆)-fenilo, fenilo, alquilen (C₁-C₆)-(cicloalquilo C₃-C₇), alquilen (C₁-C₆)-O-(alquilo C₁-C₆), alquilen (C₁-C₆)-N(R⁵)(R⁶), -C(O)-alquilen (C₀-C₆)-N(R⁵)(R⁶) y -C(O)-alquilo C₁-C₆;

35

R⁴ se selecciona de entre hidrógeno, alquilo C₁-C₆; o

R³ y R⁴ se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un anillo heterocíclico (de 4-7 miembros) que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de entre S, O o N,

40

R⁵ se selecciona de entre hidrógeno, alquilo C₁-C₆ y fenilo;

R⁶ se selecciona de entre hidrógeno y alquilo C₁-C₆; o

R⁵ y R⁶ se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un anillo heterocíclico (de 4-7 miembros) que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de entre S, O o N,

45

en la que cada alquilo C₁-C₆, alquilen C₁-C₆ o un anillo heterocíclico (de 4-7 miembros) del grupo representado por Z está opcionalmente sustituido con flúor, -OH o -CH₃; y

en la que cada fenilo del grupo representado por X, Y, Z, R³ y R⁵ está opcionalmente sustituido con halo, alquilo C₁-C₆ no sustituido, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ no sustituido o haloalcoxi C₁-C₆, ciano o nitro.

50

En la primera realización, R³ se selecciona además de entre -C(O)H, -C(O)-fenilo y -S(O)₂-R⁵, e Y y Z no son simultáneamente hidrógeno.

55

Otra realización de la presente invención se dirige a una composición farmacéutica que comprende un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable y un compuesto divulgado en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. La composición farmacéutica se usa en terapia, tal como en el tratamiento de una infección en un sujeto.

También se divulga un método de tratamiento de una infección en un sujeto que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto divulgado en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otra realización de la presente invención es el uso de un compuesto divulgado en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para tratar una infección en un sujeto.

- 5 Otra realización de la presente invención es el uso de un compuesto divulgado en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para terapia, tal como el tratamiento de una infección en un sujeto.

Descripción detallada de la invención

- 10 La presente invención se dirige a un compuesto representado por la Fórmula estructural I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Los valores y los valores alternativos de las variables de la Fórmula estructural I se definen de la siguiente manera:

15 X es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, fenilo o alcoxi C₁-C₆. Cada alquilo C₁-C₆ o alcoxi C₁-C₆ del grupo representado por X está opcionalmente sustituido con halo, alquilo C₁-C₆ no sustituido, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ no sustituido o haloalcoxi C₁-C₆. X es hidrógeno o alquilo C₁-C₆. Alternativamente, X es hidrógeno.

20 Y es hidrógeno, flúor, cloro, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alquilen (C₀-C₆)-N(R¹)(R²) o fenilo. Alternativamente, Y es flúor, cloro, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alquilen (C₀-C₆)-N(R¹)(R²) o fenilo. Cada alquilo C₁-C₆, alquilen C₀-C₆ o alcoxi C₁-C₆ del grupo representado por Y está opcionalmente sustituido con halo, alquilo C₁-C₆ no sustituido, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ no sustituido o haloalcoxi C₁-C₆. Y es hidrógeno, cloro, flúor, -N(CH₃)(CH₃), -OCH₃, fenilo o alquilo C₁-C₆.

25 Z es hidrógeno, halo, alquilo C₁-C₆, fenilo, -N(R³)(R⁴) o alquilen (C₁-C₆)-N(R⁵)(R⁶). Alternativamente, Z es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, fenilo o N(R³)(R⁴). Alternativamente, Z es hidrógeno, -NH₂, -NH(CH₂)₂CH₃, -NH(CH₂)₂OCH₃, -NHCH₂CF₃ o -NHCH₂C(CH₃)₂CH₂N(CH₃)CH₃. En otra alternativa, Z es hidrógeno.

Cada R¹ y R² es independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₆.

30 R³ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, -(alquilen C₁-C₆)-fenilo, fenilo, -(alquilen C₁-C₆)-(cicloalquilo C₃-C₇), -(alquilen C₁-C₆)-O-(alquilo C₁-C₆), -(alquilen C₁-C₆)-N(R⁵)(R⁶), -C(O)-(alquilen C₀-C₆)-N(R⁵)(R⁶) o -C(O)-(alquilo C₁-C₆). Alternativamente, R³ se selecciona además de entre -C(O)H, -C(O)-fenilo y -S(O)₂-R⁵.

R⁴ es hidrógeno o alquilo C₁-C₆.

35 Alternativamente, R³ y R⁴ se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un anillo heterocíclico (de 4-7 miembros) que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de entre S, O o N.

R⁵ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆ o fenilo.

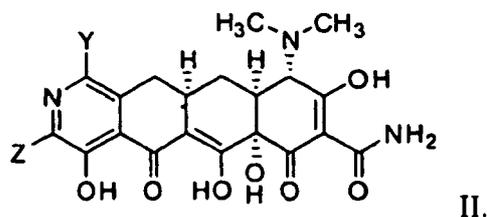
40 R⁶ se selecciona de entre hidrógeno y alquilo C₁-C₆; o

Alternativamente, R⁵ y R⁶ se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un anillo heterocíclico (de 4-7 miembros) que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de entre S, O o N.

45 Cada alquilo C₁-C₆, alquilen C₁-C₆ o un anillo heterocíclico (de 4-7 miembros) del grupo representado por Z está opcionalmente sustituido con flúor, -OH o -CH₃.

50 Cada fenilo del grupo representado por X, Y, Z, R³ y R⁵ está opcionalmente sustituido con halo, alquilo C₁-C₆ no sustituido, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ no sustituido, haloalcoxi C₁-C₆, ciano o nitro. Preferentemente, cada fenilo del grupo representado por X, Y, Z, R³ y R⁵ está opcionalmente sustituido con halo, alquilo C₁-C₆ no sustituido, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ no sustituido o haloalcoxi C₁-C₆. Más preferentemente, cada fenilo del grupo representado por X, Y, Z, R³ y R⁵ está opcionalmente sustituido con flúor, -CF₃, -OCH₃ o -OCF₃.

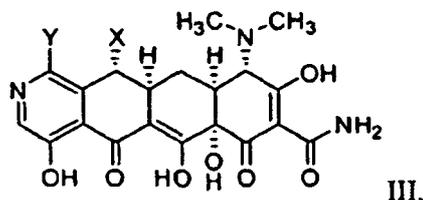
55 Una segunda realización es un compuesto de Fórmula estructural II, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



- Los valores y los valores alternativos de las variables de la Fórmula estructural II son como se han definido para la Fórmula estructural I anterior. Alternativamente, para las Fórmulas estructurales I o II, Y es hidrógeno, cloro, flúor, -N(CH₃)(CH₃), -OCH₃, alquilo C₁-C₆, o fenilo opcionalmente sustituido con halo, alquilo C₁-C₆ no sustituido, halo alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ no sustituido, haloalcoxi C₁-C₆, ciano o nitro y Z se selecciona de entre hidrógeno, alquilo C₁-C₆, fenilo y N(R³)(R⁴), en el que el fenilo del grupo representado por Z está opcionalmente sustituido con halo, alquilo C₁-C₆ no sustituido, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ no sustituido, haloalcoxi C₁-C₆, ciano o nitro. En otra alternativa, Y es hidrógeno, cloro, flúor, -N(CH₃)(CH₃)-OCH₃, alquilo C₁-C₆ o fenilo opcionalmente sustituido con halo, alquilo C₁-C₆ no sustituido, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ no sustituido, haloalcoxi C₁-C₆, ciano o nitro, y Z es hidrógeno, -NH₂, -NH(CH₂)₂CH₃, -NH(CH₂)₂OCH₃, -NHCH₂CF₃ o -NHCH₂C(CH₃)₂CH₂N(CH₃)CH₃. En otra alternativa más, Z es hidrógeno, -NH₂, -NH(CH₂)₂CH₃, -NH(CH₂)₂OCH₃, -NHCH₂CF₃ o -NHCH₂C(CH₃)₂CH₂N(CH₃)CH₃ e Y es hidrógeno, cloro, flúor o -N(CH₃)(CH₃).

En la segunda realización, Y y Z no son simultáneamente hidrógeno.

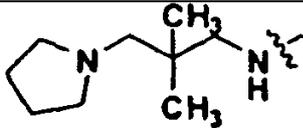
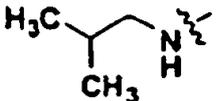
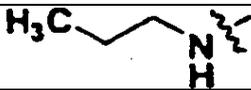
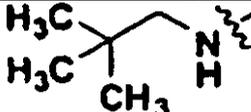
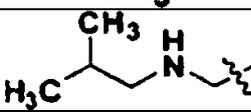
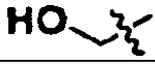
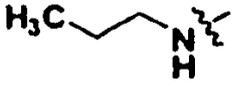
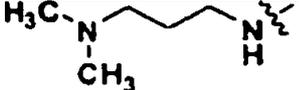
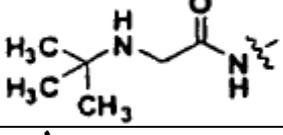
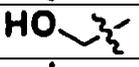
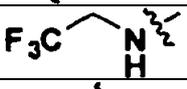
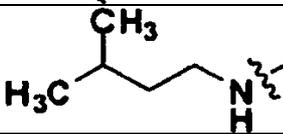
- 15 Una tercera realización es un compuesto de Fórmula estructural III, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



- 20 Los valores y los valores alternativos para las variables de la Fórmula estructural III son como se han definido para la Fórmula estructural I anterior. Alternativamente, Y es cloro, flúor, -N(CH₃)(CH₃), -OCH₃, fenilo o alquilo C₁-C₆ y X es hidrógeno o alquilo C₁-C₆. En un aspecto específico de la tercera realización, Y es flúor, cloro, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alquilen (C₀-C₆)-N(R¹)(R²) y fenilo.

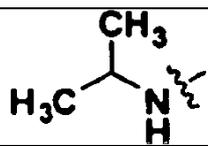
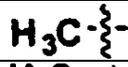
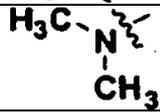
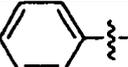
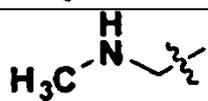
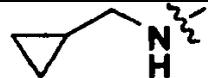
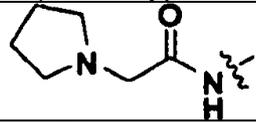
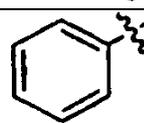
- 25 Los ejemplos específicos de compuestos de la invención y compuestos de referencia están representados por la Fórmula estructural I, en la que X, Y y Z son como se definen en la siguiente tabla:

Compuesto N°	X	Y	Z
100			
101			
102 de referencia			
103			
104			
105			
106			
107			

108	$\text{H}-\text{wavy}$	$\text{Cl}-\text{wavy}$	
109	$\text{H}-\text{wavy}$	$(\text{H}_3\text{C})_2\text{N}-\text{wavy}$	$\text{H}-\text{wavy}$
110	$\text{H}-\text{wavy}$	$\text{Cl}-\text{wavy}$	
111 de referencia	$\text{F}_3\text{CO}-\text{C}_6\text{H}_4-$	$\text{H}-\text{wavy}$	$\text{H}-\text{wavy}$
112	$\text{H}-\text{wavy}$	$\text{Cl}-\text{wavy}$	
113 de referencia	$\text{H}_3\text{C}-\text{wavy}$	$\text{H}-\text{wavy}$	$\text{H}-\text{wavy}$
114	$\text{H}-\text{wavy}$	$\text{F}-\text{wavy}$	
115	$\text{H}-\text{wavy}$	$\text{Cl}-\text{wavy}$	
116	$\text{H}-\text{wavy}$	$\text{H}-\text{wavy}$	
117	$\text{H}-\text{wavy}$	$\text{Cl}-\text{wavy}$	
118	$\text{H}-\text{wavy}$	$(\text{H}_3\text{C})_2\text{N}-\text{wavy}$	
119	$\text{H}-\text{wavy}$	$\text{Cl}-\text{wavy}$	
120	$\text{H}-\text{wavy}$	$\text{F}-\text{wavy}$	
121	$\text{H}-\text{wavy}$	$\text{H}_3\text{CO}-\text{wavy}$	$\text{H}-\text{wavy}$
122	$\text{H}-\text{wavy}$	$\text{H}-\text{wavy}$	
123	$\text{H}-\text{wavy}$	$\text{Cl}-\text{wavy}$	$\text{H}-\text{wavy}$
124	$\text{H}-\text{wavy}$	$\text{Cl}-\text{wavy}$	
125	$\text{H}-\text{wavy}$	$\text{F}-\text{wavy}$	$\text{H}_2\text{N}-\text{wavy}$
126	$\text{H}-\text{wavy}$	$\text{Cl}-\text{wavy}$	

127			
128			
129			
130			
131			
132			
133			
134			
135			
136			
137			
138			
139			

140			
141			
142			
143			
144			
145			
146			
147			
148			
149			
150			
151			
152			
153			
154			
155			
156			

157			
158			
159			
160			
161			
162			
163			
164			
165			

Los ejemplos preferidos de los compuestos de la invención se seleccionan de uno cualquiera de los Compuestos 101, 109, 110, 124, 125, 144, 146, 147, 150, 151 y 156, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. Como alternativa, los ejemplos preferidos de los compuestos de la invención se seleccionan de uno cualquiera de los Compuestos 101, 109, 110, 124, 125, 144, 146, 147, 150, 151 y 156, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

DEFINICIONES

- 10 "Alquilo" significa un radical de hidrocarburo monovalente de cadena lineal o ramificado alifático saturado que tiene el número especificado de átomos de carbono. Por lo tanto, "alquilo (C₁-C₆)" significa un radical que tiene 1 a 6 átomos de carbono en una disposición lineal o ramificada. "Alquilo (C₁-C₆)" incluye metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo y hexilo.
- 15 "Alquileno" un radical de hidrocarburo divalente de cadena lineal alifático saturado que tiene el número especificado de átomos de carbono. Por lo tanto, "alquileno (C₁-C₆)" significa un radical alifático divalente saturado que tiene 1-6 átomos de carbono en una disposición lineal. "Alquileno (C₁-C₆)" incluye metileno, etileno, propileno, butileno, pentileno y hexileno.
- 20 "Heterociclo" significa un anillo heterocíclico monocíclico (de 4-7 miembros) saturado o parcialmente insaturado que contiene un átomo de nitrógeno y, opcionalmente, 1 heteroátomo adicional seleccionado independientemente de entre N, O o S. Cuando un heteroátomo es S, puede estar opcionalmente mono- o di-oxigenado (es decir, -S(O)- o -S(O)₂-).
- 25 Los ejemplos de heterociclo monocíclico incluyen, pero sin limitación, azetidina, pirrolidina, piperidina, piperazina, hexahidropirimidina, tetrahydrofurano, tetrahydropirano, morfolina, tiomorfolina, 1,1-dióxido de tiomorfolina, tetrahydro-2H-1,2-tiazina, 1,1-dióxido de tetrahydro-2H-1,2-tiazina, isotiazolidina o 1,1-dióxido de isotiazolidina.
- 30 "Cicloalquilo" significa anillo de hidrocarburo cíclico alifático saturado. Por lo tanto, "cicloalquilo C₃-C₇" significa anillo de hidrocarburo cíclico alifático saturado de (3-7 miembros). Cicloalquilo C₃-C₇ incluye, pero sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo.
- "Alcoxi" significa un radical alquilo unido a través de un átomo de unión de oxígeno. "Alcoxi (C₁-C₆)" incluye metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, pentoxi y hexoxi.

Haloalquilo y halocicloalquilo incluyen grupos mono-, poli- y perhaloalquilo donde cada halógeno se selecciona independientemente de entre flúor, cloro y bromo.

5 "Hetero" se refiere a la sustitución de al menos un miembro de átomo de carbono de un sistema de anillo con al menos un heteroátomo seleccionado de entre N, S y O. Un sistema de anillo hetero puede tener 1 o 2 miembros de átomos de carbono reemplazados por un heteroátomo.

10 "Halógeno" y "halo" se usan indistintamente en el presente documento, y cada uno se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo.

"Ciano" significa $-C\equiv N$.

"Nitro" significa $-NO_2$.

15 Otra realización de la presente invención es una composición farmacéutica que comprende uno o más vehículos y/o diluyentes farmacéuticamente aceptables y un compuesto divulgado en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20 "Vehículo farmacéuticamente aceptable" y "diluyente farmacéuticamente aceptable" significan componentes no terapéuticos que son de suficiente pureza y calidad para su uso en la formulación de una composición de la invención que, cuando se administra apropiadamente a un animal o ser humano, por lo general, no producen una reacción adversa, y que se usan como vehículo para una sustancia farmacológica (es decir, un compuesto de la presente invención).

25 También se incluyen las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la presente invención. Por ejemplo, se puede obtener una sal de ácido de un compuesto de la presente invención que contiene una amina u otro grupo básico haciendo reaccionar el compuesto con un ácido orgánico o inorgánico adecuado, lo que produce formas de sales aniónicas farmacéuticamente aceptables. Los ejemplos de sales aniónicas incluyen las sales acetato, benzenosulfonato, benzoato, bicarbonato, bitartrato, bromuro, edetato de calcio, camsilato, carbonato, cloruro, citrato, diclorhidrato, edetato, edisilato, estolato, esilato, fumarato, glicceptato, gluconato, glutamato, glicolilarsanilato, hexilresorcinato, bromhidrato, clorhidrato, hidroxinaftoato, yoduro, isetionato, lactato, lactobionato, malato, maleato, mandelato, mesilato, metilsulfato, mucato, napsilato, nitrato, pamoato, pantotenato, fosfato/difosfato, poligalacturonato, salicilato, estearato, subacetato, succinato, sulfato, tanato, tartrato, teoclato, tosilato y trietyoduro.

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

45 La invención también incluye diversos isómeros y mezclas de los mismos. Ciertos compuestos de la presente invención pueden existir en diversas formas estereoisoméricas. Los estereoisómeros son compuestos que solo difieren en su disposición espacial. Los enantiómeros son pares de estereoisómeros cuyas imágenes especulares no son superponibles, más comúnmente debido a que contienen un átomo de carbono asimétricamente sustituido que actúa como un centro quiral. "Enantiómero" significa uno de un par de moléculas que son imágenes especulares entre sí y no son superponibles. Los diastereómeros son estereoisómeros que no se relacionan como imágenes especulares, lo más comúnmente, debido a que contienen dos o más átomos de carbono asimétricamente sustituidos. "*R*" y "*S*" representan la configuración de los sustituyentes en torno a uno o más átomos de carbono quirales. Cuando un centro quiral no se define como *R* o *S*, está presente bien un enantiómero puro o una mezcla de 50 ambas configuraciones.

"Racemato" o "mezcla racémica" significa un compuesto de cantidades equimolares de dos enantiómeros, en el que tales mezclas no presentan actividad óptica, es decir, no giran el plano de luz polarizada.

60 Los compuestos de la invención se pueden preparar como isómeros individuales bien mediante síntesis específica del isómero o mediante resolución a partir de una mezcla isomérica. Las técnicas de resolución convencionales incluyen la formación de la sal de una base libre de cada isómero de un par isomérico usando un ácido ópticamente activo (seguida de la cristalización fraccionada y la regeneración de la base libre), la formación de la sal de la forma 65 ácida de cada isómero de un par isomérico usando una amina ópticamente activa (seguida de la cristalización fraccionada y la regeneración del ácido libre), la formación de un éster o una amida de cada uno de los isómeros de un par isomérico usando un ácido, un amina o un alcohol ópticamente puros (seguida de la separación

cromatográfica y la eliminación del auxiliar quiral) o la resolución de una mezcla isomérica bien de un material de partida o de un producto final usando diversos métodos cromatográficos bien conocidos.

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

La presente invención también proporciona un compuesto de la presente invención para su uso en un método de tratamiento de un sujeto con una enfermedad o un trastorno sensibles a las tetraciclinas que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

"Enfermedad o trastorno sensible a las tetraciclinas" se refiere a una enfermedad o un trastorno que se puede tratar, prevenir o, si no, mejorar mediante la administración de un compuesto de tetraciclina de la presente invención. La enfermedad o el trastorno sensibles a las tetraciclinas incluye infecciones, cáncer, trastornos inflamatorios, enfermedades autoinmunes, arteriosclerosis, ulceración de la córnea, enfisema, artritis, osteoporosis, osteoartritis, esclerosis múltiple, osteosarcoma, osteomielitis, bronquiectasias, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedades de la piel y de los ojos, periodontitis, osteoporosis, artritis reumatoide, colitis ulcerosa, trastornos inflamatorios, crecimiento e invasión de tumores, metástasis, lesión pulmonar aguda, apoplejía, isquemia, diabetes, aneurismas de aorta o vasculares, heridas de tejidos cutáneos, sequedad ocular, degradación de huesos y cartílagos, malaria, senescencia, diabetes, apoplejía vascular, trastornos neurodegenerativos, enfermedad cardíaca, diabetes juvenil, bronquitis aguda y crónica, sinusitis e infecciones respiratorias, incluyendo el resfriado común; gastroenteritis y colitis aguda y crónica; cistitis y uretritis aguda y crónica; dermatitis aguda y crónica; conjuntivitis aguda y crónica; serositis aguda y crónica; pericarditis urémicas; colecistitis aguda y crónica; fibrosis quística, vaginitis aguda y crónica; uveítis aguda y crónica; reacciones a fármacos; picaduras de insectos; quemaduras y quemaduras de sol, trastorno de la masa ósea, lesión pulmonar aguda, trastornos pulmonares crónicos, isquemia, apoplejía o apoplejía isquémica, herida cutánea, aneurisma de la aorta o vascular, retinopatía diabética, apoplejía hemorrágica, angiogénesis y otros estados para los que se ha descubierto que los compuestos de tetraciclina son activo (véase, por ejemplo, las patentes de EE.UU. N° 5.789.395; 5.834.450; 6.277.061 y 5.532.227, cada una de las cuales se incorpora expresamente en el presente documento por referencia). Los compuestos de la invención se pueden usar para prevenir o controlar importantes enfermedades veterinarias y de mamíferos tales como diarrea, infecciones del tracto urinario, infecciones de la piel y de la estructura cutánea, infecciones de oído, nariz y garganta, infección de heridas, mastitis y similares. Además, también se incluyen métodos para el tratamiento de neoplasias usando los compuestos de tetraciclina de la invención (van der Bozert *et al.*, *Cancer Res.*, 48: 6686-6690 (1988)).

Las infecciones que se pueden tratar usando los compuestos de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos incluyen, pero sin limitación, infecciones de la piel, infecciones gastrointestinales, infecciones del tracto urinario, infecciones genito-urinarias, infecciones de las vías respiratorias, infecciones sinusales, infecciones del oído medio, infecciones sistémicas, cólera, gripe, bronquitis, acné, malaria, enfermedades de transmisión sexual incluyendo sífilis y gonorrea, enfermedad del legionario, enfermedad de Lyme, fiebre maculosa de las Montañas Rocosas, fiebre Q, tifus, peste bubónica, gangrena gaseosa, infecciones hospitalarias, leptospirosis, tos ferina, carbunco e infecciones causadas por los agentes responsables del linfogranuloma venéreo, conjuntivitis de inclusión o psitacosis. Las infecciones pueden ser de bacterias, hongos, parásitos y virus (incluyendo aquellas que son resistentes a otros compuestos de tetraciclina).

En una realización, la infección puede estar causada por bacterias. En otra realización, la infección está causada por una bacteria Gram-positiva. En un aspecto específico de la presente realización, la infección está causada por una bacteria Gram-positiva seleccionados de entre *S. aureus*, *S. pneumoniae*, *P. granulosum* y *P. acnes*.

En otra realización, la infección está causada por una bacteria Gram-negativa. En un aspecto específico de la presente realización, la infección está causada por una bacteria Gram-negativa seleccionada de entre *E. coli* o *B. thetaiotaomicron*.

En otra realización, la infección está causada por un organismo seleccionado del grupo que consiste en *K. pneumoniae*, *Salmonella*, *E. hirae*, *A. baumannii*, *B. catarrhalis*, *H. influenzae*, *P. aeruginosa*, *E. faecium*, *E. coli*, *S. aureus* y *E. faecalis*. En otra realización, la infección está causada por un organismo seleccionado del grupo que consiste en rickettsias, clamidias y *Mycoplasma pneumoniae*. En otra realización, la infección está causada por un organismo resistente a la tetraciclina. En otra realización, la infección está causada por un organismo resistente a la meticilina. En otra realización, la infección está causada por un organismo resistente a la vancomicina. En otra realización, la infección está una infección por *Bacillus anthracis*. "La infección por *Bacillus anthracis*" incluye cualquier estado, enfermedades o trastornos causados o que se producen como consecuencia de la exposición o la supuesta exposición a *Bacillus anthracis* u otro miembro del grupo de bacterias de *Bacillus cereus*.

En otra realización, la infección está causada por una bacteria Gram-positiva. En un aspecto específico de la presente realización, la infección está causada por una bacteria Gram-positiva seleccionada de la clase Bacilli, incluyendo, pero sin limitación, *Staphylococcus* sp., *Streptococcus* sp., *Enterococcus* sp., *Bacillus* sp., *Listeria* sp.; filo Actinobacteria, incluyendo, pero sin limitación, *Propionibacterium* sp., *Corynebacterium* sp., *Nocardia* sp.,
5 *Actinobacteria* sp., y la clase Clostridia, incluyendo, pero sin limitación, *Clostridium* sp.

En otra realización, la infección está causada por una bacteria Gram-negativa. En un aspecto de la presente realización, la infección está causada por un filo Proteobacteria (por ejemplo, Betaproteobacteria y Gammaproteobacteria), incluyendo *Escherichia coli*, *Salmonella*, *Shigella*, otras *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas*,
10 *Moraxella*, *Helicobacter*, *Stenotrophomonas*, *Bdellovibrio*, bacterias de ácido acético, *Legionella* o alfa-proteobacterias como *Wolbachia*. En otro aspecto, la infección está causada por una bacteria Gram-negativa seleccionada de entre cianobacterias, espiroquetas, bacterias verdes del azufre o bacterias no verdes del azufre. En un aspecto específico de la presente realización, la infección está causada por una bacteria Gram-negativa seleccionada de entre *Enterobacteriaceae* (por ejemplo, *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*) incluyendo las que contienen
15 β -lactamasas y/o carbapenemasas de espectro extendido), *Bacteroidetes* (por ejemplo, *Bacteroides fragilis*), *Vibrionaceae* (*Vibrio cholerae*), *Pasteurellaceae* (por ejemplo, *Haemophilus influenzae*), *Pseudomonadaceae* (por ejemplo, *Pseudomonas aeruginosa*), *Neisseriaceae* (por ejemplo, *Neisseria meningitidis*), *Rickettsiae*, *Moraxellaceae* (por ejemplo, *Moraxella catarrhalis*), cualquier especie de *Proteeae*, *Acinetobacter* sp., *Helicobacter* sp. y *Campylobacter* sp. En una realización particular, la infección está causada por una bacteria Gram-negativa seleccionada del grupo que consiste en *Enterobacteriaceae* (por ejemplo, *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*),
20 *Pseudomonas* y *Acinetobacter* sp. En otra realización, la infección está causada por un organismo seleccionado del grupo que consiste en *K. pneumoniae*, *Salmonella*, *E. hirae*, *A. baumannii*, *M. catarrhalis*, *H. influenzae*, *P. aeruginosa*, *E. faecium*, *E. coli*, *S. aureus* y *E. faecalis*.

25 En una realización, la infección está causada por un organismo que crece intracelularmente como parte de su proceso de infección.

En otra realización, la infección está causada por un organismo seleccionado del grupo que consiste en el orden Rickettsiales; filo Chlamydiae; orden Chlamydiales; *Legionella* sp.; clase Mollicutes, incluyendo, pero sin limitación,
30 *Mycoplasma* sp. (Por ejemplo, *Mycoplasma pneumoniae*); *Mycobacterium* sp. (por ejemplo, *Mycobacterium tuberculosis*); y filo Spirochaetales (por ejemplo, *Borrelia* sp. y *Treponema* sp.).

En otra realización, la infección está causada por un organismo de biodefensa de Categoría A según lo descrito en <http://www.bt.cdc.gov/agent/agentlist-category.asp>. Los ejemplos de organismos de Categoría A incluyen, pero sin limitación, *Bacillus anthracis* (carbunco), *Yersinia pestis* (peste), *Clostridium botulinum* (botulismo) o *Francisella tularensis* (tularemia). En otra realización, la infección es una infección por *Bacillus anthracis*. "La infección por *Bacillus anthracis*" incluye cualquier estado, enfermedades o trastornos causados o que se producen como consecuencia de la exposición o la supuesta exposición a *Bacillus anthracis* u otro miembro del grupo de bacterias de *Bacillus cereus*.
35

40 Otras infecciones que se pueden tratar usando los compuestos de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos incluyen, pero sin limitación, carbunco, botulismo, peste bubónica y tularemia.

En otra realización, la infección está causada por un organismo de biodefensa de la Categoría B según lo descrito en <http://www.bt.cdc.gov/agent/agentlist-category.asp>. Los ejemplos de organismos de la Categoría B incluyen, pero sin limitación, *Brucella* sp., *Clostridium perfringens*, *Salmonella* sp., *Escherichia coli* O157:H7, *Shigella* sp., *Burkholderia mallei*, *Burkholderia pseudomallei*, *Chlamydia psittaci*, *Coxiella burnetii*, enterotoxina estafilocócica B. *Rickettsia prowazekii*, *Vibrio cholerae* y *Cryptosporidium parvum*.
45

50 Otras infecciones que se pueden tratar usando los compuestos de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos incluyen, pero sin limitación, brucelosis, *Clostridium perfringens*, enfermedades transmitidas por alimentos, muermo, melioidosis, psitacosis, fiebre Q y enfermedades transmitidas por el agua.

En otra realización más, la infección puede estar causada por uno o más de un organismo descrito anteriormente. Los ejemplos de tales infecciones incluyen, pero sin limitación, infecciones intra-abdominales (a menudo una mezcla de una especie Gram-negativa como *E. coli* y un anaerobio como *B. fragilis*), pie diabético (diversas combinaciones de *Streptococcus*, *Serratia*, *Staphylococcus* y *Enterococcus* sp., anaerobios (S. E. Dowd, *et al.*, PLoS one 2008; 3: e3326) y enfermedades respiratorias (especialmente en pacientes que tienen infecciones crónicas como la fibrosis quística, por ejemplo, *S. aureus* más *P. aeruginosa* o *H. influenzae*, patógenos atípicos), heridas y abscesos (diversas bacterias gram-negativas y gram-positivas, especialmente MSSA/MRSA, estafilococos coagulasa negativos, enterococos, *Acinetobacter*, *P. aeruginosa*, *E. coli*, *B. fragilis*) e infecciones del torrente sanguíneo (13 % correspondiente a polimicrobianas (*H. Wisplinghoff, et al., Clin. Infect. Dis.* 2004; 39:311-317)).
55
60

En una realización, la infección está causada por un organismo resistente a uno o más antibióticos.
65

En otra realización, la infección está causada por un organismo resistente a la tetraciclina o cualquier miembro de primera y segunda generación de antibióticos de tetraciclina (por ejemplo, doxiciclina o minociclina).

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

5

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

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

10 En otra realización, la infección está causada por un organismo resistente a la tigeciclina o cualquier otro derivado de la tetraciclina. En una realización particular, la infección está causada por un organismo resistente a la tigeciclina.

En otra realización, la infección está causada por un organismo resistente a una β -lactama o antibiótico de cefalosporina o un organismo resistente a penems o carbapenems.

15

En otra realización, la infección está causada por un organismo resistente a un péptido antimicrobiano o un tratamiento bioterapéutico similar. Los péptidos antimicrobianos (también denominados péptidos de defensa del huésped) son un componente conservado evolutivamente de la respuesta inmune innata y se encuentran en todas las clases de vida. En este caso, péptido antimicrobiano se refiere a cualquier molécula de origen natural o cualquier molécula semi/sintética que sea análoga de péptidos aniónicos, péptidos α -helicoidales catiónicos lineales, péptidos catiónicos enriquecidos en aminoácidos específicos (es decir, ricos en prolina, arginina, fenilalanina, glicina, triptófano), y péptidos aniónicos y catiónicos que contienen cisteína y forman enlaces de tipo disulfuro.

20

En otra realización, la infección está causada por un organismo resistente a los macrólidos, lincosamidas, antibióticos de estreptogramina, oxazolidinonas y pleuromutilinas.

25

En otra realización, la infección está causada por un organismo resistente a PTK0796 (7-dimetilamino, 9-(2,2-dimetilpropil)-aminometilciclina).

30 En otra realización, la infección está causada por un patógeno multirresistente (que tiene una resistencia intermedia o completa a dos o más antibióticos).

En una realización adicional, la enfermedad o el trastorno sensibles a las tetraciclinas no es una infección bacteriana. En otra realización, los compuestos de tetraciclina de la invención son esencialmente no antibacterianos. Por ejemplo, los compuestos no antibacterianos de la invención pueden tener valores de CIM superiores a aproximadamente 4 $\mu\text{g/ml}$ (medidos mediante ensayos conocidos en la técnica y/o el ensayo dado en el Ejemplo 1).

35

La enfermedad o el trastorno sensibles a las tetraciclinas también incluyen enfermedades o trastornos asociados con estados asociados con procesos inflamatorios (EAPI). La expresión "estado asociado con un proceso inflamatorio" incluye los estados en los que la inflamación o los factores inflamatorios (por ejemplo, metaloproteinasas matriciales (MMP), óxido nítrico (NO), TNF, interleucinas, proteínas plasmáticas, sistemas de defensa celular, citoquinas, metabolitos de lípidos, proteasas, tóxico radicales, moléculas de adhesión, etc.) participan o están presentes en una superficie en cantidades anómalas, por ejemplo, en cantidades que pueden ser ventajosas para modificar, por ejemplo, para beneficiar al sujeto. El proceso inflamatorio es la respuesta de los tejidos vivos a los daños. La causa de la inflamación se puede deber a daños físicos, sustancias químicas, microorganismos, necrosis tisular, cáncer u otros agentes. La inflamación aguda es de corta duración, que dura sólo unos cuantos días. Sin embargo, si dura más, se puede denominar inflamación crónica.

40

45

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

50

Los ejemplos de trastornos inflamatorios que se pueden tratar usando los compuestos de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos incluyen, pero sin limitación, osteoartritis, artritis reumatoide, infecciones agudas y crónicas (bacterianas y fúngicas, incluyendo difteria y tos ferina); bronquitis aguda y crónica, sinusitis e infecciones del tracto respiratorio superior, incluyendo el resfriado común; gastroenteritis y colitis aguda y crónica; enfermedad inflamatoria del intestino; cistitis y uretritis aguda y crónica; vasculitis; sepsis; nefritis, pancreatitis, hepatitis; lupus; trastornos inflamatorios de la piel, incluyendo, por ejemplo, eczema, dermatitis, psoriasis, pioderma gangrenoso, acné rosácea, y dermatitis aguda y crónica; conjuntivitis aguda y crónica; serositis aguda y crónica (pericarditis, peritonitis, sinovitis, pleuritis y tendinitis); pericarditis urémicas; colecistitis aguda y crónica; vaginitis aguda y crónica; uveítis aguda y crónica; reacciones a fármacos; picaduras de insectos; quemaduras (térmicas, químicas y eléctricas); y quemaduras solares.

60

65

Los EAPI también incluyen estados asociados con metaloproteinasas matriciales (MMPAS). Las MMPAS incluyen estados caracterizados por cantidades anómalas de MMP o de actividad de MMP. Los ejemplos de estados asociados con metaloproteinasas matriciales ("MMPAS") que se pueden tratar usando los compuestos de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, incluyen, pero sin limitación, arteriosclerosis, ulceración de la córnea, enfisema, osteoartritis, esclerosis múltiple (Liedtke *et al.*, *Ann. Neurol.* 1998, 44: 35-46; Chandler *et al.*, *J. Neuroimmunol.* 1997, 72: 155-71), osteosarcoma, osteomielitis, bronquiectasias, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedades de la piel y de los ojos, periodontitis, osteoporosis, artritis reumatoide, colitis ulcerosa, trastornos inflamatorios, crecimiento e invasión tumoral (Stetler-Stevenson *et al.*, *Annu. Rev. Cell. Biol.* 1993, 9: 541-73; Tryggvason *et al.*, *Biochim. Biophys. Acta* 1987, 907: 191-217; Li *et al.*, *Mol. Carcinog.* 1998, 22: 84-89), metástasis, lesión pulmonar aguda, apoplejía, isquemia, diabetes, aneurismas de aorta o vasculares, heridas de tejidos cutáneos, sequedad ocular, degradación de huesos y cartílagos (Greenwald *et al.*, "Bone" 1998, 22: 33-38; Ryan *et al.*, *Curr. Op. Rheumatol.* 1996, 8: 238-247). Otras MMPAS incluyen las descritas en la patente de EE.UU. N° 5.459.135; 5.321.017; 5.308.839; 5.258.371; 4.935.412; 4.704.383, 4.666.897 y RE 34656.

15 En una realización adicional, el EAPI incluye trastornos descritos en la patente de EE.UU. N° 5.929.055; y 5.532.227.

La enfermedad o el trastorno sensibles a las tetraciclinas también incluyen enfermedades o trastornos asociados con estados asociados con el NO. La expresión "estados asociados con el NO" incluye estados que implican o que están asociados con el óxido nítrico (NO) u óxido nítrico sintasa inducible (iNOS). El estado asociado con el NO incluye estados que se caracterizan por cantidades anómalas de NO y/o iNOS. Preferentemente, el estado asociado con el NO se puede tratar mediante la administración de compuestos de tetraciclina de la invención. Los trastornos, las enfermedades y los estados descritos en las patentes de EE.UU. N° 6.231.894; 6.015.804; 5.919.774 y 5.789.395 también se incluyen como estados asociados con el NO.

25 Los ejemplos de enfermedades o trastornos asociados con estados asociados con el NO que se pueden tratar usando los compuestos de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos incluyen, pero sin limitación, malaria, senescencia, diabetes, apoplejía vascular, trastornos neurodegenerativos (enfermedad de Alzheimer y enfermedad de Huntington), enfermedad cardiaca (lesión por reperfusión después de un infarto), diabetes juvenil, trastornos inflamatorios, osteoartritis, artritis reumatoide, infecciones agudas, recurrentes y crónicas (bacterianas, víricas y fúngicas); bronquitis aguda y crónica, sinusitis e infecciones respiratorias, incluyendo el resfriado común; gastroenteritis y colitis aguda y crónica; cistitis y uretritis aguda y crónica; dermatitis aguda y crónica; conjuntivitis aguda y crónica; serositis aguda y crónica (pericarditis, peritonitis, sinovitis, pleuritis y tendinitis); pericarditis urémicas; colecistitis aguda y crónica; fibrosis quística, vaginitis aguda y crónica; uveítis aguda y crónica; reacciones a fármacos; picaduras de insectos; quemaduras (térmicas, químicas y eléctricas); y quemaduras solares.

35 En otra realización, la enfermedad o el trastorno sensibles a las tetraciclinas es cáncer. Los ejemplos de cáncer que se pueden tratar usando los compuestos de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos incluyen todos los tumores sólidos, es decir, carcinomas, por ejemplo, adenocarcinomas y sarcomas. Los adenocarcinomas son carcinomas derivados de tejido glandular o en el que las células tumorales forman estructuras glandulares reconocibles. En términos generales, los sarcomas incluyen tumores cuyas células están incrustadas en una sustancia fibrilar u homogénea como el tejido conjuntivo embrionario. Los ejemplos de carcinomas que se pueden tratar usando los métodos de la invención incluyen, pero sin limitación, carcinomas de próstata, mama, ovario, testículo, pulmón, colon y mama. Los métodos de la invención no se limitan al tratamiento de estos tipos de tumores, sino que se extienden a cualquier tumor sólido derivado de cualquier sistema de órganos.

45 Los ejemplos de cáncer que se pueden tratar incluyen, pero sin limitación, cáncer de colon, cáncer de vejiga, cáncer de mama, melanoma, carcinoma de ovario, carcinoma de próstata, cáncer de pulmón, así como otros varios tipos de cáncer. Los métodos de la invención también provocan la inhibición del crecimiento del cáncer en adenocarcinomas tales como, por ejemplo, los de próstata, mama, riñón, ovario, testículos y colon. En una realización, los cánceres tratados mediante los métodos de la invención incluyen los descritos en la patente de EE.UU. N° 6.100.248; 5.843.925; 5.837.696; o 5.668.122.

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

En una realización adicional, los compuestos de la invención se administran en combinación con la terapia convencional para el cáncer tal como, pero sin limitación, la quimioterapia.

60 Los ejemplos de estados sensibles a las tetraciclinas que se pueden tratar usando los compuestos de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos también incluyen trastornos neurológicos que incluyen tanto trastornos neuropsiquiátricos como neurodegenerativos, pero sin limitación, tales como la enfermedad de Alzheimer, demencias relacionadas con la enfermedad de Alzheimer (tales como la enfermedad de Pick), Parkinson y otras enfermedades difusas por cuerpos de Lewy, demencia senil, enfermedad de Huntington, síndrome de Gilles de la Tourette, esclerosis múltiple, esclerosis lateral amiotrófica (ELA), parálisis supranuclear progresiva, epilepsia y enfermedad de Creutzfeldt-Jakob; trastornos de la función autonómica tales como hipertensión y trastornos del

- sueño, y trastornos neuropsiquiátricos tales como depresión, esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo, psicosis de Korsakoffs, manía, trastornos de ansiedad o trastornos fóbicos; trastornos de aprendizaje o de memoria, por ejemplo, amnesia o pérdida de la memoria relacionada con la edad, trastorno de déficit de atención, trastorno distímico, trastorno depresivo mayor, manía, trastorno obsesivo-compulsivo, trastornos por consumo de sustancias psicoactivas, ansiedad, fobias, trastorno de pánico, así como el trastorno afectivo bipolar, por ejemplo, trastorno (estado de ánimo) afectivo bipolar grave (BP-1), trastornos neurológicos afectivos bipolares, por ejemplo, migraña y obesidad.
- Otros trastornos neurológicos incluyen, por ejemplo, los que se enumeran en el manual de la Asociación de Psiquiatría Estadounidense "Diagnostic and Statistical manual of Mental Disorders" (DSM).
- En otra realización, la enfermedad o el trastorno sensibles a las tetraciclinas es la diabetes. Las diabetes que se pueden tratar usando los compuestos de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos incluyen, pero sin limitación, diabetes juvenil, diabetes mellitus, diabetes de tipo I o diabetes de tipo II. En una realización adicional, la glucosilación de proteínas no se ve afectada por la administración de los compuestos de tetraciclina de la invención. En otra realización, el compuesto de tetraciclina de la invención se administra en combinación con terapias diabéticas convencionales tales como, pero sin limitación, la terapia con insulina.
- En otra realización, la enfermedad o el trastorno sensibles a las tetraciclinas es un trastorno de la masa ósea. Los trastornos de la masa ósea que se pueden tratar usando los compuestos de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos incluyen trastornos en los que la formación, la reparación o la remodelación ósea son ventajosas. Por ejemplo, los trastornos de la masa ósea incluyen osteoporosis (por ejemplo, una disminución de la resistencia y la densidad ósea), fracturas de hueso, formación de hueso asociada con procedimientos quirúrgicos (por ejemplo, reconstrucción facial), osteogénesis imperfecta (enfermedad de los huesos frágiles), hipofosfatemia, enfermedad de Paget, displasia fibrosa, osteopetrosis, enfermedad ósea de mieloma y agotamiento del calcio óseo, tal como el relacionado con hiperparatiroidismo primario. Los trastornos de la masa ósea incluyen todos los estados en los que la formación, la reparación o la remodelación ósea son ventajosas para el sujeto, así como el resto de trastornos asociados con los huesos o el esqueleto de un sujeto que se puede tratar con los compuestos de tetraciclina de la invención. En una realización adicional, los trastornos de la masa ósea incluyen los descritos en las patentes de EE.UU. N° 5.459.135; 5.231.017; 5.998.390; 5.770.588; RE 34.656; 5.308.839; 4.925.833; 3.304.227 y 4.666.897.
- En otra realización, la enfermedad o el trastorno sensibles a las tetraciclinas es lesión pulmonar aguda. Las lesiones pulmonares agudas que se pueden tratar usando los compuestos de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos incluyen el síndrome de dificultad respiratoria del adulto (SDRA), síndrome post-bomba (PPS) y traumatismos. El traumatismo incluye cualquier lesión del tejido vivo causada por un agente o hecho extrínseco. Los ejemplos de traumatismo incluyen, pero sin limitación, lesiones por aplastamiento, contacto con una superficie dura, o de corte u otros daños en los pulmones.
- La enfermedad o los trastornos sensibles a las tetraciclinas de la invención también incluyen trastornos pulmonares crónicos. Los ejemplos de trastornos pulmonares crónicos que se pueden tratar usando los compuestos de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos incluyen, pero sin limitación, asma, fibrosis quística, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y enfisema. En una realización adicional, los trastornos pulmonares agudos y/o crónicos que se pueden tratar usando los compuestos de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos incluyen los descritos en la patente de EE.UU. N° 5.977.091; 6.043.231; 5.523.297; y 5.773.430.
- En otra realización más, la enfermedad o el trastorno sensibles a las tetraciclinas es isquemia, apoplejía o apoplejía isquémica.
- En una realización adicional, los compuestos de tetraciclina de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos se pueden usar para tratar trastornos tales como los descritos anteriormente y en las patentes de EE.UU. N° 6.231.894; 5.773.430; 5.919.775 y 5.789.395.
- En otra realización adicional, los compuestos de tetraciclina de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos se pueden usar para tratar el dolor, por ejemplo, el dolor inflamatorio, nociceptivo o neuropático. El dolor puede ser bien agudo o crónico.
- En otra realización, la enfermedad o el trastorno sensibles a las tetraciclinas es una herida de la piel. La invención también proporciona un método para mejorar la respuesta de cicatrización del tejido epitelializado (por ejemplo, piel, mucosas) a una lesión traumática aguda (por ejemplo, corte, quemadura, raspado, etc.). El método incluye el uso de un compuesto de tetraciclina de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para mejorar la capacidad del tejido epitelializado para curar heridas agudas. El método puede aumentar la tasa de acumulación de colágeno del tejido cicatrizante. El método también puede disminuir la actividad proteolítica en el tejido epitelializado mediante la disminución de la actividad colagenolítica y/o gelatinolítica de MMP. En una realización adicional, el compuesto de tetraciclina de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administra en la

superficie de la piel (por ejemplo, tópicamente). En una realización adicional, el compuesto de tetraciclina de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se usa para tratar una herida de la piel, y otros trastornos tales como los descritos, por ejemplo, en las patentes de EE.UU. N° 5.827.840; 4.704.383; 4.935.412; 5.258.371; 5.308.839, 5.459.135; 5.532.227; y 6.015.804.

5 En otra realización más, la enfermedad o el trastorno sensibles a las tetraciclinas es un aneurisma aórtico o vascular del tejido vascular de un sujeto (por ejemplo, un sujeto que padece o está en riesgo de padecer un aneurisma aórtico o vascular, etc.). El compuesto de tetraciclina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo pueden ser eficaces para reducir el tamaño del aneurisma vascular o se pueden administrar al sujeto antes de la aparición del
10 aneurisma vascular de modo que se prevenga el mismo. En una realización, el tejido vascular es una arteria, por ejemplo, la aorta, por ejemplo, la aorta abdominal. En una realización adicional, los compuestos de tetraciclina de la invención se usan para tratar los trastornos descritos en las patentes de EE.UU. N° 6.043.225 y 5.834.449.

15 Los compuestos de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos se pueden usar solos o en combinación con uno o más agentes terapéuticos en los métodos de la invención divulgados en el presente documento.

La expresión "en combinación con" otro agente terapéutico o tratamiento incluye la administración conjunta del compuesto de tetraciclina con el otro agente terapéutico o tratamiento, bien como una sola forma de dosificación combinada o como múltiples formas de dosificación separadas, primero la administración del compuesto de tetraciclina, seguida por el otro agente terapéutico o tratamiento, y primero la administración del otro agente terapéutico o tratamiento, seguida por el compuesto de tetraciclina.
20

El otro agente terapéutico puede ser cualquier agente conocido en la técnica para tratar, prevenir o reducir los síntomas de una enfermedad o un trastorno sensible a las tetraciclinas. La elección del/de los agente/s terapéutico/s adicional/es se basa en la enfermedad o el trastorno sensibles a las tetraciclinas que se esté tratando en particular. Tal elección pertenece al conocimiento de un médico tratante. Además, el otro agente terapéutico puede ser cualquier agente beneficioso para el paciente cuando se administra en combinación con la administración de un compuesto de tetraciclina.
25

30 Como se usa en el presente documento, el término "sujeto" significa un mamífero en necesidad de tratamiento, por ejemplo, animales de compañía (por ejemplo, perros, gatos y similares), animales de granja (por ejemplo, vacas, cerdos, caballos, ovejas, cabras y similares) y animales de laboratorio (por ejemplo, ratas, ratones, cobayas y similares). Por lo general, el sujeto es un ser humano en necesidad del tratamiento especificado.

35 Como se usa en el presente documento, el término "tratar" o "tratamiento" se refiere a la obtención del efecto farmacológico y/o fisiológico deseado. El efecto puede ser profiláctico o terapéutico, que incluye lograr, parcial o sustancialmente, uno o más de los siguientes resultados: reducción parcial o total de la propagación de la enfermedad, del trastorno o del síndrome; mejoría o mejora de un síntoma clínico o indicador asociado con el trastorno; retrasar, inhibir o disminuir la probabilidad de la progresión de la enfermedad, del trastorno o del síndrome; o retrasar, inhibir o reducir parcial o totalmente la probabilidad de la aparición o el desarrollo de la enfermedad, el trastorno o el síndrome.
40

"Cantidad eficaz" significa la cantidad de agente de compuesto activo que provoca la respuesta biológica deseada en un sujeto. Tal respuesta incluye el alivio de los síntomas de la enfermedad o del trastorno que se está tratando. En una realización, la cantidad eficaz de un compuesto de la invención es de aproximadamente 0,01 mg/kg/día a aproximadamente 1.000 mg/kg/día, de aproximadamente 0,1 mg/kg/día a aproximadamente 100 mg/kg/día, o de aproximadamente 0,5 mg/kg/día a aproximadamente 50 mg/kg/día.
45

50 La invención incluye además el proceso para la fabricación de la composición que comprende la mezcla de uno o más de los presentes compuestos y un vehículo farmacéuticamente aceptable opcional; e incluye aquellas composiciones que resultan de un proceso de este tipo, proceso que incluye técnicas farmacéuticas convencionales.

Las composiciones de la invención incluyen ocular, oral, nasal, transdérmica, tópica con o sin oclusión, intravenosa (tanto en bolo como en infusión) e inyección (por vía intraperitoneal, subcutánea, intramuscular, intratumoral o parenteral). La composición puede estar en una unidad de dosificación tal como en comprimido, píldora, cápsula, polvo, gránulo, liposoma, resina de intercambio iónico, solución ocular estéril o dispositivo de administración ocular (tal como una lente de contacto y similares para facilitar la liberación inmediata, la liberación gradual o la liberación sostenida), solución o suspensión parenteral, aerosol medido o pulverizado líquido, gota, ampolla, dispositivo auto-inyector o supositorio; para la administración ocular, oral, intranasal, sublingual, parenteral o rectal, o por inhalación o insuflación.
55

Las composiciones de la invención adecuadas para la administración oral incluyen formas sólidas tales como píldoras, comprimidos, comprimidos oblongos, cápsulas (incluyendo cada una formulaciones de liberación inmediata, liberación gradual y liberación sostenida), gránulos y polvos; y formas líquidas tales como soluciones, jarabes, elixires, emulsiones y suspensiones. Las formas útiles para la administración ocular incluyen soluciones
60

estériles o dispositivos de administración ocular. Las formas útiles para administración parenteral incluyen soluciones estériles, emulsiones y suspensiones.

5 Las composiciones de la invención se pueden administrar en una forma adecuada para una administración semanal o mensual. Por ejemplo, una sal insoluble del compuesto activo se puede adaptar para proporcionar una preparación de depósito para una inyección intramuscular (por ejemplo, una sal decanoato) o para proporcionar una solución para una administración oftálmica.

10 La forma de dosificación que contiene la composición de la invención contiene una cantidad eficaz del principio activo necesaria para proporcionar un efecto terapéutico. La composición puede contener de aproximadamente 5.000 mg a aproximadamente 0,5 mg (preferentemente, de aproximadamente 1.000 mg a aproximadamente 0,5 mg) de un compuesto de la invención o una forma de sal del mismo, y puede ser constituida en cualquier forma adecuada para el modo de administración seleccionado. La composición se puede administrar de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 veces al día. Se pueden emplear la administración diaria o dosificación post-periódica.

15 Para la administración oral, la composición está preferentemente en forma de un comprimido o una cápsula que contiene, por ejemplo, de 500 a 0,5 miligramos del compuesto activo. Las dosis variarán en función de factores asociados con el paciente que se esté tratando en particular (por ejemplo, edad, peso, dieta y momento de la administración), la gravedad de la afección por tratar, el compuesto que se esté empleando, el modo de administración y el poder de la preparación.

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

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

30 Los comprimidos y las cápsulas representan una forma unitaria de dosificación oral ventajosa. Los comprimidos se pueden recubrir con azúcar o una película usando técnicas convencionales. Los comprimidos también se pueden recubrir o combinar de otro modo para proporcionar un efecto terapéutico prolongado de liberación controlada. La forma de dosificación puede comprender un componente de dosificación interna y un componente de dosificación externo, en la que el componente externo esté en forma de envoltura sobre el componente interno. Además, los dos componentes pueden estar separados por una capa que resista la disgregación en el estómago (tal como una capa entérica) y permita que el componente interno pase intacto al duodeno o una capa que retrase o sostenga la liberación. Se pueden usar varios materiales de recubrimiento o de capa entérica y no entérica (tales como ácidos poliméricos, goma laca, alcohol acetílico y acetato de celulosa o combinaciones de los mismos).

35 Los compuestos de la invención también se pueden administrar a través de una composición de liberación lenta; composición que incluye un compuesto de la invención y un vehículo de liberación lenta biodegradable (por ejemplo, un vehículo polimérico) o un vehículo farmacéuticamente aceptable de liberación lenta no-biodegradable (por ejemplo, un vehículo de intercambio iónico).

40 Los vehículos de liberación lenta biodegradables y no biodegradables son bien conocidos en la técnica. Los vehículos biodegradables se usan para formar partículas o matrices que retienen uno o varios agentes activos y que se degradan/disuelven lentamente en un entorno adecuado (por ejemplo, acuoso, ácido, básico y similares) para liberar el agente. Tales partículas se degradan/disuelven en los fluidos corporales para liberar el/los compuesto/s activo/s en su interior. Las partículas son preferentemente nanopartículas (por ejemplo, en el intervalo de aproximadamente 1 a 500 nm de diámetro, preferentemente de aproximadamente 50-200 nm de diámetro, y más preferentemente de aproximadamente 100 nm de diámetro). En un proceso para preparar una composición de liberación lenta, primero se disuelven o dispersan un vehículo de liberación lenta y un compuesto de la invención en un disolvente orgánico. Se añade la mezcla resultante a una solución acuosa que contiene uno o varios tensioactivos opcionales para producir una emulsión. A continuación, se evapora el disolvente orgánico de la emulsión, proporcionando una suspensión coloidal de partículas que contiene el vehículo de liberación lenta y el compuesto de la invención.

65

El compuesto divulgado en el presente documento se puede incorporar para la administración por vía oral o por inyección en una forma líquida tal como soluciones acuosas, jarabes adecuadamente aromatizados, suspensiones acuosas u oleosas, emulsiones aromatizadas con aceites comestibles tales como aceite de semilla de algodón, aceite de sésamo, aceite de coco o aceite de cacahuete y similares, o en elixires o vehículos farmacéuticos similares. Los agentes dispersantes o de suspensión para suspensiones acuosas incluyen gomas sintéticas y naturales tales como tragacanto, acacia, alginato, dextrano, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, polivinilpirrolidona y gelatina. Las formas líquidas en agentes de suspensión o dispersantes adecuadamente aromatizados también pueden incluir gomas sintéticas y naturales. Para la administración parenteral, se desean suspensiones y soluciones estériles. Las preparaciones isotónicas, que, en general, contienen conservantes adecuados, se emplean cuando se desea la administración intravenosa.

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

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

Los compuestos de la invención también se pueden administrar tópicamente usando un vehículo transdérmico tópico adecuado o un parche transdérmico.

Para la administración ocular, la composición está preferentemente en forma de una composición oftálmica. Las composiciones oftálmicas se formulan preferentemente como formulaciones de gotas para los ojos y se introducen en recipientes apropiados para facilitar la administración en el ojo, por ejemplo, un gotero dotado de una pipeta adecuada. Preferentemente, las composiciones son estériles y con una base acuosa, usando agua purificada. Además del compuesto de la invención, una composición oftálmica puede contener uno o más de: a) un tensioactivo tal como un éster de ácido graso de polioxietileno; b) agentes espesantes tales como celulosa, derivados de celulosa, polímeros de carboxivinilo, polímeros de polivinilo y polivinilpirrolidonas, normalmente, a una concentración en el intervalo del aproximadamente 0,05 al aproximadamente 5,0 % (peso/vol); c) (como alternativa al o además del almacenamiento de la composición en un recipiente que contiene nitrógeno y que incluye opcionalmente un absorbente de oxígeno libre tal como Fe), un antioxidante tal como hidroxianisol butilado, ácido ascórbico, tiosulfato de sodio o hidroxitolueno butilado a una concentración del aproximadamente 0,00005 al aproximadamente 0,1 % (peso/vol); d) etanol a una concentración del aproximadamente 0,01 al 0,5 % (peso/volumen); y e) otros excipientes tales como un agente isotónico, un tampón, un conservante y/o el agente de control del pH. Lo deseable es que el pH de la composición oftálmica esté dentro del intervalo de 4 a 8.

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

Ejemplificación

Las siguientes abreviaturas y los términos tienen los significados indicados:

Abreviaturas

(Boc) ₂ O	dicarbonato di- <i>tert</i> -butílico
Ac	acetilo
Ac.	acuoso
BBr ₃	tribromuro de boro
Bn	bencilo

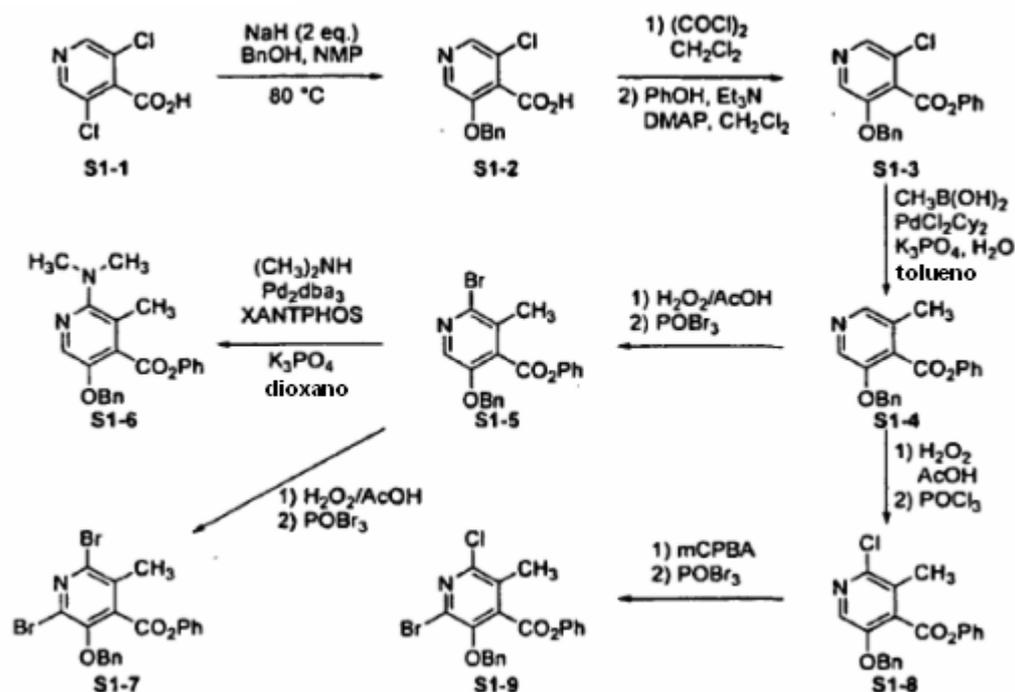
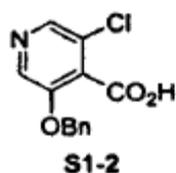
ES 2 440 000 T3

Boc	<i>tert</i> -butoxicarbonilo o <i>t</i> -butoxicarbonilo
a	ancho
salmuera	solución acuosa saturada de cloruro sódico
Bu	butilo
Cbz	benciloxicarbonilo
CH ₂ Cl ₂	cloruro de metileno
CH ₃ CN o MeCN	acetonitrilo
d	doblete
dba	dibencilidenacetona
DIC	diisopropilcarbodiimida
DIEA	<i>N,N</i> -diisopropiletilamina
DMAP	4-(dimetilamino)piridina
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
eq o equiv	equivalente
ESI	ionización por electronebulización
Et	etilo
Et ₂ O	éter etílico
EtOAc	acetato de etilo
h	hora
HCl	ácido clorhídrico
HOBt	1-hidroxibenzotriazol
HPLC	cromatografía de líquidos de alta resolución
<i>J</i>	constante de acoplamiento
KHPO ₄	hidrógenofosfato de potasio
LDA	diisopropilamida de litio
LHMDS	bis(trimetilsilil)amida de litio
<i>m/z</i>	proporción de masa con respecto a la carga
<i>m</i> CPBA	ácido <i>meta</i> -cloroperoxibenzoico
Me	metilo
MeI	yoduro de metilo
MeOH	metanol
min	minuto
EM	espectro de masas
Ms	metanosulfonilo
EM	espectrometría de masas
PM	peso molecular
<i>n</i>	normal

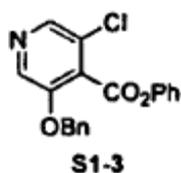
Na ₂ SO ₄	sulfato de sodio
NaHCO ₃	bicarbonato de sodio
NaOH	hidróxido de sodio
NMP	1-metil-2-pirrolidinona
RMN	espectrometría de resonancia magnética nuclear
NOE	Efecto nuclear de Overhauser
<i>o</i> -tol	<i>orto</i> -tolilo
Ph	fenilo
c	cuadruplete
R _f	factor de retención
RP	fase inversa
ta	temperatura ambiente
s	singlete
t	triplete
TBAF	fluoruro de tetrabutilamonio
TBS	<i>terc</i> -butildimetilsililo
THF	tetrahidrofurano
TLC	cromatografía de capa fina
TMEDA	<i>N,N,N',N'</i> -tetrametiletildiamina
Xantphos	4,5-bis(difenilfosfin)-9,9-dimetilxanteno

Ejemplo de referencia 1. Preparación de compuestos intermedios útiles en la síntesis de compuestos de la invención.

Los compuestos intermedios útiles en la síntesis de compuestos de la invención se prepararon de acuerdo con el Esquema 1.

Esquema 1**Síntesis de S1-2.**

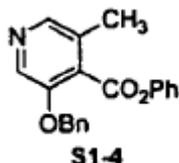
10 Se añadió hidruro sódico (dispersión al 60 % en aceite mineral, 4,37 g, 109 mmol) en porciones a una solución de ácido 3,5-dicloroisonicotínico (10,24 g, 53,3 mmol) en NMP (100 ml). Una vez cesada la evolución de gas, se añadió alcohol bencílico (5,52 ml, 53,3 mmol) gota a gota. Una vez cesada la evolución de gas, se calentó la mezcla de reacción hasta 80 °C. Tras 1 h, la reacción se había completado, y se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente y reposar durante una noche. Se diluyó la mezcla de reacción con agua (300 ml) y se lavó con Et₂O (2 x 100 ml, desechado). Se llevó la capa acuosa a pH ~ 2 con HCl conc., haciendo que se formara un precipitado. Se diluyó la mezcla con salmuera (100 ml) y se dejó en reposo durante 30 minutos. Se recogió el sólido por filtración, se lavó con agua (x 3) y se secó en un horno de vacío a 45 °C durante una noche. Esto dio 9,36 g (67 %) del producto en forma de un sólido blanco. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 14,30-14,10 (s ancho, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,50-7,30 (m, 5H), 5,33 (s, 2H), EM (ESI) *m/z* 264,20 (M + H).

Síntesis de S1-3.

25 Se añadió cloruro de oxalilo (4,9 ml, 56 mmol) a una suspensión de **S1-2** (3,71 g, 14,1 mmol) en CH₂Cl₂ (50 ml) durante ~ 2 minutos. Se añadió DMF gota a gota en porciones de ~ 20 µl cada 5 minutos hasta que se logró la

solución completa. Tras agitar durante 30 minutos más, se concentró la mezcla de reacción a presión reducida. Se disolvió el sólido resultante en CH_2Cl_2 (50 ml), y se añadieron fenol (2,65 g, 28,1 mmol), DMAP (0,172 g, 1,41 mmol) y Et_3N (9,76 ml, 70,4 mmol). Tras 1 h, se diluyó la mezcla de reacción con CH_2Cl_2 (50 ml) y se lavó con agua (2 x 100 ml) y NaHCO_3 (saturado, acuoso, 100 ml). Se secaron los orgánicos sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida. Se purificó el material mediante cromatografía en columna (columna Biotage de 50 g, EtOAc del 0 al 25 % en gradiente de hexanos), produciéndose 4,20 g (88 %) del producto en forma de un sólido de color blanquecino. $R_f = 0,43$ en EtOAc al 30 %/hexanos. RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,70 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,52-7,30 (m, 8H), 7,15-7,8 (m, 2H), 5,44 (s, 2H), EM (ESI) m/z 340,25 (M + H).

10 **Síntesis de S1-4.**

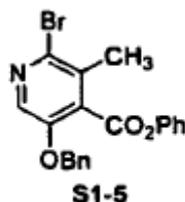


Se calentaron el producto intermedio **S1-3** (2,01 g, 5,92 mmol), ácido metilborónico (1,06 g, 17,7 mmol), diclorobis(triciclohexilfosfin)paladio (II) (102 mg, 0,296 mmol) y K_3PO_4 (3,76 g, 17,7 mmol) hasta 100 °C en tolueno (20 ml) y agua (2 ml). Tras 16 h, se dejó enfriar la mezcla de reacción hasta la ta y se diluyó con EtOAc (20 ml). Se lavó esta con agua (20 ml) y salmuera (20 ml), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida. Se purificó el material mediante cromatografía en columna (columna Biotage de 50 g, gradiente de EtOAc del 0 al 40 %/hexanos), produciéndose 1,66 g (88 %) del producto en forma de un sólido blanco. $R_f = 0,18$ en EtOAc al 30 %/hexanos. RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,50 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,52-7,30 (m, 8H), 7,20-7,10 (m, 2H), 5,37 (s, 2H), 2,38 (s, 3H), EM (ESI) m/z 320,27 (M + H).

15

20

Síntesis de S1-5.



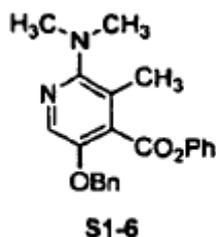
Se calentó el producto intermedio **S1-4** (25,9 g, 81,1 mmol) hasta 80 °C en ácido acético (160 ml) y peróxido de hidrógeno (solución acuosa al 30 %, 40 ml). Tras agitar durante una noche, la CL/EM indicó que el material de partida se había consumido y que había *N*-óxido presente. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida, se diluyó con EtOAc y se lavó con NaHCO_3 (solución acuosa saturada, 3 veces). Se secaron los orgánicos sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida, produciéndose 25,4 g (93 % bruto) del *N*-óxido en forma de un sólido de color tostado. Se suspendió el material en tolueno (200 ml) y se calentó hasta 80 °C, en cuyo punto la mayor parte del sólido se había disuelto. Se añadió oxibromuro de fósforo (25 g, 87,2 mmol) en una porción. Tras 30 minutos, la CL/EM indicó que la reacción se había completado. Tras enfriar hasta la ta, se vertió la mezcla de reacción en una solución de K_2CO_3 (83 g) en agua (300 ml). Se usó más agua (~50 ml) para transferir el material restante del matraz de reacción a la solución de K_2CO_3 . Esto se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se separaron las capas, y se extrajo la capa acuosa con EtOAc. Se secaron los extractos combinados sobre MgSO_4 , se filtraron a través de Celite y se concentraron a presión reducida. Se recristalizó el material en EtOAc/hexanos (1:1), produciéndose 20,6 g (64 %) del producto en forma de un sólido de color blanquecino. Isómero individual según RMN de ^1H . RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,05 (s, 1H), 7,43-7,30 (m, 7H), 7,29-7,20 (m, 1H), 7,07 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 5,21 (s, 2H), 2,46 (s, 3H), EM (ESI) m/z 398,22; 400,22 (M + H).

25

30

35

Síntesis de S1-6.



40

Se calentó el producto intermedio **S1-5** (1,06 g, 2,66 mmol), dimetilamina (solución 2,0 M en THF, 4,0 ml, 8,0 mmol), K_3PO_4 (1,7 g, 8,0 mmol), tris(dibencilideno)acetona)dipaladio (120 mg, 0,13 mmol) y 9,9-dimetil-4,5-bis-(difenilfosfinoxanteno) (220 mg, 0,40 mmol) hasta 100 °C en 1,4-dioxano (10 ml) en un recipiente a presión sellado. Tras

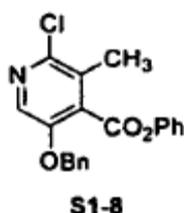
calentar durante una noche, se enfrió la mezcla de reacción hasta la ta, se diluyó con EtOAc (100 ml) y se lavó con agua (3 x 50 ml) y salmuera (50 ml). Se secaron los orgánicos sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Se purificó el material mediante cromatografía en columna (columna Biotage de 50 g, gradiente de EtOAc del 0 a 15 % en hexanos), produciéndose 388 mg (40 %) de **S1-6** intermedio. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,96 (s, 1H), 7,45-7,20 (m, 8H), 7,08 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 5,16 (s, 2H), 2,76 (s, 6H), 2,37 (s, 3H), EM (ESI) *m/z* 363,45 (M + H).

Síntesis de S1-7.

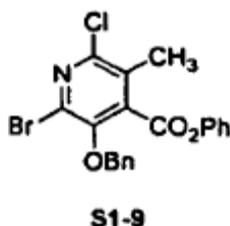


10 Se calentó el producto intermedio **S1-5** (8,54 g, 21,4 mmol) hasta 80 °C en ácido acético (120 ml) y peróxido de hidrógeno (solución acuosa al 30 %, 30 ml). Tras agitar durante una noche, la CL/EM indicó que el material de partida se había consumido en su mayoría y que había *N*-óxido presente. Se enfrió la mezcla de reacción hasta la ta y se diluyó con salmuera (150 ml). Se enfrió la mezcla en un congelador a -20 °C durante 30 minutos. Se recogió el precipitado resultante por filtración y se lavó con agua/salmuera (1:1, 2 veces). Se disolvió el sólido en CH₂Cl₂ y se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. Esto dio 7,83 g (88 % bruto) del *N*-óxido en forma de un sólido de color tostado. Se suspendió el material en tolueno (200 ml) y se calentó hasta 100 °C, en cuyo punto la mayor parte del sólido se había disuelto. Se añadió rápidamente una solución de oxibromuro de fósforo (10,8 g, 37,8 mmol) en tolueno (10 ml). Tras 45 minutos, la CL/EM indicó que la reacción se había completado. Tras enfriar hasta la ta, se vertió la mezcla de reacción en una solución de K₂CO₃ (40 g) en agua (150 ml). Se usó más agua (–50 ml) para transferir el material restante del matraz de reacción a la solución de K₂CO₃. Se agitó esta durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se separaron las capas, y se extrajo la capa acuosa con EtOAc. Se secaron los extractos combinados sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Se purificó el material mediante cromatografía en columna (columna Biotage de 50 g, gradiente de EtOAc del 0 al 8 % en hexanos para aislar el producto, luego EtOAc al 15 % en hexanos para recuperar material de partida), produciéndose 5,02 g (49 %) del producto en forma de un sólido blanquecino. También se recuperó el producto intermedio **S1-5**. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 7,49-7,32 (m, 8H), 7,10 (d, *J* = 7,3 Hz, 2H), 5,15 (s, 2H), 2,41 (s, 3H), EM (ESI) *m/z* 476,18; 478,16; 480,16 (M + H).

Síntesis de S1-8.



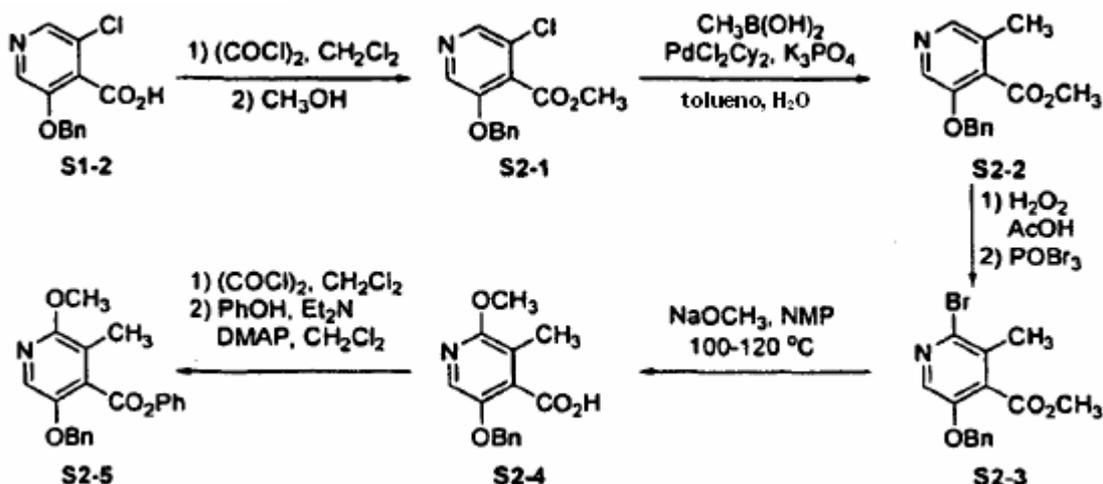
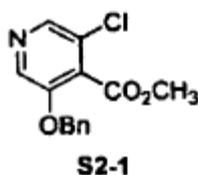
30 Se calentó el producto intermedio **S1-4** (9,66 g, 30,28 mmol) hasta 80 °C en ácido acético (50 ml) y peróxido de hidrógeno (solución acuosa al 30 %, 16,9 ml, 5 equiv). Tras 6 h, la CL/EM indicó que el material de partida se había consumido y que había *N*-óxido presente. Se retiró la mayor parte del ácido acético y del agua mediante un evaporador rotatorio a 40 °C. Se diluyó el material con EtOAc (200 ml) y se lavó con NaHCO₃ (solución acuosa saturada, 3 x 50 ml). Se secaron los orgánicos sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Esto dio 9,37 g (92 % de rendimiento bruto) del *N*-óxido. Se disolvió este en tolueno (60 ml). Se añadió oxicloruro de fósforo (7,69 g, 3 equiv) y se calentó la mezcla de reacción hasta 100 °C. Tras 2 h, la CL/EM indicó que la reacción se había completado. Tras enfriar hasta la ta, se vertió la mezcla de reacción en una solución de K₂CO₃ (40 g) en agua (200 ml). Se extrajo esta mezcla con EtOAc (3 x 150 ml), y se secaron los extractos combinados sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La RMN de ¹H indicó una mezcla de regioisómeros (4,5:1). Se volvió a disolver el material en EtOAc (30 ml) con calentamiento y después se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente y reposar durante una noche. Se obtuvo un sólido cristalino blanco (4,99 g, 51 %). Se obtuvieron otros 1,92 g (19 %) del sólido blanco cristalino del licor madre tras reposar en un refrigerador durante una noche. Ambos son el regioisómero puro deseado **S1-8** según RMN de ¹H. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,05 (s, 1H), 7,43-7,30 (m, 7H), 7,29-7,22 (m, 1H), 7,08 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 5,22 (s, 2H), 2,45 (s, 3H), EM (ESI) *m/z* 354,11 (M + H).

Síntesis de S1-9.

Se disolvió el producto intermedio **S1-8** (4,99 g, 14,1 mmol) en cloruro de metileno (30 ml) y se añadió ácido 3-cloroperbenzoico (77 %, 6,33 g, 28,2 mmol, 2) en una porción. Tras 6 h, se añadió más ácido 3-cloroperbenzoico (3,15 g, 14,10 mmol), y se agitó la reacción a ta durante una noche. La CL/EM indicó que el material de partida se había consumido y que había *N*-óxido presente. Se diluyó la mezcla de reacción con cloruro de metileno (200 ml) y se lavó con Na₂CO₃ (solución acuosa saturada, 100 ml) y salmuera. Se secaron los orgánicos sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Se purificó el material mediante cromatografía en columna (columna Biotage de 70 g, gradiente de EtOAc del 5 al 50 % en hexanos), produciéndose 3,90 g (75 %) del *N*-óxido puro en forma de un sólido blanco (*R*_f = 0,33 en EtOAc al 66 %/hexanos). Se disolvió el *N*-óxido en tolueno (30 ml), y se añadió oxibromuro de fósforo (6,36 g, 22,1 mmol). Se calentó la mezcla de reacción hasta 80 °C. Tras 1 h, la CL/EM indicó que la reacción se había completado. Tras enfriar hasta la ta, se vertió la mezcla de reacción en una solución de K₂CO₃ (10 g) en agua (50 ml). Se extrajo esta mezcla con EtOAc (3 x 100 ml), y se secaron los extractos combinados sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Se purificó el material resultante mediante cromatografía en columna (columna Biotage de 50 g, gradiente de EtOAc del 0 al 10 % en hexanos), produciéndose 2,06 g (45 %) del producto deseado **S1-9** en forma de un aceite que solidificó lentamente después de reposar durante una noche. Además, se recuperaron 1,01 g (20 %) de **S1-8** intermedio. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,49-7,41 (m, 2H), 7,40-7,27 (m, 7H), 7,02 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 5,15 (s, 2H), 2,43 (s, 3H), EM (ESI) *m/z* 432,02; 434,02 (M + H).

Ejemplo de referencia 2. Preparación de 5-(benciloxi)-2-metoxi-3-metilisonicotinato de fenilo (S2-5).

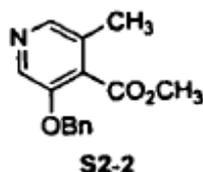
Se preparó **S2-5**, un producto intermedio útil en la síntesis de compuestos de la invención de acuerdo con el Esquema 2.

Esquema 2**Síntesis de S2-1.**

Se añadió cloruro de oxalilo (6,6 ml, 76 mmol) a una suspensión de **S1-2** (5,00 g, 19,0 mmol) en CH₂Cl₂ (100 ml) durante ~ 5 minutos. Se añadió DMF gota a gota en porciones de ~20 µl cada 5 minutos hasta que se logró la disolución completa. Tras agitar durante 30 minutos más, se concentró la mezcla de reacción a presión reducida. Se disolvió el sólido resultante en metanol (100 ml). Tras 3 h, se concentró la mezcla de reacción a presión reducida,

produciéndose 6,2 g (> 100 % de rendimiento bruto con un poco de disolvente residual) del producto en forma de un sólido de color tostado. El material se usó sin purificación. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 8,58 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,42-7,30 (m, 5H), 5,36 (s, 2H), 3,88 (s, 3H), EM (ESI) m/z 278,24 (M + H).

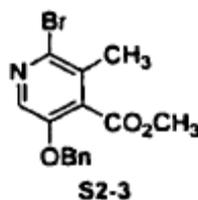
5 Síntesis de S2-2.



Se calentaron el producto intermedio bruto **S2-1** (6,2 g, \leq 19,0 mmol), ácido metilborónico (3,4 g, 57 mmol), diclorobis(triciclohexilfosfin)paladio (II) (326 mg, 0,95 mmol) y K_3PO_4 (12 g, 57 mmol) hasta 100 °C en tolueno (75 ml) y agua (8 ml). Tras 16 h, se dejó enfriar la mezcla de reacción hasta la ta y se diluyó con EtOAc (100 ml). Se lavó esta con agua (100 ml) y salmuera (100 ml), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida. Se purificó el material mediante cromatografía en columna (columna Biotage de 50 g, EtOAc del 0 al 50 %/hexanos), produciéndose 3,99 g (82 %) del producto en forma de un aceite espeso. $R_f = 0,20$ en EtOAc al 50 %/hexanos. RMN de ^1H (400 MHz, OMSO-*d*6) δ 8,37 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,42-7,28 (m, 5H), 5,27 (s, 2H), 3,84 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), EM (ESI) m/z 258,27 (M + H).

15

Síntesis de S2-3.



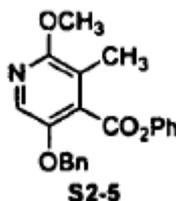
Se calentó el producto intermedio **S2-2** (2,00 g, 7,77 mmol) hasta 80 °C en ácido acético (10 ml) y peróxido de hidrógeno (solución acuosa al 30 %, 10 ml). Tras 3 h, la CL/EM indicó que el material de partida se había consumido y que había N-óxido presente. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida, se diluyó con EtOAc (50 ml), y se lavó con NaHCO_3 (solución acuosa saturada, 3 x 50 ml). Se secaron los orgánicos sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida. Se disolvió el material en tolueno (20 ml) y se añadió oxibromuro de fósforo (4,46 g, 15,5 mmol). Se calentó la mezcla de reacción hasta 80 °C. Tras 30 minutos, la CL/EM indicó que la reacción se había completado. Tras enfriar hasta la ta, se vertió la mezcla de reacción en una solución de K_2CO_3 (25 g) en agua (100 ml). Se usó más agua (~50 ml) para transferir el material restante del matraz de reacción a la solución de K_2CO_3 . Se extrajo esto con EtOAc (3 x 100 ml), y se secaron los extractos combinados sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida. Se purificó el material mediante cromatografía en columna (columna Biotage de 20 g, EtOAc del 0 al 15 %/hexanos), produciéndose 1,74 g (67 %) del producto en forma de un sólido de color blanquecino. $R_f = 0,44$ en EtOAc al 20 %/hexanos. Mezcla 25:1 de regioisómeros según RMN de ^1H . RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 8,24 (s, 1H), 7,45-7,28 (m, 5H), 5,28 (s, 2H), 3,86 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), EM (ESI) m/z 336,1; 338,1 (M + H).

20

25

30

Síntesis de S2-5.



Se añadió metóxido de sodio (38 mg, 0,702 mmol) a una solución del producto intermedio **S2-3** (118 mg, 0,351 mmol) en *N*-metilpirrolidinona (2 ml), y se calentó la mezcla de reacción hasta 100 °C. Tras calentar durante una noche, se añadió más metóxido de sodio (57 mg, 1,05 mmol) y se continuó calentando a 100 °C. Tras 1 h, se calentó la mezcla de reacción hasta 120 °C. Tras una h más, se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente, se añadió agua (20 ml), y se ajustó el pH a 2 con HCl acuoso 6 N. Se extrajo esto con EtOAc (3 x 20 ml), y se secaron los extractos combinados sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida. Se disolvió el ácido intermedio bruto en CH_2Cl_2 (10 ml), y se añadió cloruro de oxalilo (0,123 ml, 1,40 mmol). Tras 1 h, se concentró la mezcla de reacción a presión reducida. Se disolvió el material en CH_2Cl_2 (10 ml), y se añadieron fenol (66 mg, 0,70 mmol), DMAP (4 mg, 0,035 mmol) y Et_3N (0,245 ml, 1,76 mmol). Tras 1 h, se diluyó la mezcla de reacción con EtOAc (50 ml), y se lavó con agua (2 x 30 ml) y salmuera (30 ml). Se secaron los orgánicos sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida. Se purificó el material mediante cromatografía en columna

40

45

(columna Biotage de 10 g, gradiente de EtOAc del 0 al 12 % en hexanos), produciéndose 20,3 mg (17 %) de producto limpio. También se aislaron otros 29,1 mg más de producto contaminado con algo de fenol residual. $R_f = 0,39$ en EtOAc al 20 %/hexanos. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,75 (s, 1H), 7,45-7,24 (m, 9H), 7,10 (d, $J = 7,3$ Hz, 2H), 5,13 (s, 2H), 3,91 (s, 3H), 2,67 (s, 3H).

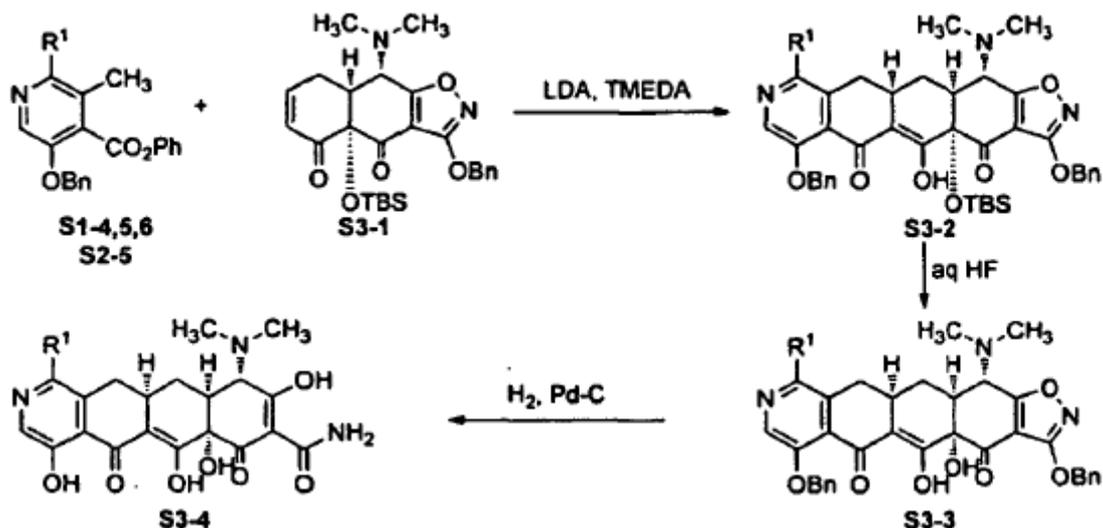
5

Ejemplo 3. Preparación de compuestos de Fórmula I, en la que X y Z son simultáneamente hidrógeno.

Los compuestos de Fórmula I, en la que X y Z son simultáneamente hidrógeno (así como los compuestos de Fórmula II, en la que Z es hidrógeno, y los compuestos de Fórmula III, en la que X es hidrógeno) se prepararon de acuerdo con el Esquema 3.

10

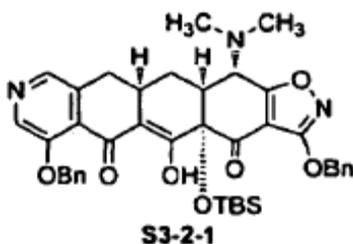
Esquema 3



A continuación, se exponen detalladamente los productos intermedios y los compuestos específicos de la invención preparados de acuerdo con el Esquema 3.

15

Síntesis de S3-2-1.



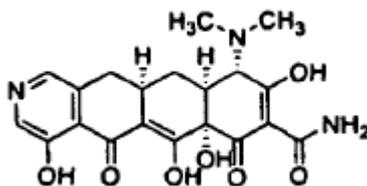
Se preparó diisopropilamida de litio a -78 °C de *n*-butil-litio (solución 1,6 M en hexano, 0,495 ml, 0,792 mmol) y diisopropilamina (0,112 ml, 0,792 mmol) en THF (5 ml). Se añadió TMEDA (0,318 ml, 2,11 mmol), seguido de la adición gota a gota de una solución del producto intermedio S1-4 (169 mg, 0,529 mmol) en THF (2 ml). Esto dio como resultado una solución de color rojo intenso. Tras 5 min, se añadió una solución de S3-1 (128 mg, 0,264 mmol) en THF (2 ml). Una vez completada la adición, se dejó calentar la mezcla de reacción hasta -10 °C durante 1 h. Se inactivó la reacción mediante la adición de cloruro de amonio (saturado, solución acuosa, 20 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). Se secaron los extractos combinados sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida. Se purificó el material en un sistema de autopurificación de Waters dotado de una columna Sunfire Prep C18 OBD [5 μm , 19 x 50 mm; caudal: 20 ml/min; Disolvente A: H_2O con HCO_2H al 0,1 %; Disolvente B: CH_3CN con HCO_2H al 0,1 %; gradiente: 80→100 % de B; recogida de fracciones dirigida por la masa], produciéndose 65,5 mg (35 %) del producto deseado S3-2-1 en forma de un sólido amarillo. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 15,77 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,55-7,24 (m, 10H), 5,40-5,25 (m, 4H), 3,93 (d, $J = 11,0$ Hz, 1 H), 3,16-3,4 (m, 1H), 2,98-2,90 (m, 1H), 2,76-2,64 (m, 1H), 2,60-2,40 (m, 8H), 2,12 (d, $J = 14$ Hz, 1H), 0,82 (s, 9H), 0,26 (s, 3H), 0,13 (s, 3H), EM (ESI) m/z 708,72 (M + H).

20

25

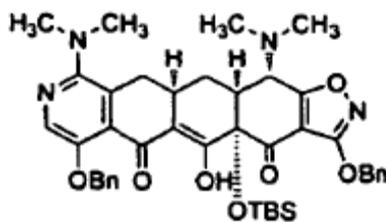
30

Compuesto de referencia 102



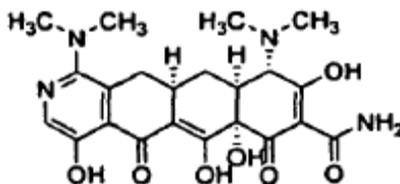
Compuesto 102

- 5 Se añadió HF acuoso (0,4 ml, 48 %) a una solución de **S3-2-1** (65,5 mg, 0,093 mmol) en CH₃CN (0,6 ml) en un vial de plástico. Tras 18 h, se vertió la mezcla de reacción en una solución de K₂HPO₄ (4,8 g) en agua (20 ml). Se extrajo la mezcla con EtOAc (3 x 20 ml). Se secaron los extractos de EtOAc combinados sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Se disolvió el material en metanol (1 ml) y 1,4-dioxano (1 ml), y se añadió paladio sobre carbono (Degussa, 10 % en peso, ~5 mg). Se introdujo una atmósfera de hidrógeno, y se agitó la mezcla de reacción durante 2 h. Se filtró la mezcla de reacción a través de Celite, y se concentró el filtrado a presión reducida. Se purificó el material en un sistema de autopurificación de Waters dotado de una columna 100A de fase inversa de 10 μm Phenomenex Polymerex [10 μm, 30 x 21,20 mm; caudal: 20 ml/min; Disolvente A: HCl 0,05 N en agua; Disolvente B: CH₃CN; gradiente: 0→100 % de B; recogida de fracciones dirigida por la masa]. Se recogieron las fracciones con el PM deseado y se liofilizaron, produciéndose 18,4 mg (41 %, 2 etapas) del producto de Compuesto 102 deseado en forma de un sólido amarillo. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD con 1 gota de DCl) δ 8,55 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 4,19 (s, 1H), 3,26-2,98 (m, 9H), 2,71 (t, *J* = 14,2 Hz, 1H), 2,39-2,32 (m, 1H), 1,75-1,63 (m, 1H), EM (ESI) *m/z* 416,44 (M + H).

Síntesis de **S3-2-2**.**S3-2-2**

- 20 Se añadió una solución del producto intermedio **S3-1-6** (412 mg, 1,14 mmol) en THF (1 ml) gota a gota a una solución a -78 °C de diisopropilamida de litio (suspensión al 10 % en peso en hexanos, 2,55 ml, 1,70 mmol) y TMEDA (0,684 ml, 4,54 mmol) en THF (10 ml), dando como resultado una solución de color naranja rojizo. Tras 10 min, se añadió una solución de **S3-1** (274 mg, 0,568 mmol) en THF (1 ml) gota a gota. El color se fue iluminando gradualmente a naranja. Una vez completada la adición, se dejó calentar la mezcla de reacción hasta 0 °C durante 1 h. Se inactivó la reacción mediante la adición de cloruro de amonio (solución acuosa saturada), se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (x 3). Se secaron los extractos combinados sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Se purificó el material en un sistema de autopurificación de Waters dotado de una columna Sunfire Prep C18 OBD [5 μm, 19 x 50 mm; caudal: 20 ml/min; Disolvente A: H₂O con HCO₂H al 0,1 %; Disolvente B: CH₃CN con HCO₂H al 0,1 %; gradiente: 80→100 % de B; recogida de fracciones dirigida por la masa], produciéndose 21 mg (50 %) del producto deseado **S3-2-2** en forma de un sólido amarillo. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 15,65 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,52-7,22 (m, 10H), 5,36 (s, 2H), 5,17 (c, *J* = 11,0 Hz, 2H), 4,02 (d, *J* = 11,0 Hz, 1H), 3,05 (dd, *J* = 17,2 Hz, *J* = 11,6 Hz, 1H), 2,98-2,86 (m, 1H), 2,73 (s, 6H), 2,62-2,38 (m, 9H), 2,12 (d, *J* = 13,4 Hz, 1H), 0,81 (s, 9H), 0,26 (s, 3H), 0,13 (s, 3H), EM (ESI) *m/z* 751,79 (M + H).

Compuesto 109

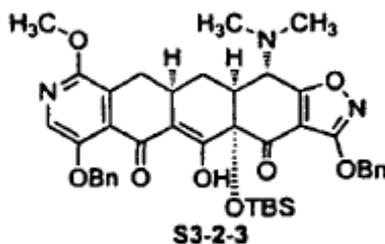


Compuesto 109

- 40 Se añadió HF acuoso (1,3 ml, 48 %) a una solución de **S3-2-2** (211 mg, 0,281 mmol) en CH₃CN (1,3 ml) en un vial de plástico. Tras 18 h, se vertió la mezcla de reacción a una solución de K₂HPO₄ (15,6 g) en agua (50 ml). Se extrajo la mezcla con EtOAc (3 x 50 ml). Se diluyó la capa acuosa con salmuera (25 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 75 ml). Se secaron los extractos de EtOAc combinados sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Se

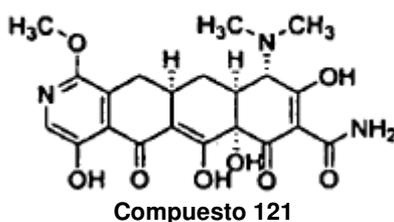
disolvió el material en metanol (5 ml) y 1,4-dioxano (5 ml), y se añadió paladio sobre carbono (Degussa, 10 % en peso, ~30 mg). Se introdujo una atmósfera de hidrógeno y se agitó la mezcla de reacción durante 1 h. Se filtró la mezcla de reacción a través de Celite, y se concentró el filtrado a presión reducida. Se purificó el material en un sistema de autopurificación de Waters dotado de una columna 100A de fase inversa de 10 μ m Phenomenex Polymerx [10 μ m, 30 x 21,20 mm; caudal: 20 ml/min; Disolvente A: HCl 0,05 N en agua; Disolvente B: CH₃CN; gradiente: 10→100 % de B; recogida de fracciones dirigida por la masa]. Se recogieron las fracciones con el PM deseado y se liofilizaron, produciéndose 142 mg (96 %, 2 etapas) del producto de compuesto 109 deseado en forma de un sólido amarillo. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD con 1 gota de DCl) δ 8,22 (s, 1H), 4,19 (s, 1H), 3,38-3,30 (m, 2H), 3,24 (s, 6H), 3,12-2,95 (m, 7H), 2,60 (t, *J* = 14,2 Hz, 1H), 2,42-2,34 (m, 1H), 1,75-1,63 (m, 1H), EM (ESI) *m/z* 459,50 (M + H).

Síntesis de S3-2-3.



Se añadió una solución del producto intermedio **S2.5** (20,3 mg, 0,058 mmol) en THF (1 ml) gota a gota a una solución a -78 °C de diisopropilamida de litio (solución 1,8 M en hexanos, 0,050 ml, 0,090 mmol) y TMEDA (0,022 ml, 0,15 mmol) en THF (2 ml). Tras 10 min, se añadió una solución de **S3-1** (14 mg, 0,029 mmol) en THF (0,5 ml). Una vez completada la adición, se dejó calentar la mezcla de reacción hasta 0 °C durante 1 h. La CL/EM indicó una gran cantidad de **S2-5** y **S3-1** restante. Se enfrió la mezcla de reacción de nuevo hasta -78 °C, y se añadió más diisopropilamida de litio (solución 1,8 M en hexanos, 0,050 ml, 0,090 mmol). Se dejó calentar esto hasta 0 °C durante 30 min. Se inactivó la reacción mediante la adición de cloruro de amonio (solución acuosa saturada, 20 ml), se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Se secaron los extractos combinados sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Se purificó el material en un sistema de autopurificación de Waters dotado de una columna Sunfire Prep C18 OBD [5 μ m, 19 x 50 mm; caudal: 20 ml/min; Disolvente A: H₂O con HCO₂H al 0,1 %; Disolvente B: CH₃CN con HCO₂H al 0,1 %; gradiente: 80→100 % de B; recogida de fracciones dirigida por la masa], produciéndose 5,9 mg (27 %) del producto deseado **S3-2-3** en forma de un sólido amarillo. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 15,70 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,55-7,24 (m, 10H), 5,36 (s, 2H), 5,17 (c, *J* = 13,4 Hz, 2H), 3,98 (d, *J* = 11,0 Hz, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,18 (d, *J* = 16,5 Hz, 1H), 3,04 -2,96 (m, 1H), 2,60-2,30 (m, 9H), 2,15 (d, *J* = 14 Hz, 1H), 0,82 (s, 9H), 0,26 (s, 3H), 0,13 (s, 3H), EM (ESI) *m/z* 738,66 (M + H).

30 Compuesto 121

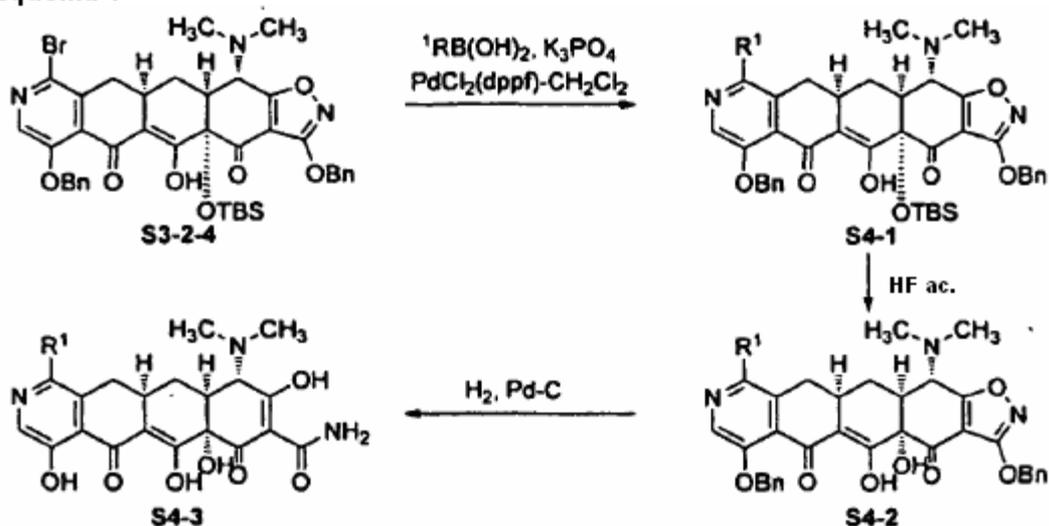


Se añadió HF acuoso (0,4 ml, 48 %) a una solución de **S3-2-3** (5,9 mg, 0,008 mmol) en CH₃CN (0,4 ml) en un vial de plástico. Tras 18 h, se vertió la mezcla de reacción a una solución de K₂HPO₄ (4,8 g) en agua (20 ml). Se extrajo la mezcla con EtOAc (3 x 20 ml). Se secaron los extractos combinados sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Se disolvió el material en metanol (1 ml) y 1,4-dioxano (1 ml), y se añadió paladio sobre carbono (Degussa, 10 % en peso, ~5 mg). Se introdujo una atmósfera de hidrógeno, y se agitó la mezcla de reacción durante 1 h. Se filtró la mezcla de reacción a través de Celite, y se concentró el filtrado a presión reducida. Se purificó el material en un sistema de autopurificación de Waters dotado de una columna 100A de fase inversa de 10 μ m Phenomenex Polymerx [10 μ m, 30 x 21,20 mm; caudal: 20 ml/min; Disolvente A: HCl 0,05 N en agua; Disolvente B: CH₃CN; gradiente: 10→100 % de B; recogida de fracciones dirigida por la masa]. Se recogieron las fracciones con el PM deseado y se liofilizaron, produciéndose 2,1 mg (51 %, 2 etapas) del producto de compuesto 121 deseado en forma de un sólido amarillo. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD con 1 gota de DCl) δ 7,80 (s, 1H), 4,15 (s, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,40-2,98 (m, 9H), 2,32-2,20 (m, 2H), 1,72-1,56 (m, 1H), EM (ESI) *m/z* 446,39 (M + H).

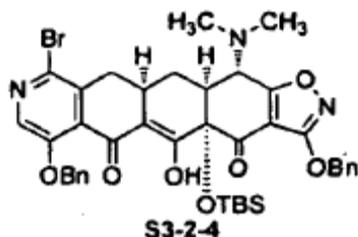
Ejemplo 4. Preparación de compuestos adicionales de Fórmula I, en la que X y Z son simultáneamente hidrógeno.

Los compuestos adicionales de Fórmula I, en la que X y Z son simultáneamente hidrógeno (así como los compuestos de Fórmula II, en la que Z es hidrógeno, y los compuestos de Fórmula III, en la que X es hidrógeno) se prepararon de acuerdo con el Esquema 4.

Esquema 4



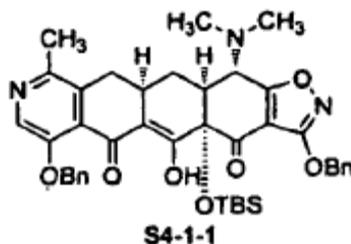
10 Síntesis de S3-2-4.



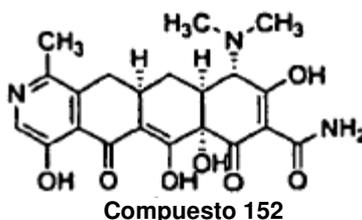
Se preparó diisopropilamida de litio a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ a partir de *n*-butil-litio (solución 1,6 M en hexano, 0,850 ml, 1,36 mmol) y diisopropilamina (0,192 ml, 1,36 mmol) en THF (10 ml). Se añadió TMEDA (0,546 ml, 3,63 mmol), seguido de la adición gota a gota de una solución del producto intermedio **S1-5** (361 mg, 0,907 mmol) en THF (3,5 ml). Esto dio como resultado una solución de color rojo intenso. Tras 5 min, se añadió una solución de **S3-1** (219 mg, 0,454 mmol) en THF (1 ml). Una vez completada la adición, se dejó calentar la mezcla de reacción hasta $0\text{ }^\circ\text{C}$ durante 1,5 h. Se inactivó la reacción mediante la adición de cloruro de amonio (solución acuosa saturada) y se extrajo con EtOAc (x 3). Se secaron los extractos combinados sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida. Se purificó el material en un sistema de autopurificación de Waters dotado de una columna Sunfire Prep C18 OBD [5 μm , 19 x 50 mm; caudal: 20 ml/min; Disolvente A: H_2O con HCO_2H al 0,1 %; Disolvente B: CH_3CN con HCO_2H al 0,1 %; gradiente: 80→100 % de B; recogida de fracciones dirigida por la masa], produciéndose 252 mg (71 %) del producto deseado **S3-2-4** en forma de un sólido amarillo. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 15,55 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,55-7,24 (m, 10H), 5,40-5,22 (m, 4H), 3,90 (d, $J = 11,0\text{ Hz}$, 1H), 3,25 (dd, $J = 16,5\text{ Hz}$, $J = 4,88\text{ Hz}$, 1H), 3,12-3,02 (m, 1H), 2,62-2,42 (m, 9H), 2,14 (d, $J = 14,0\text{ Hz}$, 1H), 0,82 (s, 9H), 0,26 (s, 3H), 0,13 (s, 3H), EM (ESI) m/z 786,63; 788,63 (M + H).

A continuación, se exponen detalladamente los productos intermedios y los compuestos específicos preparados usando **S3-2-4** de acuerdo con el Esquema 4.

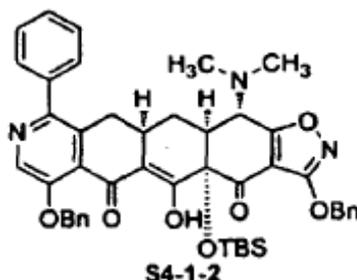
30

Síntesis de S4-1-1.

Se calentó una solución del producto intermedio **S3-2-4** (52,5 mg, 0,067 mmol), ácido metilborónico (40 mg, 0,67 mmol), aducto de cloruro de metileno y dicloro[1,1'-bis(difenilfosfin)-ferrocen]paladio (II) (3 mg, 0,003 mmol) y fosfato de potasio (142 mg, 0,667 mmol) en tolueno (1 ml), 1,4-dioxano (1 ml) y agua (0,2 ml) hasta 70 °C. Tras 2 h, se calentó la mezcla de reacción hasta 100 °C. Tras 2 h más, se diluyó la mezcla de reacción con EtOAc (20 ml) y se lavó con agua (15 ml) y salmuera (15 ml). Se secaron los orgánicos sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Se purificó el material en un sistema de autopurificación de Waters dotado de una columna Sunfire Prep C18 OBD [5 µm, 19 x 50 mm; caudal: 20 ml/min; Disolvente A: H₂O con HCO₂H al 0,1 %; Disolvente B: CH₃CN con HCO₂H al 0,1 %; gradiente: 80→100 % de B; recogida de fracciones dirigida por la masa], produciéndose 18,3 mg (38 %) del producto deseado **S4-1-1** en forma de un sólido de color amarillo. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 15,71 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,55-7,24 (m, 10H), 5,36 (s, 2H), 5,30-5,20 (m, 2H), 3,95 (d, *J* = 10,4 Hz, 1H), 3,10-2,92 (m, 2H), 2,62-2,42 (m, 12H), 2,12 (d, *J* = 14,0 Hz, 1H), 0,82 (s, 9H), 0,26 (s, 3H), 0,14 (s, 3H), EM (ESI) *m/z* 722,72 (M + H).

Compuesto 152

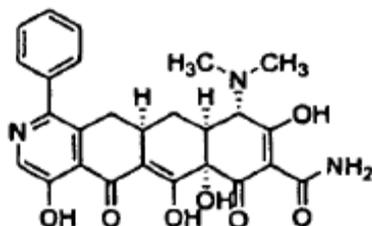
Se añadió HF acuoso (0,4 ml, 48 %) a una solución de **S4-1-1** (18,3 mg, 0,025 mmol) en CH₃CN (0,6 ml) en un vial de plástico. Tras 18 h, se vertió la mezcla de reacción a una solución de K₂HPO₄ (4,8 g) en agua (20 ml). Se extrajo la mezcla con EtOAc (3 x 20 ml). Se secaron los extractos de EtOAc combinados sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Se disolvió el material en metanol (2 ml) y 1,4-dioxano (2 ml), y se añadió paladio sobre carbono (Degussa, 10 % en peso, ~5 mg). Se introdujo una atmósfera de hidrógeno, y se agitó la mezcla de reacción durante 1 h. Se filtró la mezcla de reacción a través de Celite, y se concentró el filtrado a presión reducida. Se purificó el material en un sistema de autopurificación de Waters dotado de una columna 100A de fase inversa de 10 µm Phenomenex Polymerex [10 µm, 30 x 21,20 mm; caudal: 20 ml/min; Disolvente A: HCl 0,05 N en agua; Disolvente B: CH₃CN; gradiente: 10→100 % de B; recogida de fracciones dirigida por la masa]. Se recogieron las fracciones con el PM deseado y se liofilizaron, produciéndose 4,3 mg (34 %, 2 etapas) del producto de compuesto 152 deseado en forma de un sólido amarillo. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD con 1 gota de DCl) δ 8,35 (s, 1H), 4,19 (s, 1H), 3,25-2,95 (m, 9H), 2,80-2,25 (m, 5H), 1,80-1,63 (m, 1H), EM (ESI) *m/z* 430,46 (M + H).

Síntesis de S4-1-2.

Se calentó una solución del producto intermedio **S3-2-4** (31,6 mg, 0,040 mmol), ácido fenilborónico (24,5 mg, 0,201 mmol), aducto de cloruro de metileno dicloro[1,1'-bis(difenilfosfin)-ferroceno]paladio (II) (1,6 mg, 0,002 mmol) y carbonato de sodio (21,3 mg, 0,201 mmol) en tolueno (1 ml), 1,4-dioxano (1 ml) y agua (0,2 ml) hasta 100 °C a través de reactor de microondas durante 10 min. Se diluyó la mezcla de reacción con EtOAc (10 ml) y se lavó con agua (5 ml) y salmuera (5 ml). Se secaron los orgánicos sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Se purificó el material en un sistema de autopurificación de Waters dotado de una columna Sunfire Prep

C18 OBD [5 μ m, 19 x 50 mm; caudal: 20 ml/min; Disolvente A: H₂O con HCO₂H al 0,1 %; Disolvente B: CH₃CN con HCO₂H al 0,1 %; gradiente: 80→100 % de B; recogida de fracciones dirigida por la masa], produciéndose 16,9 mg (54 %) del producto deseado **S4-1-2** en forma de un sólido amarillo. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 15,66 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,52-7,24 (m, 15H), 5,42-5,30 (m, 4H), 3,97 (d, *J* = 10,4 Hz, 1H), 3,00-2,86 (m, 2H), 2,78-2,62 (m, 1H), 2,58-2,30 (m, 8H), 2,00 (d, *J* = 14,0 Hz, 1H), 0,80 (s, 9H), 0,25 (s, 3H), 0,14 (s, 3H), EM (ESI) *m/z* 784,75 (M + H).

Compuesto 160



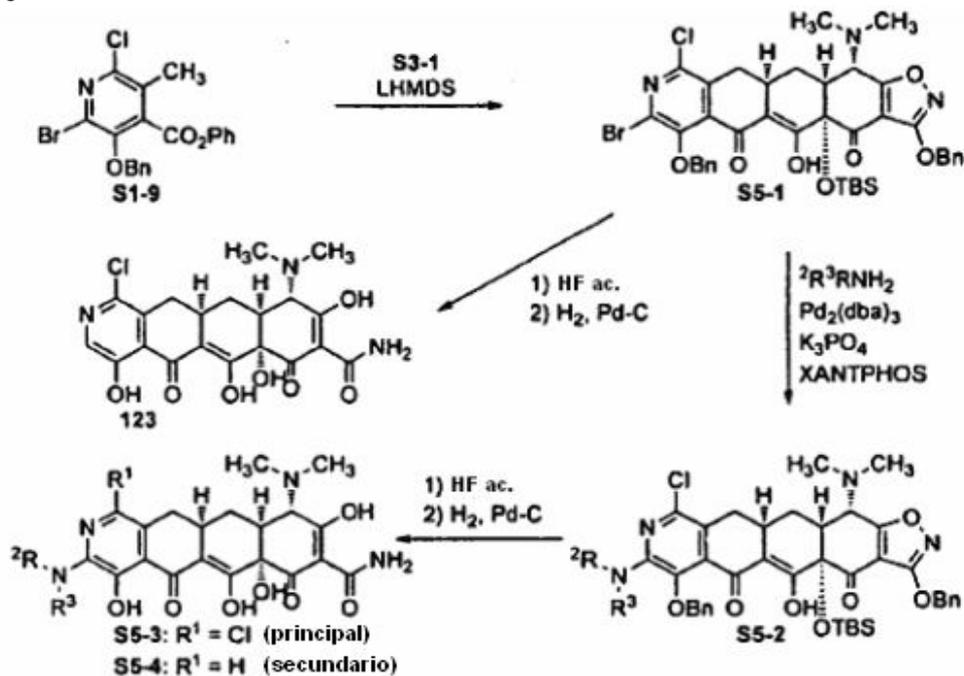
Compuesto 160

Se añadió HF acuoso (0,4 ml, 48 %) a una solución de **S4-1-2** (12,2 mg, 0,0156 mmol) en CH₃CN (0,6 ml) en un vial de plástico. Tras 18 h, se vertió la mezcla de reacción a una solución de K₂HPO₄ (4,8 g) en agua (20 ml). Se extrajo la mezcla con EtOAc (3 x 20 ml). Se secaron los extractos de EtOAc combinados sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Se disolvió el material en metanol (2 ml) y 1,4-dioxano (2 ml), y se añadió paladio sobre carbono (Degussa, 10 % en peso, ~5 mg). Se introdujo una atmósfera de hidrógeno, y se agitó la mezcla de reacción durante 2 h. Se filtró la mezcla de reacción a través de Celite, y se concentró el filtrado a presión reducida. Se purificó el material en un sistema de autopurificación de Waters dotado de una columna 100A de fase inversa de 10 μ m Phenomenex Polymerx [10 μ m, 30 x 21,20 mm; caudal: 20 ml/min; Disolvente A: HCl 0,05 N en agua; Disolvente B: CH₃CN; gradiente: 10→100 % de B; recogida de fracciones dirigida por la masa]. Se recogieron las fracciones con el PM deseado y se liofilizaron, produciéndose 2,1 mg (24 %, 2 etapas) del producto de compuesto 160 deseado en forma de un sólido amarillo. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD con 1 gota de DCl) δ 8,53 (s, 1H), 7,62 (s, 5H), 4,18 (s, 1H), 3,14-2,82 (m, 9H), 2,81-2,66 (m, 1H), 2,24-2,14 (m, 1H), 1,66-1,52 (m, 1H), EM (ESI) *m/z* 492,48 (M + H).

Ejemplo 5. Preparación de compuestos de Fórmula I, en la que X es hidrógeno, Y es Cl o hidrógeno y Z es -N(R³)(R⁴).

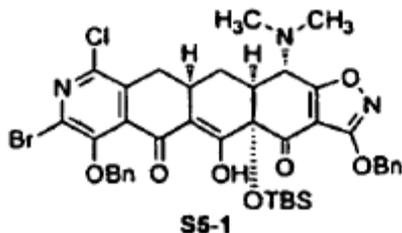
Los compuestos de Fórmula I, en la que X es hidrógeno, Y es Cl o hidrógeno, y Z es -N(R³)(R⁴) (así como los compuestos de Fórmula II, en la que Z es -N(R³)(R⁴)) se prepararon de acuerdo con el Esquema 5.

Esquema 5



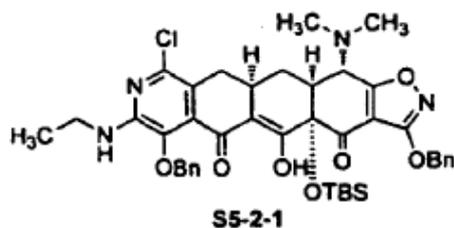
Los siguientes productos intermedios y compuestos específicos de la invención se prepararon de acuerdo con el Esquema 5.

Síntesis de S5-1.



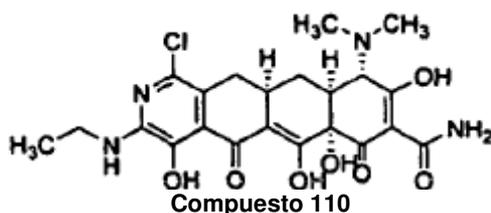
5 Se disolvieron los productos intermedios **S1-9** (793 mg, 1,84 mmol) y **S3-1** (885 mg, 1,84 mmol, 1,0 eq) en THF (anhidro, 16 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno en un matraz de Schlenck secado a la llama. Se enfrió la solución resultante hasta $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ en un baño de hielo seco/acetona. Se añadió solución de LHMDS (1,0 M, 5,51 ml, 3,0 equiv) lentamente con una jeringa. Tras 10 min, la CL/EM indicó que el material de partida se había consumido y que había
10 producto presente. Se dejó calentar la mezcla de reacción lentamente hasta $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 1 hora. Se añadió una solución de tampón fosfato (pH 7,0, 20 ml), seguida de la adición de cloruro de amonio (saturado, solución acuosa, 50 ml). Se extrajo la mezcla resultante con cloruro de metileno (3 x 50 ml), y se secaron los extractos combinados sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida. Se lavó el sólido marrón resultante con metanol frío (3 x 5 ml), produciéndose el producto deseado **S5-1** en forma de un polvo de color marrón amarillento (1,11 g,
15 74 %). Se concentraron los orgánicos a presión reducida y se purificaron mediante cromatografía en columna (columna Biotage de 20 g, gradiente de EtOAc del 5 al 20 % en hexanos), produciéndose otros 150 mg (10 %) del producto intermedio **S5-1**. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 15,45 (a, 1H), 7,54-7,48 (m, 4H), 7,40-7,30 (m, 6H), 5,36 (s, 2H), 5,03 (ABC, $J = 10,4$ Hz, 2H), 3,87 (d, $J = 11,0$ Hz, 1H), 3,27-3,23 (m, 1H), 3,10-3,00 (m, 1H), 2,65-2,57 (m, 1H), 2,57-2,43 (m, 8H), 2,16 (d, $J = 11,0$ Hz, 1H), 0,81 (s, 9H), 0,26 (s, 3H), 0,12 (s, 3H), EM (ESI) m/z 820,37; 822,37 (M + H).

Síntesis de S5-2-1.



25 Se añadieron el producto intermedio **S5-1** (50 mg, 0,061 mmol), K_3PO_4 (39 mg, 0,18 mmol, 3,0 equiv), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (2,8 mg, 0,003 mmol, 5 % molar) y 9,9-dimetil-4,5-bis-(difenilfosfin)xanteno (5,1 mg, 0,009 mmol, 15 % molar) a un pequeño vial dotado de un septo. A continuación, se vació el matraz y se lavó abundantemente con nitrógeno 3 veces, y se añadieron 0,5 ml de dioxano anhidro, seguidos de la adición de etilamina (2,0 M/THF, 0,091 ml, 0,18 mmol, 3 equiv). Se calentó la mezcla de reacción hasta $100\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se agitó durante 3 h. La CL/EM indicó que el material de partida se había consumido en un 40 % y que había producto
30 presente. Se dejó enfriar la mezcla de reacción hasta la ta y se filtró a través de un lecho corto de Celite. Se purificó el aceite negro en bruto en un sistema de autopurificación de Waters dotado de una columna Sunfire Prep C18 OBD [5 μm , 19 x 50 mm; caudal: 20 ml/min; Disolvente A: H_2O con HCO_2H al 0,1 %; Disolvente B: CH_3CN con HCO_2H al 0,1 %; gradiente: 90 \rightarrow 100 % de B; recogida de fracciones dirigida por la masa]. Se recogieron las fracciones con el PM deseado y se liofilizaron, produciéndose 11 mg (23 %) del producto deseado **S5-2-1** en forma de un sólido
35 amarillo: RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ] 15,6 (a, 1H), 7,56-7,49 (m, 4H), 7,42-7,30 (m, 6H), 5,37 (s, 2H), 5,03 (s, 2H), 3,89 (d, $J = 11,0$ Hz, 1H), 3,24-3,4 (m, 3H), 2,97 (dd, $J = 15,6$; 4,9Hz, 1H), 2,64-2,43 (m, 3H), 2,49 (s, 6H), 2,14 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H), 1,25 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H), 0,81 (s, 9H), 0,25 (s, 3H), 0,11 (s, 3H); EM (ESI) m/z 785,57 (M + H).

Compuesto 110

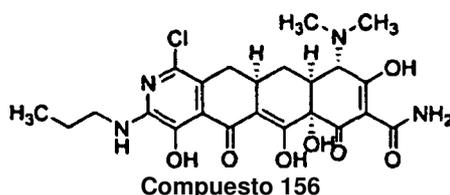


40

Se añadió HF acuoso (0,3 ml, 48 %) a una solución de **S5-1-2** (11 mg, 0,014 mmol) en CH₃CN (7 ml) en un vial de plástico. Tras 18 h, se vertió la mezcla de reacción a una solución de K₂HPO₄ (2 g) en agua (10 ml). Se extrajo la mezcla con EtOAc (x 3). Se secaron los extractos de EtOAc combinados sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida. Se disolvió el material en metanol (2 ml) y dioxano (2 ml), y se añadió paladio sobre carbono (Degussa, 10 % en peso, 5,6 mg). Se introdujo una atmósfera de hidrógeno, y se agitó la mezcla de reacción durante 1 h. Se filtró la mezcla de reacción a través de un lecho corto de Celite, y se concentró el filtrado a presión reducida. Se purificó el material en un sistema de autopurificación de Waters dotado de una columna 100A de fase inversa de 10 µm Phenomenex Polymerx [10 µm, 30 x 21,20 mm; caudal: 20 ml/min; Disolvente A: HCl 0,05 N en agua; Disolvente B: CH₃CN; gradiente: 0→100 % de B; recogida de fracciones dirigida por la masa]. Se recogieron las fracciones con el PM deseado y se liofilizaron, produciéndose 3,2 mg (46 %, 2 etapas) del producto de compuesto 110 deseado en forma de un sólido amarillo. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 4,08 (s, 1H), 3,43 (c, J = 7,4 Hz, 2H), 3,08-2,92 (m, 9H), 2,30-2,15 (m, 2H), 1,67-1,55 (m, 1H), 1,22 (t, J = 7,4 Hz, 3H), EM (ESI) m/z 493,24 (M + H).

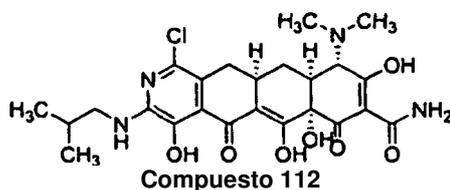
Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con los métodos del Compuesto 110, sustituyendo la amina apropiada con etilamina:

Compuesto 156



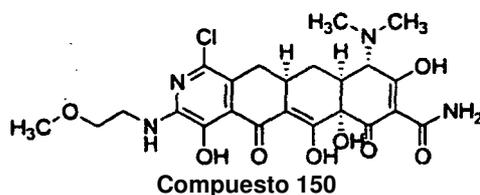
RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD con una gota de DCl) δ 4,16 (s, 1H), 3,47 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 3,15-2,96 (m, 9H), 2,32-2,20 (m, 2H), 1,78-1,55 (m, 3H), 1,01 (t, J = 7,4 Hz, 3H); EM (ESI) m/z 507,29 (M+H).

Compuesto 112



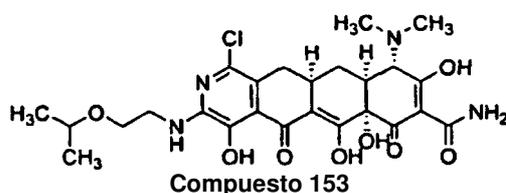
RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD con una gota de DCl) δ 4,18 (s, 1H), 3,38 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 3,20-2,96 (m, 9H), 2,34-2,20 (m, 2H), 2,10-1,98 (m, 1H), 1,68-1,54 (m, 1H), 1,00 (d, J = 6,4 Hz, 6H); EM (ESI) m/z 521,40 (M+H).

Compuesto 150



RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD con una gota de DCl) δ 4,13 (s, 1H), 3,72-3,60 (m, 4H), 3,40 (s, 3H), 3,12-2,95 (m, 9H), 2,32-2,21 (m, 2H), 1,69-1,56 (m, 1H); EM (ESI) m/z 523,32 (M+H).

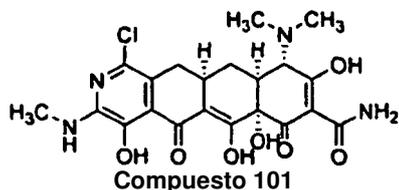
Compuesto 153



RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD con una gota de DCI) δ 4,19 (s, 1H), 3,82-3,69 (m, 5H), 3,20-2,98 (m, 9H), 2,35-2,22 (m, 2H), 1,68-1,56 (m, 1H), 1,18 (d, $J = 6,4$ Hz, 6H); EM (ESI) m/z 551,41 (M+H).

Compuesto 101

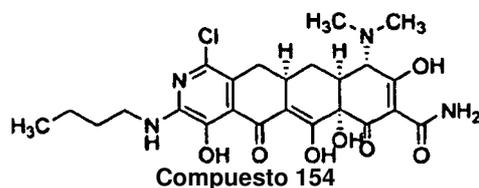
5



RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 4,08 (s, 1H), 3,41 (s, 3H), 3,08-2,92 (m, 9H), 2,30-2,15 (m, 2H), 1,67-1,55 (m, 1H); EM (ESI) m/z 479,22 (M+H).

10

Compuesto 154

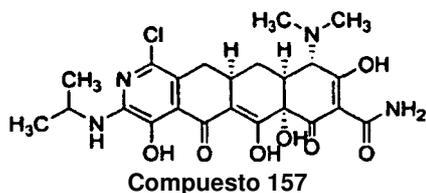


15

RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 4,09 (s, 1H), 3,42-3,38 (m, 2H), 3,20 (s, 1H), 3,09-2,92 (m, 9H), 2,29-2,16 (m, 2H), 1,66-1,55 (m, 3H), 1,45-1,36 (m, 2H), 0,96 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H); EM (ESI) m/z 521,34 (M+H).

Compuesto 157

20



RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 4,21-4,13 (m, 1H), 4,08 (s, 1H), 3,14-2,92 (m, 9H), 2,31-2,15 (m, 2H), 1,67-1,56 (m, 1H), 1,23 (dd, $J = 6,4; 1,8$ Hz, 6H); EM (ESI) m/z 507,24 (M+H).

25

Compuesto 126

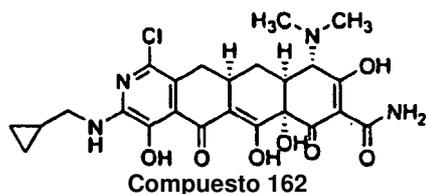


30

RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 4,09 (s, 1H), 3,45-3,40 (m, 2H), 3,20 (s, 1H), 3,08-2,93 (m, 9H), 2,30-2,16 (m, 2H), 1,72-1,58 (m, 2H), 1,55-1,48 (m, 2H), 0,96 (d, $J = 6,4$ Hz, 6H); EM (ESI) m/z 535,30 (M+H).

Compuesto 162

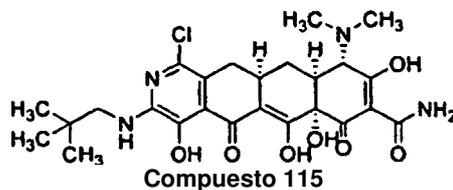
35



RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 4,16 (s, 1H), 3,47-3,42 (m, 2H), 3,11-2,93 (m, 9H), 2,32-2,19 (m, 2H), 1,67-1,57 (m, 1H), 1,19-1,14 (m, 1H), 0,79-0,73 (m, 2H), 0,48-0,42 (m, 2H); EM (ESI) m/z 519,30 (M+H).

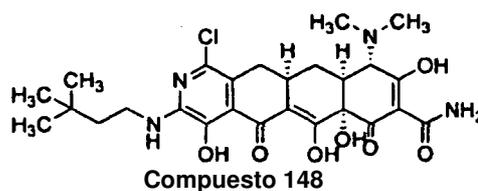
40

Compuesto 115



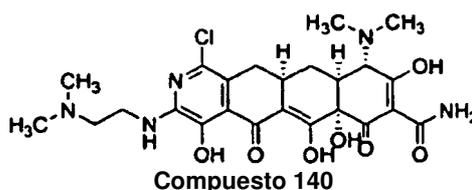
5 RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 4,12 (s, 1H), 3,41-3,37 (s, 2H), 3,14-2,93 (m, 9H), 2,34-2,20 (m, 2H), 1,68-1,57 (m, 1H), 1,06 (s, 9H); EM (ESI) m/z 535,34 (M+H).

Compuesto 148



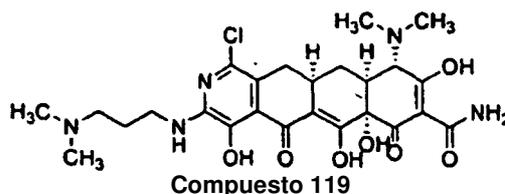
10 RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 4,09 (s, 1H), 3,44-3,40 (m, 2H), 3,08-2,93 (m, 9H), 2,30-2,16 (m, 2H), 1,67-1,51 (m, 3H), 0,98 (s, 9H); EM (ESI) m/z 549,34 (M+H).

Compuesto 140



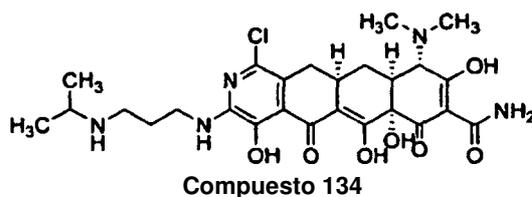
15 RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 4,13 (s, 1H), 3,84-3,77 (m, 2H), 3,44-3,38 (m, 2H), 3,10-2,92 (m, 15H), 2,32-2,20 (m, 2H), 1,68-1,55 (m, 1H); EM (ESI) m/z 536,25 (M+H).

Compuesto 119



20 RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 4,09 (s, 1H), 3,70-3,46 (m, 4H), 3,10-2,90 (m, 15H), 2,31-2,17 (m, 2H), 2,10-2,00 (m, 2H), 1,68-1,56 (m, 1H); EM (ESI) m/z 550,34 (M+H).

Compuesto 134



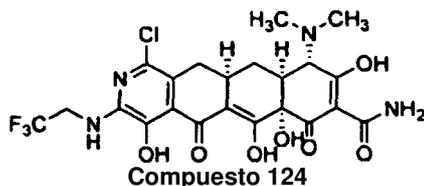
25 RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 4,09 (s, 1H), 3,58-3,50 (m, 1H), 3,12-2,92 (m, 13H), 2,30-2,17 (m, 2H), 2,04-1,95 (m, 2H), 1,67-1,55 (m, 1H), 1,33 (d, $J = 6,4$ Hz, 6H); EM (ESI) m/z 564,39 (M+H).

30

35

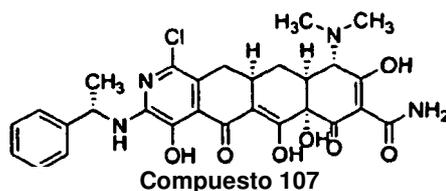
40

Compuesto 124



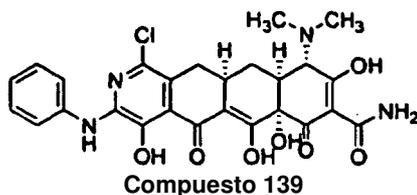
5 RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 4,22-4,15 (m, 2H), 4,09 (s, 1H), 3,08-2,92 (m, 9H), 2,33-2,18 (m, 2H), 1,68-1,57 (m, 1H) EM (ESI) m/z 547,0 (M+H).

Compuesto 107



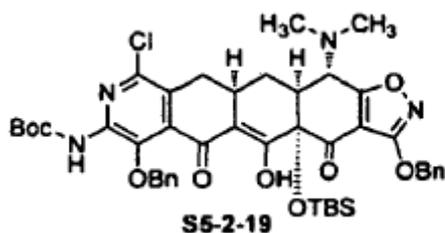
10 RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,29 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,18 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 7,08 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 5,12-5,06 (m, 1H), 3,99 (s, 1H), 2,97-2,82 (m, 9H), 2,15-2,07 (m, 2H); 1,58-1,49 (m, 1H), 1,47 (d, $J = 7,6$ Hz, 3H); EM (ESI) m/z 569,1 (M+H).

Compuesto 139



20 RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,77 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,31 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 7,01 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 4,11 (s, 1H), 3,16-2,95 (m, 9H), 2,41-2,19 (m, 2H), 1,70-1,60 (m, 1H); EM (ESI) m/z 541,1 (M+H).

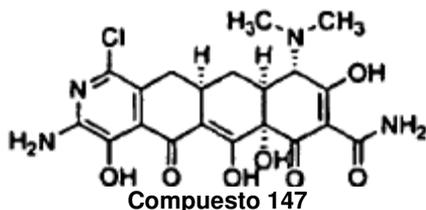
Síntesis de S5-2-19.



30 Se añadieron el producto **intermedio S5-1** (100 mg, 0,122 mmol), carbamato *t*-butílico (42,9 mg, 0,366 mmol), K_3PO_4 (77,7 mg, 0,366 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (5,6 mg, 0,006 mmol) y 9,9-dimetil-4,5-bis-(difenilfosfin)xanteno (10,3 mg, 0,018 mmol) a un pequeño vial dotado de un septo. A continuación, se vació el matraz y se lavó abundantemente con nitrógeno 3 veces, y se añadieron 0,5 ml de dioxano anhidro. Se calentó la mezcla de reacción hasta 100 °C y se agitó durante 2 h. Se dejó enfriar la mezcla de reacción hasta la ta y se filtró a través de Celite y se concentró a presión reducida. Se purificó el material en un sistema de autopurificación de Waters dotado de una columna Sunfire Prep C18 OBD [5 μm , 19 x 50 mm; caudal: 20 ml/min; Disolvente A: H_2O con HCO_2H al 0,1 %; Disolvente B: CH_3CN con HCO_2H al 0,1 %; gradiente: 80 \rightarrow 100 % de B; recogida de fracciones dirigida por la masa]. Se recogieron las fracciones con el PM deseado y se liofilizaron, produciéndose 41,7 mg (40 %) del producto deseado en forma de un sólido amarillo. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 15,65-15,45 (s ancho, 1H), 7,56-7,50 (m, 2H), 7,43-7,34 (m, 7H), 7,29-7,20 (m, 1H), 5,38 (s, 2H), 4,94 (dd, $J = 29,3$ Hz, $J = 11,0$ Hz, 2H), 3,90 (d, $J = 11,0$ Hz, 1H), 3,27 (dd, $J = 16,4$ Hz, $J = 11,6$ Hz, 1H), 3,12-3,3 (m, 1H), 2,68-2,60 (m, 1H), 2,60-2,45 (m, 8H), 2,18 (d, $J = 14,6$ Hz, 1H), 1,47 (s, 9H), 0,85 (s, 9H), 0,29 (s, 3H), 0,15 (s, 3H), EM (ESI) m/z 857,67 (M + H).

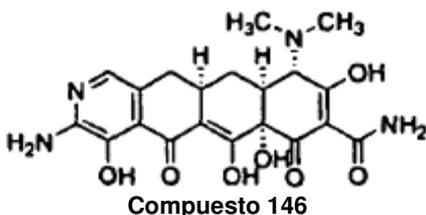
40

Compuesto 147



- 5 Se añadió HF acuoso (0,4 ml, 48 %) a una solución de **S5-2-19** (47,7 mg, 0,049 mmol) en CH₃CN (0,6 ml) en un vial de plástico. Tras 18 h, se vertió la mezcla de reacción a una solución de K₂HPO₄ (7,8 g) en agua (15 ml). Se extrajo la mezcla con EtOAc (x 3). Se secaron los extractos de EtOAc combinados sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida. Se disolvió el material en metanol (1 ml) y dioxano (1 ml), y se añadió paladio sobre carbono (Degussa, 10 % en peso, ~2 mg). Se introdujo una atmósfera de hidrógeno, y se agitó la mezcla de reacción durante
- 10 3 h. Se filtró la mezcla de reacción a través de un lecho corto de Celite, y se concentró el filtrado a presión reducida. Se purificó el material en un sistema de autopurificación de Waters dotado de una columna 100A de fase inversa de 10 µm Phenomenex Polymerx [10 µm, 30 x 21,20 mm; caudal: 20 ml/min; Disolvente A: HCl 0,05 N en agua; Disolvente B: CH₃CN; gradiente: 0→100 % de B; recogida de fracciones dirigida por la masa]. Se recogieron las fracciones con el PM deseado y se liofilizaron, produciéndose 17,7 mg (98 %, 2 etapas) de Compuesto 148 en forma
- 15 de un sólido amarillo. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) con 1 gota de DCl) δ 4,19 (s, 1H), 3,20-2,98 (m, 8H), 2,35-2,22 (m, 2H), 1,68-1,56 (m, 1H), EM (ESI) *m/z* 465,32 (M + H).

Compuesto 146



- 20
- 25 Se añadió HF acuoso (0,4 ml, 48 %) a una solución de **S5-2-19** (31,3 mg, 0,037 mmol) en CH₃CN (0,6 ml) en un vial de plástico. Tras 18 h, se vertió la mezcla de reacción a una solución de K₂HPO₄ (7,8 g) en agua (15 ml). Se extrajo la mezcla con EtOAc (x 3). Se secaron los extractos de EtOAc combinados sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida. Se disolvió el material en metanol (1 ml) y dioxano (1 ml), y se añadió paladio sobre carbono (Degussa, 10 % en peso, ~10 mg). Se introdujo una atmósfera de hidrógeno, y se agitó la mezcla de reacción durante una noche. La CL/EM indicó que el producto principal era el producto intermedio clorado. Se filtró la mezcla de reacción a través de Celite, y se concentró el filtrado a presión reducida. Se volvió a someter aproximadamente la
- 30 mitad del producto intermedio aislado a las condiciones de hidrogenación anteriores. Tras 2 días, se filtró la mezcla de reacción a través de Celite, y se concentró el filtrado a presión reducida. Se purificó el material en un sistema de autopurificación de Waters dotado de una columna 100A de fase inversa de 10 µm Phenomenex Polymerx [10 µm, 30 x 21,20 mm; caudal: 20 ml/min; Disolvente A: HCl 0,05 N en agua; Disolvente B: CH₃CN; gradiente: 0→100 % de B; recogida de fracciones dirigida por la masa]. Se recogieron las fracciones con el PM deseado y se liofilizaron, produciéndose 1,7 mg (18 %, 2 etapas) de Compuesto 147 en forma de un sólido amarillo. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) con 1 gota de DCl) δ 7,29 (s, 1H), 4,18 (s, 1H), 3,20-2,80 (m, 8H), 2,34-2,18 (m, 2H), 1,66-1,52 (m, 1H), EM (ESI) *m/z* 431,33 (M + H).
- 35

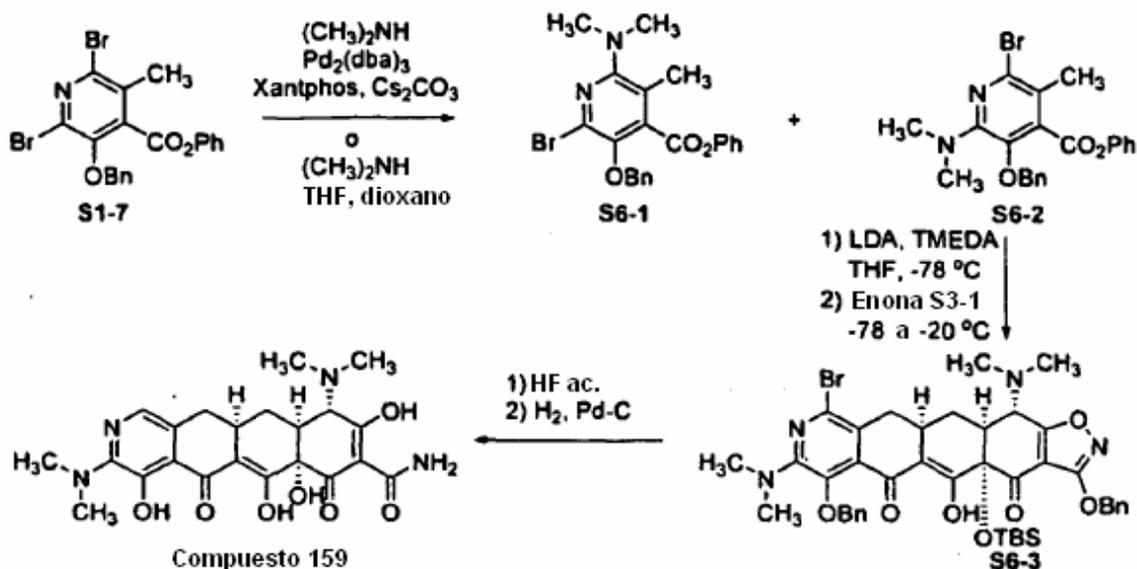
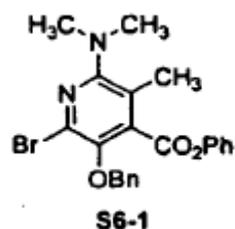
Compuesto 123



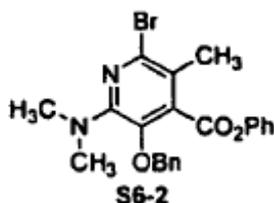
- 40
- 45 Preparado a partir de **S5-1** mediante tratamiento con HF e hidrogenación: RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,08 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 4,09 (s, 1H), 3,08-2,92 (m, 9H), 2,30-2,15 (m, 2H), 1,70-1,58 (m, 1H), EM (ESI) *m/z* 450,18 (M + H).

Ejemplo 6. Preparación del Compuesto 159.

El Compuesto 159 se preparó de acuerdo con el Esquema 6.

5 Esquema 6**Síntesis de S6-1.**

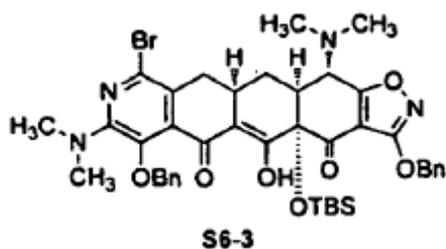
Se añadieron el producto intermedio **S1-7** (1,51 g, 3,16 mmol), Cs_2CO_3 (3,1 g, 9,5 mmol), tris(dibencilideno)acetona)dipaladio (145 mg, 0,158 mmol) y 9,9-dimetil-4,5-bis-(difenilfosfin)xanteno (267 mg, 0,474 mmol) a un pequeño vial dotado de un septo. Tras vaciar el matraz y lavarlo abundantemente con nitrógeno 3 veces, se añadieron 1,4-dioxano (7 ml) y dimetilamina (solución 2,0 M en THF, 4,75 ml, 9,50 mmol). Se calentó la mezcla de reacción hasta 60°C y se agitó durante 4 h. Se dejó enfriar la mezcla de reacción hasta la ta, se filtró a través de Celite y se concentró a presión reducida. Se purificó el material mediante cromatografía en columna (columna Biotage de 50 g, gradiente de EtOAc del 0 al 10 % en hexanos), produciéndose 868 mg (58 %) del regioisómero principal **S6-1**. También se obtuvieron 354 mg (24 %) del regioisómero secundario **S6-2**. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,50-7,46 (m, 2H), 7,41-7,30 (m, 5H), 7,30-7,24 (m, 1H), 7,8-7,2 (m, 2H), 5,08 (s, 2H), 2,85 (s, 6H), 2,32 (s, 3H), EM (ESI) m/z 441,19; 443,18 (M + H); $R_f = 0,29$ en EtOAc al 10 %/hexanos. La regioquímica se confirmó mediante NOE entre los protones de metilo y los protones de *N,N*-dimetilamino (0,61 %).

Síntesis de S6-2.

Se calentaron el **producto intermedio S1-7** (344 mg, 0,721 mmol) y dimetilamina (solución 2,0 M en THF, 0,72 ml, 1,44 mmol) hasta 80°C en 1,4-dioxano (1,3 ml) en un vial sellado. Tras 6 h, se añadió más dimetilamina (0,35 ml, 0,70 mmol). Tras agitar durante una noche, se enfrió la mezcla de reacción hasta la ta y se concentró a presión reducida. Se purificó el material mediante cromatografía en columna (columna Biotage de 20 g, gradiente de EtOAc del 0 al 8 % en hexanos), produciéndose 103 mg (33 %) del regioisómero principal **S6-2**. También se aisló **S6-2** adicional como una mezcla con el regioisómero secundario **S6-1**. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,41-7,31 (m, 7H),

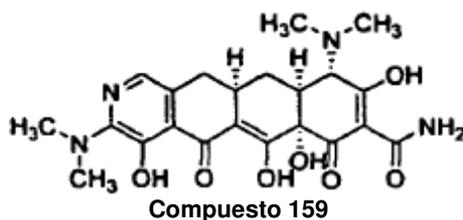
7,30-7,20 (m, 1H), 7,01 (d, $J = 7,3$ Hz, 2H), 4,94 (s, 2H), 3,04 (s, 6H), 2,33 (s, 3H), EM (ESI) m/z 441,19; 443,18 (M + H); $R_f = 0,40$ en EtOAc al 10 %/hexanos. La regioquímica se confirmó mediante NOE entre los protones bencílicos del grupo *O*-bencilo y los protones de *N,N*-dimetilamino (0,44 %).

5 Síntesis de S6-3.



Se añadió una solución del producto intermedio **S6-2** (95 mg, 0,22 mmol) en THF (1 ml) gota a gota a una solución a -78 °C de diisopropilamida de litio (suspensión al 10 % en peso en hexanos, 0,48 ml, 0,32 mmol) y TMEDA (0,13 ml, 0,86 mmol) en THF (2 ml), dando como resultado una solución de color púrpura inmediata. Tras 2 min, se añadió una solución de **S3-1** (52 mg, 0,108 mmol) en THF (1 ml) gota a gota durante ~30 segundos. El color se fue iluminando gradualmente hasta volverse naranja. Una vez completada la adición, se dejó calentar la mezcla de reacción hasta -10 °C durante ~45 min. Se inactivó la reacción mediante la adición de cloruro de amonio (solución acuosa saturada), se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (x 2). Se secaron los extractos combinados sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida. Se purificó el material en un sistema de autopurificación de Waters dotado de una columna Sunfire Prep C18 OBD [5 μm , 19 x 50 mm; caudal: 20 ml/min; Disolvente A: H_2O con HCO_2H al 0,1 %; Disolvente B: CH_3CN con HCO_2H al 0,1 %; gradiente: 90→100 % de B; recogida de fracciones dirigida por la masa], produciéndose 31,1 mg (35 %) del producto deseado en forma de un sólido de color amarillo. EM (ESI) m/z 829,44; 831,43 (M + H).

Compuesto 159

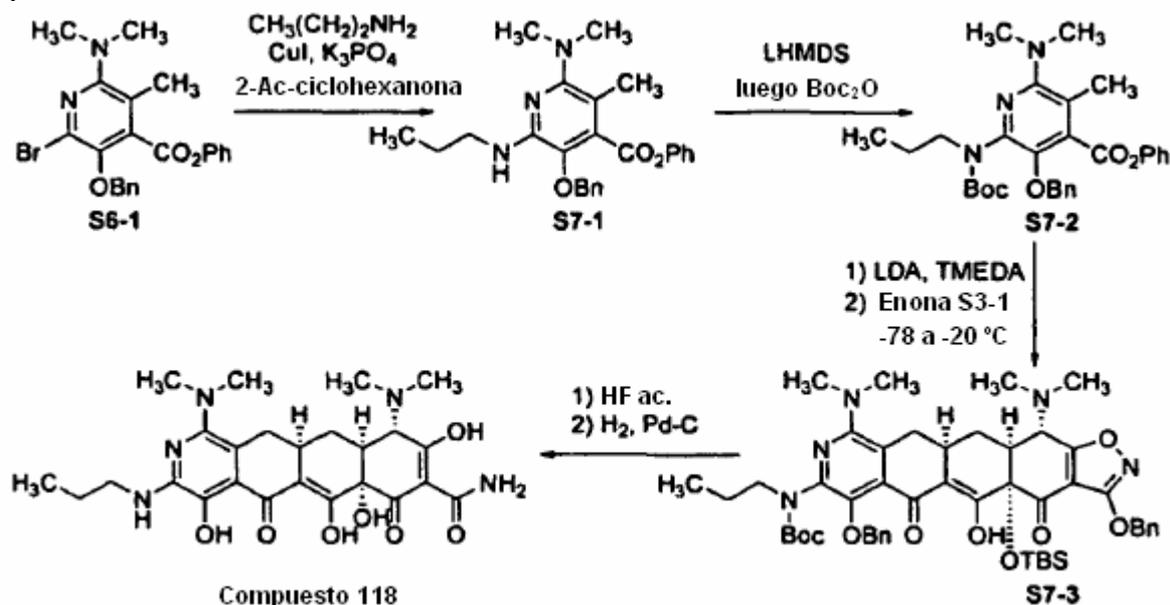


Se añadió HF acuoso (0,4 ml, 48 %) a una solución de **S6-3** (10 mg, 0,012 mmol) en CH_3CN (0,4 ml) en un vial de plástico. Tras 18 h, se vertió la mezcla de reacción a una solución de K_2HPO_4 (4,8 g) en agua (15 ml). Se extrajo la mezcla con EtOAc (x 3). Se secaron los extractos de EtOAc combinados sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida. Se disolvió el material en metanol (1 ml) y 1,4-dioxano (1 ml), y se añadió paladio sobre carbono (Degussa, 10 % en peso, ~2 mg). Se introdujo una atmósfera de hidrógeno, y se agitó la mezcla de reacción durante 3 h. Se filtró la mezcla de reacción a través de Celite, y se concentró el filtrado a presión reducida. Se purificó el material en un sistema de autopurificación de Waters dotado de una columna 100A de fase inversa de 10 μm Phenomenex Polymerx [10 μm , 30 x 21,20 mm; caudal: 20 ml/min; Disolvente A: HCl 0,05 N en agua; Disolvente B: CH_3CN ; gradiente: 0→100 % de B; recogida de fracciones dirigida por la masa]. Se recogieron las fracciones con el PM deseado y se liofilizaron, produciéndose 4,5 mg (70 %, 2 etapas) del producto deseado en forma de un sólido amarillo. RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) con 1 gota de DCl) δ 7,38 (s, 1H), 4,20 (s, 1H), 3,44 (s, 6H), 3,18-2,86 (m, 9H), 2,42-2,26 (m, 2H), 1,64-1,52 (m, 1H), EM (ESI) m/z 459,39 (M + H).

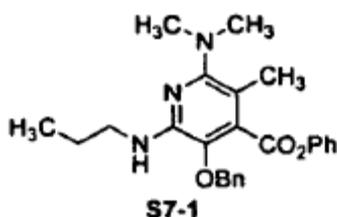
Ejemplo 7. Preparación del Compuesto 118

El Compuesto 118 se preparó de acuerdo con el Esquema 7.

5 Esquema 7

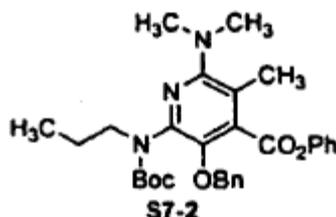


Síntesis de S7-1.



- 10 Se añadieron yoduro de cobre (I) (4,7 mg, 0,025 mmol) y K_3PO_4 (209 mg, 0,984 mmol) a un vial dotado de un septo. Tras vaciar el matraz y lavarlo abundantemente con nitrógeno 3 veces, se añadieron una solución del producto intermedio **S6-1** (217 mg, 0,492 mmol) en DMF (2 ml), 1-propilamina (0,162 ml, 1,97 mmol) y 2-acetilciclohexanona (0,013 ml, 0,098 mmol). Se calentó la mezcla de reacción hasta 100 °C durante 3 h. Se dejó enfriar la mezcla de reacción hasta la ta, se diluyó con EtOAc (50 ml) y se lavó con agua (3 x 40 ml). Se secaron los orgánicos sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida. Se purificó el material mediante cromatografía en columna (columna Biotage de 10 g, gradiente de EtOAc del 0 al 12 % en hexanos), produciéndose 74,6 mg (36 %) del producto en forma de un aceite espeso. EM (ESI) m/z 420,34 (M + H); R_f = 0,32 en EtOAc al 10 %/hexanos.
- 15

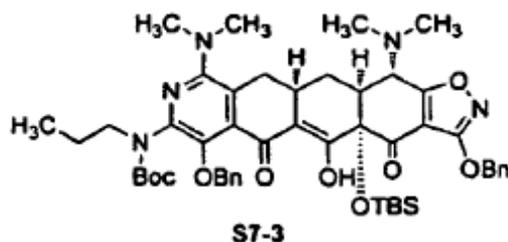
Síntesis de S7-2.



- 20 Se añadió LHMDS (solución 1,0 M en THF, 0,167 ml, 0,167 mmol) a una solución de **S7-1** (63,5 mg, 0,152 mmol) en THF (2 ml), dando como resultado una solución de color amarillo brillante. Se añadió una solución de dicarbonato di-*t*-butílico (99,5 mg, 0,456 mmol) en THF (1 ml). Tras 10 min, se inactivó la reacción mediante la adición de cloruro de amonio (solución acuosa saturada,) y se extrajo con EtOAc (x 2). Se secaron los orgánicos sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida. Se purificó el material mediante cromatografía en columna (columna Biotage de 10 g, gradiente de EtOAc del 0 al 12 % en hexanos), produciéndose 13,6 mg (17 %) del producto. RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,40-7,28 (m, 7H), 7,28-7,22 (m, 1H), 7,05-7,00 (m, 2H), 4,90 (s, 2H), 2,79 (s, 6H), 2,34 (s, 3H), 1,76-1,66 (m, 2H), 1,56-1,50 (m, 2H), 0,91 (t, J = 7,56 Hz, 3H), EM (ESI) m/z 520,38 (M + H); R_f = 0,22 en
- 25

EtOAc al 10 %/hexanos.

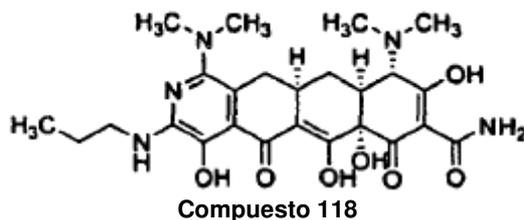
Síntesis del S7-3.



- 5 Se añadió una solución del producto intermedio **S7-2** (24 mg, 0,047 mmol) en THF (0,5 ml) gota a gota a una solución a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ de diisopropilamida de litio (solución 0,5 M en THF, 0,102 ml, 0,051 mmol) y TMEDA (0,041 ml, 0,27 mmol) en THF (2 ml), dando como resultado una solución de color naranja amarillento. Tras 10 min, se añadió una solución de **S3-1** (16,4 mg, 0,034 mmol) en THF (0,5 ml) gota a gota. Una vez completada la adición, se dejó calentar la mezcla de reacción hasta $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante ~ 45 min. Se inactivó la reacción mediante la adición de cloruro de amonio (solución acuosa saturada) y se extrajo con EtOAc (x 2). Se secaron los extractos combinados sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida. Se purificó el material en un sistema de autopurificación de Waters dotado de una columna Sunfire Prep C18 OBD [5 μm , 19 x 50 mm; caudal: 20 ml/min; Disolvente A: H_2O con HCO_2H al 0,1 %; Disolvente B: CH_3CN con HCO_2H al 0,1 %; gradiente: 90 \rightarrow 100 % de B; recogida de fracciones dirigida por la masa], produciéndose 6,1 mg (20 %) del producto deseado en forma de un sólido de color amarillo.
- 10
- 15 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 15,56 (s, 1H), 7,52-7,24 (m, 10H), 5,36 (s, 2H), 4,99-4,64 (m, 2H), 4,02 (d, $J = 11,0$ Hz, 1H), 3,10-2,81 (m, 2H), 2,78 (s, 6H), 2,62-2,40 (m, 10H), 2,20-2,14 (m, 1H), 1,80-1,45 (m, 2H), 1,44-1,15 (m, 11H), 1,00-0,70 (m, 12H), 0,25 (s, 3H), 0,12 (s, 3H), EM (ESI) m/z 908,65 (M + H).

Compuesto 118

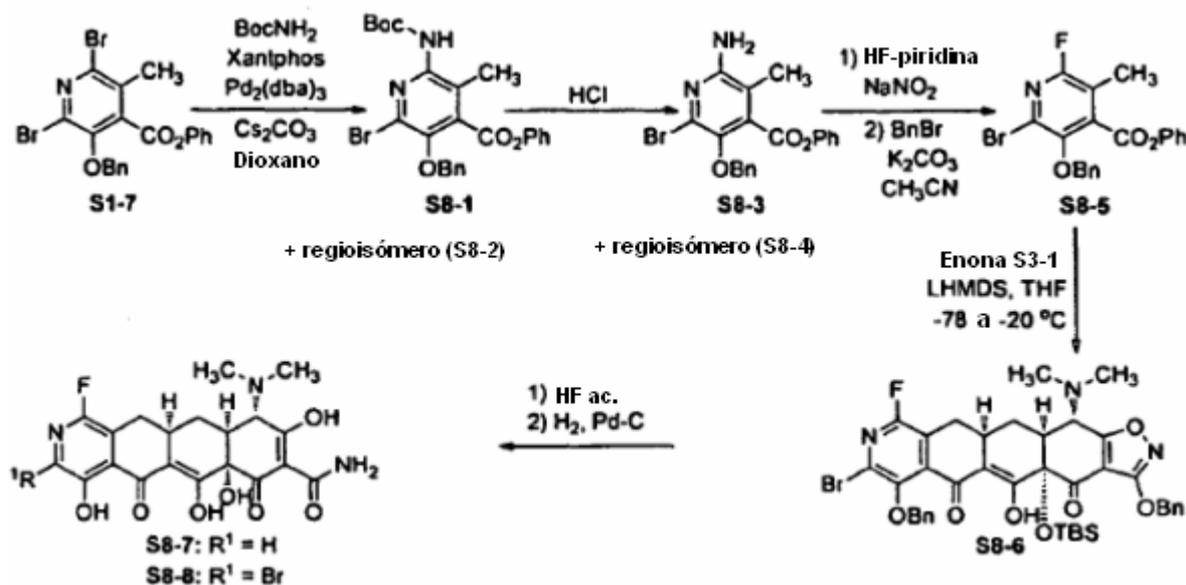
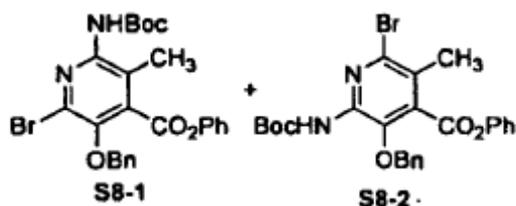
20



- 25 Se añadió HF acuoso (0,4 ml, 48 %) a una solución de **S7-3** (6,1 mg, 0,007 mmol) en CH_3CN (0,6 ml) en un vial de plástico. Tras 18 h, se vertió la mezcla de reacción a una solución de K_2HPO_4 (4,8 g) en agua (15 ml). Se extrajo la mezcla con EtOAc (x 3). Se secaron los extractos de EtOAc combinados sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida. Se disolvió el material en metanol (1 ml) y 1,4-dioxano (1 ml), y se añadió paladio sobre carbono (Degussa, 10 % en peso, ~ 2 mg). Se introdujo una atmósfera de hidrógeno, y se agitó la mezcla de reacción durante 4 h. Se filtró la mezcla de reacción a través de Celite, y se concentró el filtrado a presión reducida.
- 30 Se purificó el material en un sistema de autopurificación de Waters dotado de una columna 100A de fase inversa de 10 μm Phenomenex Polymerx [10 μm , 30 x 21,20 mm; caudal: 20 ml/min; Disolvente A: HCl 0,05 N en agua; Disolvente B: CH_3CN ; gradiente: 0 \rightarrow 100 % de B; recogida de fracciones dirigida por la masa]. Se recogieron las fracciones con el PM deseado y se liofilizaron, produciéndose 2,8 mg (70 %, 2 etapas) del producto deseado en forma de un sólido amarillo. RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) con 1 gota de DCl) δ 4,19 (s, 1H), 3,44 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 3,24-3,12 (m, 7H), 3,12 -2,97 (m, 8H), 2,39-2,26 (m, 2H), 1,73-1,56 (m, 3H), 0,98 (t, $J = 8,4$ Hz, 3H), EM (ESI) m/z 516,42 (M + H).
- 35

Ejemplo 8. Preparación de los compuestos 138 y 144.

Los compuestos 138 y 144 se prepararon de acuerdo con el Esquema 8.

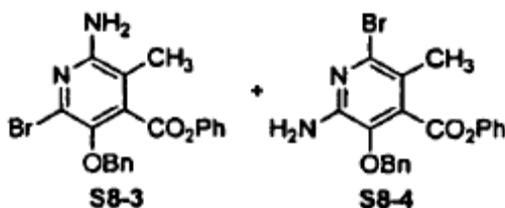
5 Esquema 8**Síntesis de S8-1 y S8-2.**

10

Se pesaron en un matraz el **producto intermedio S1-7** (2,15 g, 4,50 mmol), carbamato *t*-butílico (633 mg, 5,40 mmol), Cs₂CO₃ (2,93 g, 9,00 mmol), tris(dibencilideno)acetona)-dipaladio (206 mg, 0,225 mmol) y 9,9-dimetil-4,5-bis-(difenilfosfin)-xanteno (380 mg, 0,673 mmol). Se vació este y se lavó abundantemente a contracorriente con nitrógeno (x 3), y se añadió 1,4-dioxano (15 ml). Se calentó la mezcla de reacción hasta 80 °C. Tras 3 h, se enfrió la mezcla de reacción hasta la ta, se diluyó con EtOAc (100 ml) y se lavó con agua (2 x 50 ml). Se secaron los orgánicos sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Se purificó el material mediante cromatografía en columna (columna Biotage de 50 g, gradiente de EtOAc del 0 al 12 % en hexanos), produciéndose 1,43 g (62 %) de una mezcla 4:1 de los dos compuestos regioisómeros. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,51-7,46 (m, 2H), 7,42-7,32 (m, 7H), 7,30-7,24 (m, 1H), 7,12 (d, *J* = 8,2 Hz, 0,5H), 7,03 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 6,88 (s, 0,25H), 6,71 (s, 1H), 5,12 (s, 2H), 5,02 (s, 0,5H), 2,43 (s, 0,75H), 2,34 (s, 3H), 1,50 (s, 9H), 1,47 (s, 2,25H), EM (ESI) *m/z* 535,10; 537,10 (M + Na).

15

20

Síntesis de S8-3 y S8-4.

25

Se agitó la mezcla de **S8-1** y **S8-2** (1,43 g, 2,78 mmol) en HCl 4 M en 1,4-dioxano (20 ml) y 1,4-dioxano (5 ml) durante una noche. Se diluyó la mezcla de reacción con EtOAc (100 ml) y se lavó con NaHCO₃ (solución acuosa saturada, 2 x 100 ml). Se secaron los orgánicos sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Se purificó el material mediante cromatografía en columna (columna Biotage de 20 g, gradiente de EtOAc del 0 al

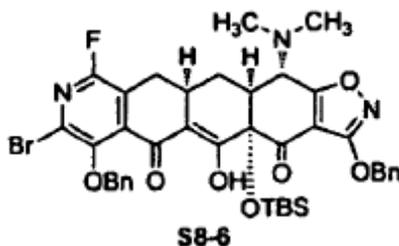
30 % en hexanos), produciéndose 805 mg (70 %) del regioisómero principal **S8-3** y 270 mg (24 %) del regioisómero secundario **S8-4**. Los datos para **S8-3**: $R_f = 0,39$ en EtOAc al 40 %/hexanos; RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,50-7,42 (m, 2H), 7,40-7,30 (m, 5H), 7,30-7,24 (m, 1H), 7,04 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 5,06 (s, 2H), 4,56 (s, 2H), 2,16 (s, 3H), EM (ESI) m/z 413,11; 415,01 (M + H). Los datos para **S8-4**: $R_f = 0,72$ en EtOAc al 40 %/hexanos; RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,42-7,34 (m, 8H), 7,13-7,10 (m, 2H), 5,01 (s, 2H), 4,64 (s, 2H), 2,35 (s, 3H), EM (ESI) m/z 413,09; 415,09 (M + H).

Síntesis de S8-5.



10 Se añadió solución de HF-piridina (HF al ~70 %, 2 ml) a una solución a 0 °C del producto intermedio **S8-3** (884 mg, 2,14 mmol) en piridina (1 ml). Se añadió nitrito de sodio (177 mg, 2,57 mmol) (burbujeo), y se dejó calentar la reacción lentamente hasta la temperatura ambiente. Tras 3 días, se vertió la mezcla de reacción en Na_2CO_3 (solución acuosa saturada, 30 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). Se lavaron los extractos combinados con HCl (solución acuosa 1 N, 2 x 50 ml) y se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida. Se purificó el material mediante cromatografía en columna (columna Biotage de 20 g, gradiente de EtOAc del 0 al 6 % en hexanos), produciéndose 687 mg (77 %) del producto en forma de un aceite incoloro que solidificó lentamente al dejarlo en reposo. $R_f = 0,39$ en EtOAc al 10 %/hexanos; RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,50-7,42 (m, 2H), 7,40-7,30 (m, 5H), 7,30-7,24 (m, 1H), 7,8-7,2 (m, 2H), 5,14 (s, 2H), 2,33 (s, 3H), EM (ESI) m/z 416,17; 418,15 (M + H).

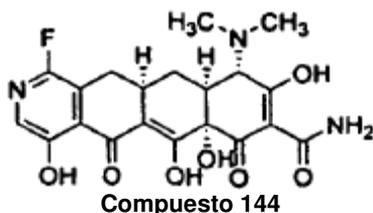
Síntesis de S8-6.



25 Se añadió solución de LHMDS (1,0 M, 0,621 ml, 0,621 mmol) durante ~2 min a una solución a -78 °C del producto intermedio **S8-5** (86 mg, 0,207 mmol) y **S3-1** (99 mg, 0,207 mmol) en THF (2 ml). Tras 45 min, se dejó calentar la mezcla de reacción lentamente hasta -20 °C durante 1 h. Se inactivó la mezcla de reacción mediante la adición de NH_4Cl (solución acuosa saturada) y se extrajo con EtOAc. Se secaron los extractos sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida. Se purificó el material en un sistema de autopurificación de Waters dotado de una columna Sunfire Prep C18 OBD [5 μm , 19 x 50 mm; caudal: 20 ml/min; Disolvente A: H_2O con HCO_2H al 0,1 %; 30 Disolvente B: CH_3CN con HCO_2H al 0,1 %; gradiente: 80→100 % de B; recogida de fracciones dirigida por la masa], produciéndose 75,3 mg (45 %) del producto deseado en forma de un sólido de color amarillo. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 15,55 (s, 1H), 7,56-7,26 (m, 10H), 5,36 (s, 2H), 5,02 (s, 2H), 3,88 (d, $J = 10,4$ Hz, 1H), 3,18-3,4 (m, 2H), 2,62-2,58 (m, 1H), 2,58-2,40 (m, 8H), 2,17 (d, $J = 14,6$ Hz, 1H), 0,81 (s, 9H), 0,25 (s, 3H), 0,12 (s, 3H), EM (ESI) m/z 804,34; 806,34 (M + H).

35

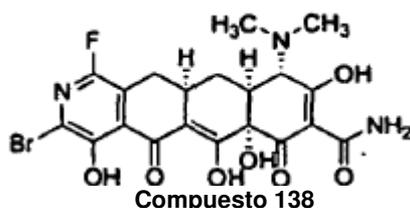
Compuesto 144



40 Se añadió HF acuoso (0,4 ml, 48 %) a una solución de **S8-6** (37,5 mg, 0,0466 mmol) en CH_3CN (0,6 ml) en un vial de plástico. Tras 18 h, se vertió la mezcla de reacción a una solución de K_2HPO_4 (4,8 g) en agua. Se extrajo la mezcla con EtOAc y se secaron los extractos combinados sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a presión

reducida. Se disolvió el material en metanol (2 ml) y 1,4-dioxano (2 ml), y se añadió paladio sobre carbono (Degussa, 10 % en peso, ~5 mg). Se introdujo una atmósfera de hidrógeno, y se agitó la mezcla de reacción durante 3 h. Se filtró la mezcla de reacción a través de Celite, y se concentró el filtrado a presión reducida. Se purificó el material en un sistema de autopurificación de Waters dotado de una columna 100A de fase inversa de 10 μ m Phenomenex Polymerx [10 μ m, 30 x 21,20 mm; caudal: 20 ml/min; Disolvente A: HCl 0,05 N en agua; Disolvente B: CH₃CN; gradiente: 0→100 % de B; recogida de fracciones dirigida por la masa]. Se recogieron las fracciones con el PM deseado y se liofilizaron, produciéndose 14,9 mg (68 %, 2 etapas) del Compuesto 144 en forma de un sólido amarillo. Además, se aislaron 3,8 mg (15 %) del compuesto 9-Br, Compuesto 138 (ver más adelante). Datos para el Compuesto 144: RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD con 1 gota de DCl) δ 7,81 (s, 1H), 4,17 (s, 1H), 3,26-2,96 (m, 9H), 2,42-2,25 (m, 2H), 1,70-1,58 (m, 1H), EM (ESI) m/z 434,27 (M + H).

Compuesto 138

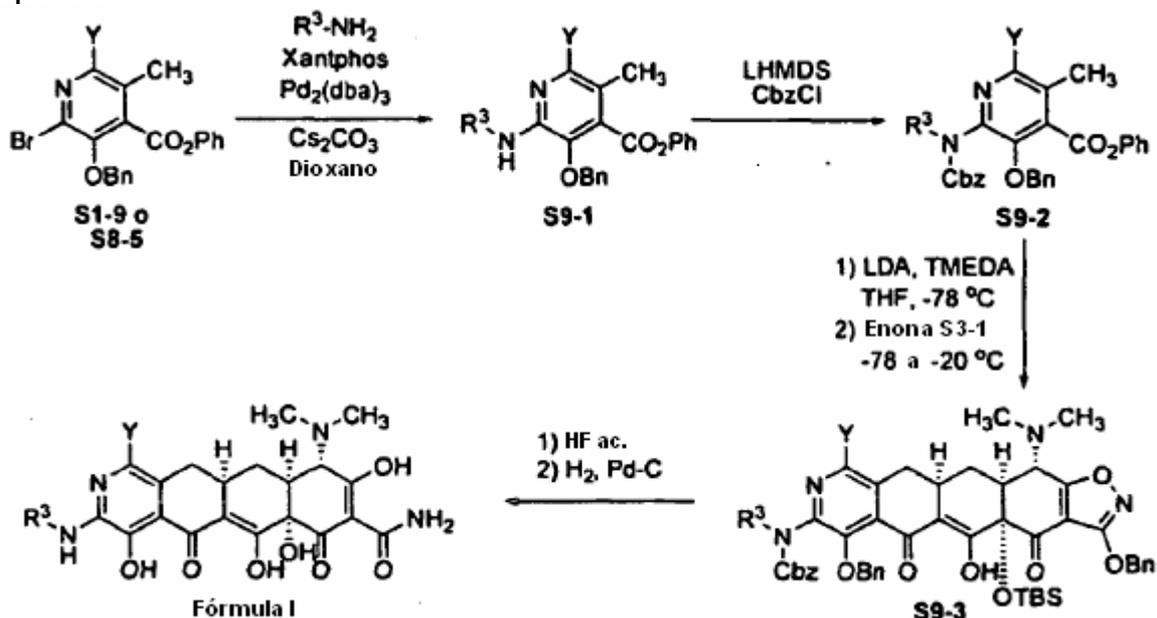


RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD con 1 gota de DCl) δ 4,18 (s, 1H), 3,26-2,94 (m, 9H), 2,42-2,26 (m, 2H), 1,72-1,57 (m, 1H), EM (ESI) m/z 512,17; 514,17 (M + H).

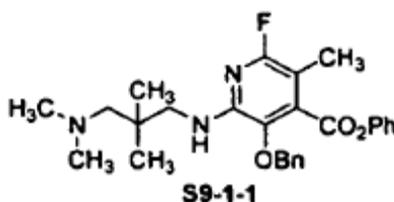
Ejemplo 9. Preparación de compuestos de fórmula I, en la que X es hidrógeno y Z es -NH(R³).

Los compuestos de Fórmula I, en la que X es hidrógeno y Z es -NH(R³) (así como los compuestos de Fórmula II, en la que Z es -NH(R³)) se prepararon de acuerdo con el Esquema 9.

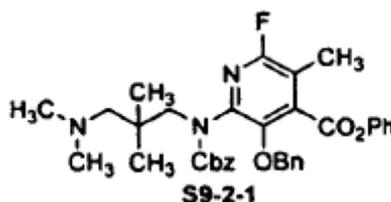
Esquema 9



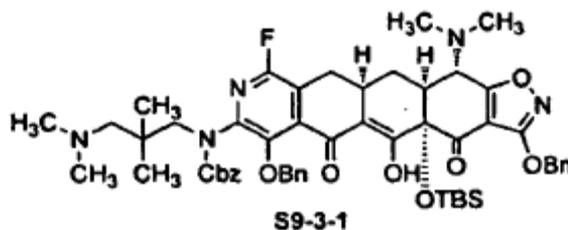
A continuación, se describen los productos intermedios y los compuestos específicos de la invención preparados de acuerdo con el Esquema 9.

Síntesis de S9-1-1.

Se pesaron en un matraz el producto intermedio **S8-5** (100 mg, 0,24 mmol), Cs₂CO₃ (235 mg, 0,720 mmol), tris(dibencilidena)acetona)dipaladio (11 mg, 0,012 mmol) y 9,9-dimetil-4,5-bis-(difenilfosfin)xanteno (20 mg, 0,036 mmol). Se vació este y se lavó abundantemente a contracorriente con nitrógeno (x 3), y se añadieron 1,4-dioxano (0,5 ml) y *N,N*-dimetilenopentanodiamina (0,057 ml, 0,36 mmol). Se calentó la mezcla de reacción hasta 70 °C. Tras 1,5 h, se enfrió la mezcla de reacción hasta la temperatura y se filtró a través de Celite. Se concentró el filtrado a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en columna (columna Biotage de 10 g, metanol del 0 al 3 % en gradiente de CH₂Cl₂), dando 76,9 mg (69 %) del producto. R_f = 0,25 en metanol al 5 %/CH₂Cl₂; EM (ESI) *m/z* 466,28 (M + H).

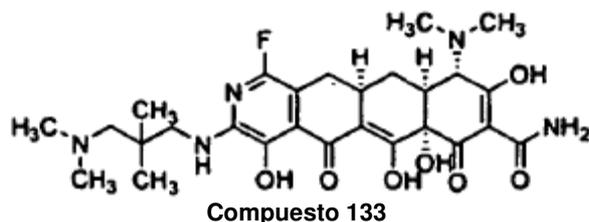
Síntesis de S9-2-1.

Se añadió solución de LHMDS (1,0 M, 0,22 ml, 0,22 mmol) gota a gota a una solución a -78 °C de **S9-1-1** (93 mg, 0,20 mmol) en THF (5 ml). Tras 5 min, se añadió cloroformiato de bencilo (0,084 ml, 0,60 mmol). Tras 15 min, se inactivó la mezcla de reacción mediante la adición de NH₄Cl (solución acuosa saturada, 15 ml) y se extrajo con EtOAc. Se secaron los orgánicos sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Se purificó el material mediante cromatografía en columna (columna Biotage de 10 g, metanol del 0 al 7 % en gradiente de CH₂Cl₂), dando 111 mg (93 %) del producto. R_f = 0,42 en metanol al 10 %/CH₂Cl₂; RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,45-7,20 (m, 13H), 7,06-6,98 (m, 2H), 5,16 (s, 2H), 4,87 (s, 2H), 3,78 (s ancho, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,18 (s ancho, 6H), 1,62 (s ancho, 2H), 0,90 (s ancho, 6H), EM (ESI) *m/z* 600,28 (M + H).

Síntesis de S9-3-1.

Se añadió una solución del producto intermedio **S9-2-1** (54 mg, 0,090 mmol) en THF (0,5 ml) gota a gota a una solución a -78 °C de diisopropilamida de litio (solución 2,0 M en THF, 0,112 ml, 0,224 mmol) y TMEDA (0,081 ml, 0,54 mmol) en THF (2 ml), dando como resultado una solución de color naranja. Tras 10 min, se añadió una solución de **S3-1** (43 mg, 0,090 mmol) en THF (0,5 ml) gota a gota durante ~30 segundos. Una vez completada la adición, se dejó calentar la mezcla de reacción hasta -10 °C durante 1 h. Se inactivó la reacción mediante la adición de cloruro de amonio (solución acuosa saturada), se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (x 2). Se secaron los extractos combinados sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Se purificó el material en un sistema de autopurificación de Waters dotado de una columna Sunfire Prep C18 OBD [5 μm, 19 x 50 mm; caudal: 20 ml/min; Disolvente A: H₂O con HCO₂H al 0,1 %; Disolvente B: CH₃CN con HCO₂H al 0,1 %; gradiente: 20→100 % de B; recogida de fracciones dirigida por la masa], produciéndose 22,9 mg (26 %) del producto deseado en forma de un sólido de color amarillo. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 15,55 (s ancho, 1H), 7,52-7,20 (m, 15H), 5,36 (s, 2H), 5,20-5,00 (m, 2H), 4,80 (s, 2H), 3,90 (d, *J* = 11,0 Hz, 1H), 3,19-3,5 (m, 2H), 2,62-2,57 (m, 1H), 2,56-2,12 (m, 19H), 0,94-0,74 (m, 15H), 0,26 (s, 3H), 0,12 (s, 3H), EM (ESI) *m/z* 988,59 (M + H).

Compuesto 133

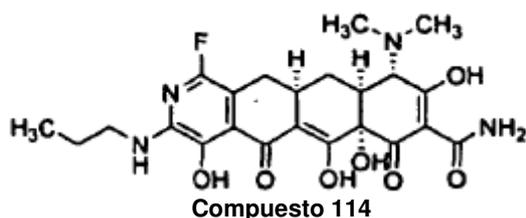


- 5 Se añadió HF acuoso (0,4 ml, 48 %) a una solución de **S9-3-1** (22,9 mg, 0,0232 mmol) en CH₃CN (0,8 ml) en un vial de plástico. Tras 18 h, se vertió la mezcla de reacción a una solución de K₂HPO₄ (4,8 g) en agua. Se extrajo la mezcla con EtOAc y se secaron los extractos combinados sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Se disolvió el material en metanol (1 ml) y HCl 0,5 N en metanol (2 ml) y 1,4-dioxano (1 ml), y se añadió paladio sobre carbono (Degussa, 10 % en peso, ~2 mg). Se introdujo una atmósfera de hidrógeno, y se agitó la mezcla de reacción durante 3 h. Se filtró la mezcla de reacción a través de Celite, y se concentró el filtrado a presión reducida. Se purificó el material en un sistema de autopurificación de Waters dotado de una columna 100A de fase inversa de 10 μm Phenomenex Polymerx [10 μm, 30 x 21,20 mm; caudal: 20 ml/min; Disolvente A: HCl 0,05 N en agua; Disolvente B: CH₃CN; gradiente: 0→100 % de B; recogida de fracciones dirigida por la masa]. Se recogieron las fracciones con el PM deseado y se liofilizaron, produciéndose 9,9 mg (67 %, 2 etapas) del Compuesto 133 en forma de un sólido amarillo. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD con 1 gota de DCl) δ 4,16 (s, 1H), 3,43 (s, 2H), 3,15-2,90 (m, 17H), 2,30-2,22 (m, 1H), 2,22-2,12 (m, 1H), 1,65-1,54 (m, 1H), 1,17, (s, 6H), EM (ESI) *m/z* 562,43 (M + H).

Los siguientes compuestos se prepararon de forma similar al Compuesto 133 mediante la sustitución de la amina apropiada con *N,N*-dimetilenopentanodiamina.

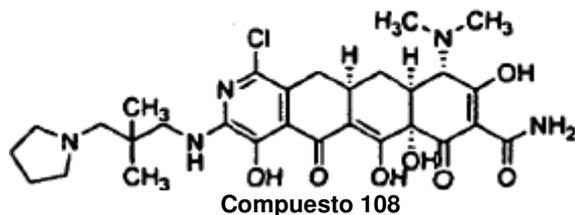
20

Compuesto 114



- 25 RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 4,09 (s, 1H), 3,33 (t, *J* = 6,9 Hz, 2H), 3,42-3,38 (m, 2H), 3,20 (s, 1H), 3,07-2,94 (m, 8H), 2,91 (dd, *J* = 14,6; 4,6 Hz, 1H), 2,23-2,12 (m, 2H), 1,68-1,55 (m, 3H), 0,96 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H), EM (ESI) *m/z* 491,23 (M + H).

Compuesto 108

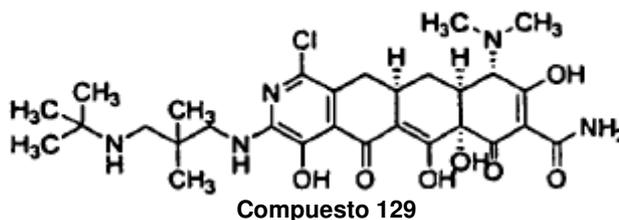


30

RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 4,09 (s, 1H), 3,88-3,78 (m, 2H), 3,50-3,39 (m, 2H), 3,18-2,92 (m, 9H), 2,32-2,08 (m, 6H), 1,67-1,56 (m, 1H), 1,15 (s, 6H), EM (ESI) *m/z* 604,29 (M + H).

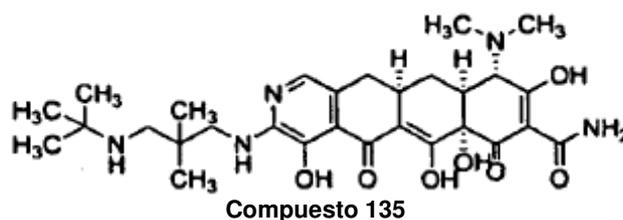
35

Compuesto 129



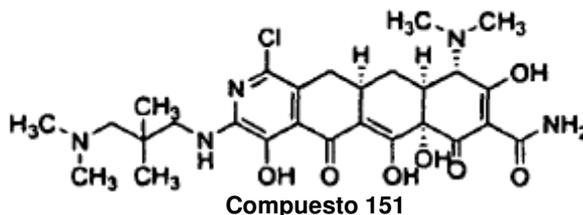
- 5 RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 4,11 (s, 1H), 3,54-3,39 (m, 4H), 3,15-2,92 (m, 9H), 2,38-2,20 (m, 2H), 1,69-1,55 (m, 1H), 1,48 (s, 9H), EM (ESI) m/z 606,34 (M + H).

Compuesto 135



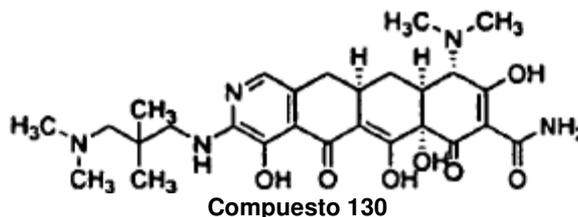
- 10 Se aisló como un producto secundario en la síntesis del Compuesto 129. RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,85 (s, 1H), 4,12 (s, 1H), 3,68-3,45 (m, 4H), 3,17-2,94 (m, 9H), 2,42-2,21 (m, 2H), 1,69-1,59 (m, 1H), 1,47 (s, 9H), EM (ESI) m/z 572,28 (M + H).
- 15

Compuesto 151



- 20 RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 4,10 (s, 1H), 3,51-3,36 (m, 4H), 3,10-2,92 (m, 15H), 2,33-2,18 (m, 2H), 1,68-1,57 (m, 1H), 1,174 (s, 3H), 1,169 (s, 3H), EM (ESI) m/z 578,35 (M + H).

Compuesto 130

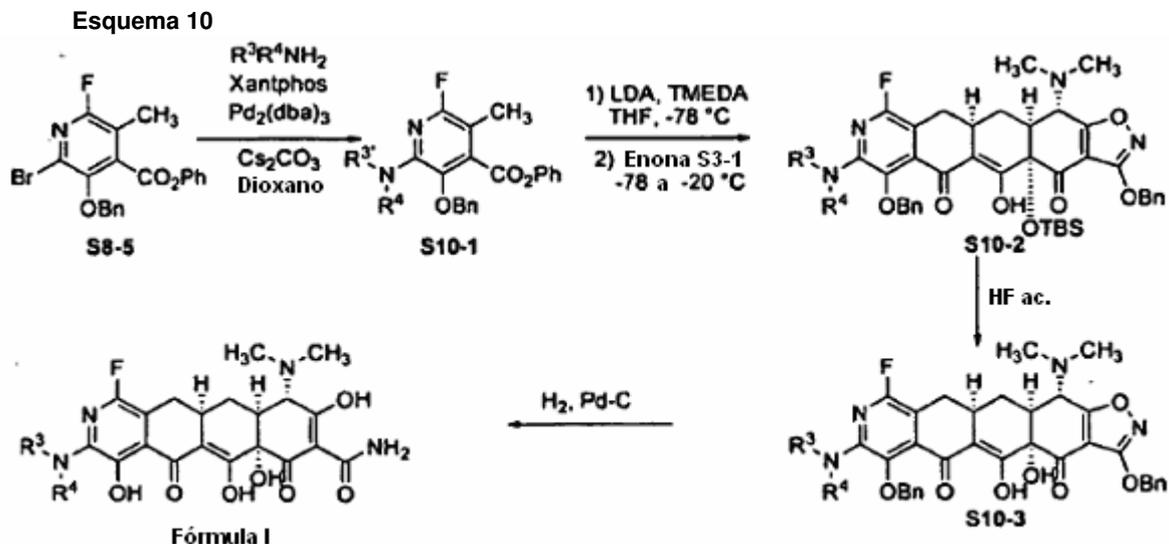


- 25 Se aisló como un producto secundario en la síntesis del Compuesto 151. RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,75 (s, 1H), 4,10 (s, 1H), 3,72-3,54 (m, 4H), 3,09-2,94 (m, 15H), 2,44-2,26 (m, 2H), 1,70-1,57 (m, 1H), 1,22 (s, 3H), 1,17 (s, 3H), EM (ESI) m/z 544,49 (M + H).
- 30

Ejemplo 10. Preparación de compuestos de Fórmula I, en la que X es hidrógeno y Z es -N(R³)(R⁴).

Los compuestos de Fórmula I, en la que X es hidrógeno y Z es -N(R³)(R⁴) (así como compuestos de Fórmula II, en la que Z es -N(R³)(R⁴)) se prepararon de acuerdo con el Esquema 10.

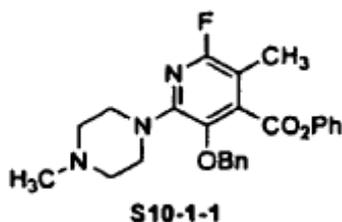
5



A continuación, se describen los productos intermedios y compuestos específicos de la invención preparados de acuerdo con el Esquema 10.

10

Síntesis de S10-1-1.

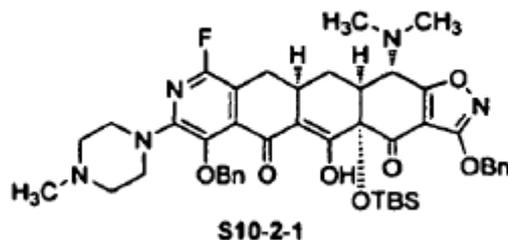


15

20

Se pesaron en un vial el **S8-5** (63 Mg, 0,15 mmol), Cs₂CO₃ (1473 g, 0,453 mmol), tris(dibencilidenacetona)-dipaladio (6,9 mg, 0,008 mmol) y 9,9-dimetil-4,5-bis-(difenilfosfin)-xanteno (13 mg, 0,023 mmol). Se vació este y se lavó abundantemente a contracorriente con nitrógeno (x 3), y se añadieron 1,4-dioxano (0,4 ml) y *N*-metilpiperazina (0,020 ml, 0,182 mmol). Se calentó la mezcla de reacción hasta 70 °C. Tras 3 h, se añadió una porción adicional de *N*-metilpiperazina (0,020 ml, 0,182 mmol), y se calentó la mezcla de reacción hasta 100 °C. Tras calentar durante una noche, se enfrió la mezcla de reacción hasta la ta y se filtró a través de Celite. Se concentró el filtrado a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en columna (columna Biotage de 10 g, gradiente de metanol del 0 al 3 % en CH₂Cl₂), produciéndose 18,7 mg (28 %) del producto. R_f = 0,23 en metanol al 5 %/CH₂Cl₂; EM (ESI) *m/z* 436,16 (M + H).

Síntesis de S10-2-1.

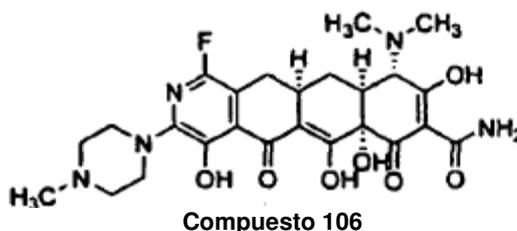


25

Se añadió una solución del producto intermedio **S10-1-1** (18,7 mg, 0,043 mmol) en THF (0,5 ml) gota a una solución a -78 °C de diisopropilamida de litio (solución 2,0 M en THF, 0,043 ml, 0,086 mmol) y TMEDA (0,052 ml, 0,34 mmol) en THF (2 ml), dando como resultado una solución de color rojo. Se añadió una solución de **S3-1** (20,7 mg, 0,043 mmol) en THF (0,5 ml), y se dejó calentar la mezcla de reacción hasta -10 °C. Se inactivó la reacción mediante la adición de cloruro de amonio (solución acuosa saturada), se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (x 2). Se

secaron los extractos combinados sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida. Se purificó el material en un sistema de autopurificación de Waters dotado de una columna Sunfire Prep C18 OBD [5 μm , 19 x 50 mm; caudal: 20 ml/min; Disolvente A: H_2O con HCO_2H al 0,1 %; Disolvente B: CH_3CN con HCO_2H al 0,1 %; gradiente: 20→100 % de B; recogida de fracciones dirigida por la masa], produciéndose 4,3 mg (12 %) del producto deseado en forma de un sólido de color amarillo. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 15,80 (s ancho, 1H), 7,52-7,20 (m, 10H), 5,36 (s, 2H), 4,83 (c, $J = 31,8$ Hz; $J = 9,76$ Hz, 2H), 3,88 (d, $J = 10,4$ Hz, 1H), 3,85-3,72 (m, 4H), 3,01-2,94 (m, 2H), 2,88-2,76 (m, 4H), 2,60-2,32 (m, 12H), 2,16-2,10 (m, 1H), 0,81 (s, 9H), 0,26 (s, 3H), 0,12 (s, 3H), EM (ESI) m/z 824,51 (M + H).

10 Compuesto 106

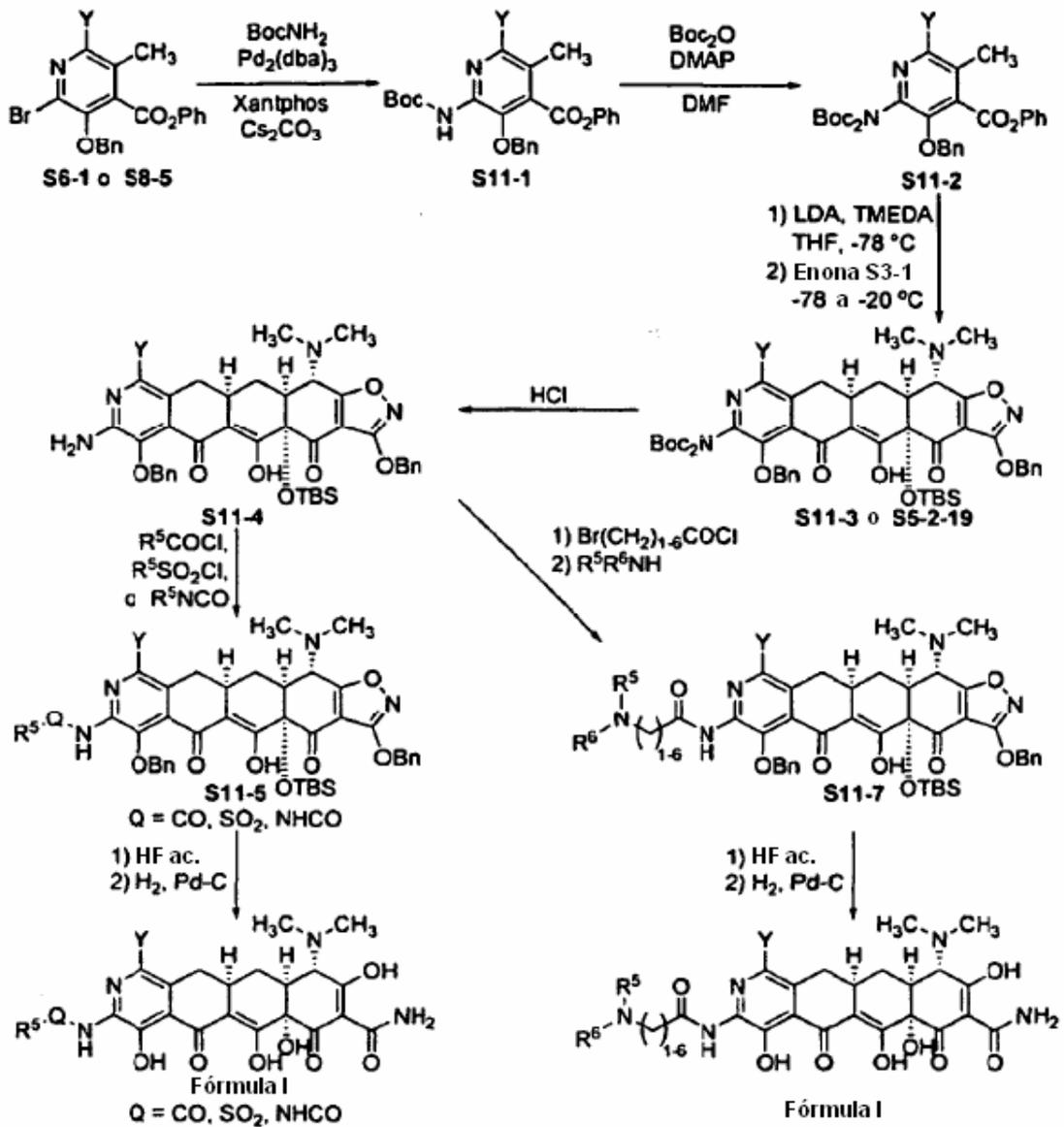


Se añadió HF acuoso (0,4 ml, 48 %) se añadió a una solución de **S10-2-1** (4,3 mg, 0,0052 mmol) en CH_3CN (0,8 ml) en un vial de plástico. Tras 18 h, se vertió la mezcla de reacción en una solución de K_2HPO_4 (4,8 g) en agua. Se extrajo la mezcla con EtOAc, y se secaron los extractos combinados sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida. Se disolvió el material en metanol (1 ml), se añadieron HCl 0,5 M en metanol (0,2 ml) y 1,4-dioxano (1 ml) y paladio sobre carbono (Degussa, 10 % en peso, ~2 mg). Se introdujo una atmósfera de hidrógeno, y se agitó la mezcla de reacción durante 3 h. Se filtró la mezcla de reacción a través de Celite, y se concentró el filtrado a presión reducida. Se purificó el material en un sistema de autopurificación de Waters dotado de una columna 100A de fase inversa de 10 μm Phenomenex Polymerx [10 μm , 30 x 21,20 mm; caudal: 20 ml/min; Disolvente A: HCl 0,05 N en agua; Disolvente B: CH_3CN ; gradiente: 0→100 % de B; recogida de fracciones dirigida por la masa]. Se recogieron las fracciones con el PM deseado y se liofilizaron, produciéndose 1,9 mg (61 %, 2 etapas) del Compuesto 106 en forma de un sólido amarillo. RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD con 1 gota de DCl) δ 4,40-4,28 (m, 2H), 4,18 (s, 1H), 3,60-3,54 (m, 2H), 3,15-2,92 (m, 12H), 2,32-2,22 (m, 6H), 1,66-1,54 (m, 1H), EM (ESI) m/z 532,15 (M + H).

Ejemplo 11. Preparación de compuestos de Fórmula I, en la que X es hidrógeno y Z es -NH-C(O)-alquilen (C₀-C₆)-N (R⁵)(R⁶) o -NH-C(O)-(alquilo C₁-C₆).

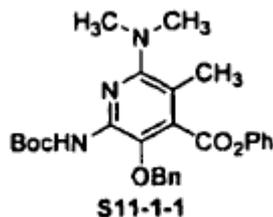
Los compuestos de Fórmula I, en la que X es hidrógeno y Z es -NH-C(O)-alquilen (C₀-C₆)-N(R⁵)(R⁶), -NH-S(O)₂-R⁵ o -NH-C(O)-R⁵ (así como los compuestos de Fórmula II, en la que Z es -NH-C(O)-alquilen (C₀-C₆)-N(R⁵)(R⁶), -NH-S(O)₂-R⁵ o -NH-CO-R⁵) se prepararon de acuerdo con el Esquema 11.

Esquema 11



10 A continuación, se describen los productos intermedios y compuestos específicos de la invención preparados de acuerdo con el Esquema 11.

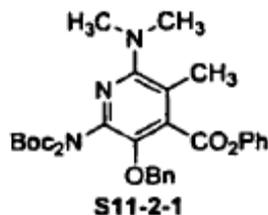
Síntesis de S11-1-1.



15

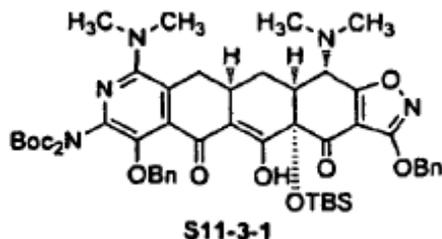
Se pesaron en un vial el producto intermedio **S6-1** (467 mg, 1,06 mmol), carbamato *t*-butilico (372 mg, 3,17 mmol), Cs₂CO₃ (1,04 g, 3,17 mmol), tris(dibencilidenaetona)dipaladio (48 mg, 0,053 mmol) y 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfin)xanteno (89,3 mg, 0,159 mmol). Se vació este y se lavó abundantemente a contracorriente con nitrógeno (x 3), y se añadió 1,4-dioxano (3 ml). Se calentó la mezcla de reacción hasta 100 °C. Tras 4 h, se enfrió la
 5 mezcla de reacción hasta la ta y se filtró a través de Celite. Se concentró el filtrado a presión reducida, y se purificó el material mediante cromatografía en columna (columna Biotage de 20 g, gradiente de EtOAc del 0 al 16 % en hexanos), produciéndose 493 mg (98 %) del producto que contenía ~20 % de una impureza sin identificar. R_f = 0,45 en EtOAc al 30 %/hexanos; RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,43-7,32 (m, 8H), 7,30-7,24 (m, 1H), 7,15-7,10 (m, 2H), 6,80 (s, 1H), 4,94 (s, 2H), 2,85 (s, 6H), 2,31 (s, 3H), 1,48 (s, 9H), EM (ESI) *m/z* 478,27 (M + H).

Síntesis de S11-2-1.



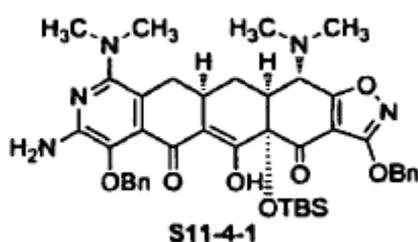
Se trató el producto intermedio **S11-1-1** (490 mg, 1,03 mmol) con dicarbonato *d*-*t*-butilico (672 mg, 3,08 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (12,5 mg, 0,103 mmol) en DMF (5 ml). Tras agitar durante una noche, se diluyó la mezcla de
 15 reacción con EtOAc (25 ml) y se lavó con agua (3 x 20 ml) y salmuera (20 ml). Se secaron los orgánicos sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Se purificó el material mediante cromatografía en columna (columna Biotage de 10 g, gradiente de EtOAc del 0 al 10 % en hexanos), produciéndose 424 mg (72 %) del producto. R_f = 0,22 en EtOAc al 15 %/hexanos; RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,42-7,24 (m, 8H), 7,06-7,00 (m, 2H), 4,92 (s, 2H), 2,79 (s, 6H), 2,36 (s, 3H), 1,39 (s, 18H), EM (ESI) *m/z* 578,33 (M + H).

Síntesis de S11-3-1.



Se preparó diisopropilamida de litio a -40 °C mediante la adición de *n*-BuLi (solución 1,84 M en hexano, 0,458 ml, 0,843 mmol) a una solución de diisopropilamina (0,119 ml, 0,843 mmol) en THF (7 ml). Se añadió TMEDA (0,507 ml, 3,37 mmol), y se enfrió la mezcla de reacción hasta -78 °C. Se añadió una solución de producto intermedio **S11-2-1** (422 mg, 0,731 mmol) en THF (1,5 ml) gota a gota, dando una solución de color naranja rojizo. Tras 5 min, se añadió una solución de **S3-1** (271 mg, 0,562 mmol) en THF (1,5 ml). Se dejó calentar la mezcla de reacción hasta -10 °C durante ~30 min. Se inactivó la mezcla de reacción mediante la adición de NH₄Cl (solución acuosa saturada) y se extrajo con EtOAc (x 2). Se secaron los extractos sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida.
 30 Se purificó el material en un sistema de autopurificación de Waters dotado de una columna Sunfire Prep C18 OBD [5 µm, 19 x 50 mm; caudal: 20 ml/min; Disolvente A: H₂O con HCO₂H al 0,1 %; Disolvente B: CH₃CN con HCO₂H al 0,1 %; gradiente: 90→100 % de B; recogida de fracciones dirigida por la masa], produciéndose 288 mg (53 %) del producto deseado en forma de un sólido de color amarillo. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 15,50 (s, 1H), 7,52-7,24 (m, 10H), 5,36 (s, 2H), 4,85 (c, *J* = 86,1 Hz, *J* = 9,76 Hz, 2H), 4,02 (d, *J* = 10,4 Hz, 1H), 3,08-3,00 (m, 1H), 3,00-2,82 (m, 1H), 2,77 (s, 6H), 2,62-2,38 (m, 9H), 2,20-2,12 (m, 1H), 1,35, (s ancho, 18H), 0,79 (s, 9H), 0,26 (s, 3H), 0,12 (s, 3H), EM (ESI) *m/z* 966,59 (M + H).

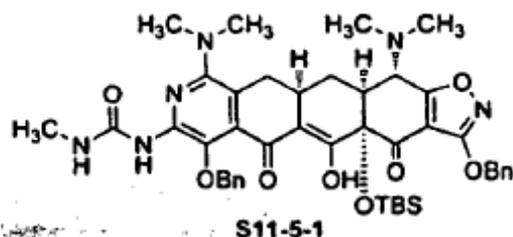
Síntesis de S11-4-1.



Se agitó el **producto intermedio S11-3-1** (284 mg, 0,294 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml) y HCl 4 M en 1,4-dioxano (3 ml) durante una noche. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida, produciéndose 261 mg (> 100 % bruto) del producto deseado en forma de un sólido de color naranja oscuro. El material se usó sin purificación. EM (ESI) m/z 766,38 (M + H).

5

Síntesis de S11-5-1.

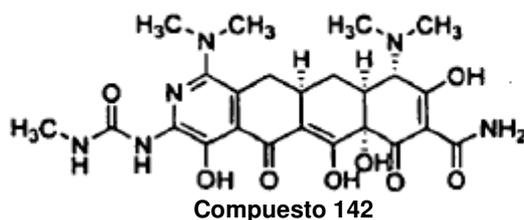


Se añadió isocianato de metilo (0,0032 ml, 0,056 mmol) a una solución del producto intermedio **S11-4-1** (23,3 mg, 0,028 mmol) en THF (1 ml). Tras 1 h, se añadió más isocianato de metilo, y se calentó la mezcla de reacción hasta 50 °C. Tras calentar durante una noche, se añadió más isocianato de metilo y se continuó el calentamiento. Tras 1 h, se enfrió la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. Se purificó el material en un sistema de autopurificación de Waters dotado de una columna Sunfire Prep C18 OBD [5 μ m, 19 x 50 mm; caudal: 20 ml/min; Disolvente A: H₂O con HCO₂H al 0,1 %; Disolvente B: CH₃CN con HCO₂H al 0,1 %; gradiente: 80→100 % de B; recogida de fracciones dirigida por la masa], produciéndose 10,9 mg (47 %) del producto deseado contaminado con ~20 % de la amina de partida, **S11-4-1**. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 15,64 (s, 0,2H), 15,52 (s, 0,8H), 9,10 (s, 0,8H), 7,58-7,24 (m, 10H), 5,36 (s, 2H), 4,98-4,78 (m, 2H), 4,02-3,98 (m, 1H), 3,00-2,75 (m, 11H), 2,62-2,40 (m, 9H), 2,20-2,10 (m, 1H), 0,80 (s, 9H), 0,26 (s, 3H), 0,12 (s, 3H), EM (ESI) m/z 823,51 (M + H).

10

15

Compuesto 142



20

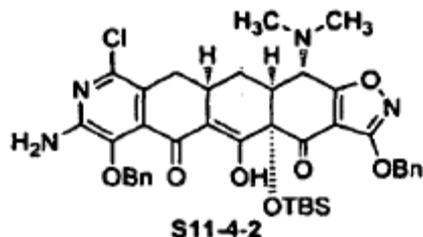
Se añadió HF acuoso (0,4 ml, 48 %) a una solución de **S11-5-1** (10,9 mg, 0,013 mmol) en CH₃CN (0,6 ml) en un vial de plástico. Tras 18 h, se vertió la mezcla de reacción en una solución de K₂HPO₄ (4,8 g) en agua (15 ml). Se extrajo la mezcla con EtOAc (3 x 15 ml), y se secaron los extractos combinados sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Se purificó el material en un sistema de autopurificación de Waters dotado de una columna 100A de fase inversa de 10 μ m Phenomenex Polymerx [10 μ m, 30 x 21,20 mm; caudal: 20 ml/min; Disolvente A: HCl 0,05 N en agua; Disolvente B: CH₃CN; gradiente: 0→100 % de B; recogida de fracciones dirigida por la masa]. Se recogieron las fracciones con el PM deseado y se liofilizaron, produciéndose 3,4 mg (36 %, 2 etapas) del producto intermedio desililado deseado en forma de un sólido amarillo. Se disolvió el material en metanol (2 ml), HCl 0,5 M en metanol (0,2 ml) y 1,4-dioxano (2 ml), y se añadió paladio sobre carbono (Degussa, 10 % en peso, ~2 mg). Se introdujo una atmósfera de hidrógeno, y se agitó la mezcla de reacción durante 3 h. Se filtró la mezcla de reacción a través de Celite, y se concentró el filtrado a presión reducida. Se purificó el material en un sistema de autopurificación de Waters dotado de una columna 100A de fase inversa de 10 μ m Phenomenex Polymerx [10 μ m, 30 x 21,20 mm; caudal: 20 ml/min; Disolvente A: HCl 0,05 N en agua; Disolvente B: CH₃CN; gradiente: 0→100 % de B; recogida de fracciones dirigida por la masa]. Se recogieron las fracciones con el PM deseado y se liofilizaron, produciéndose 2,5 mg (86 %) del Compuesto 142 en forma de un sólido amarillo. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD con 1 gota de DCl) δ 4,20 (s, 1H), 3,35-3,15 (m, 6H), 3,14-2,90 (m, 12H), 2,56-2,45 (m, 1H), 2,40-2,32 (m, 1H), 1,71-1,60 (m, 1H), EM (ESI) m/z 531,44 (M + H).

25

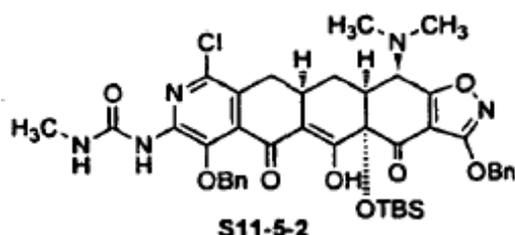
30

35

40

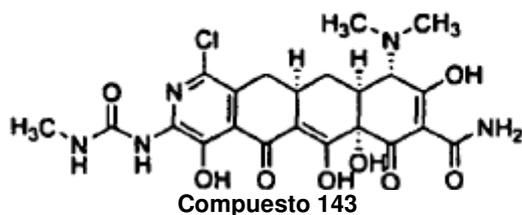
Síntesis de S11-4-2.

5 Se agitó el producto intermedio **S5-2-19** (113,7 mg, 0,133 mmol) en HCl 4 M en 1,4-dioxano (3 ml) y 1,4-dioxano (1 ml) durante 1 h. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida. El material se usó sin más purificación ni caracterización. EM (ESI) m/z 757,30 (M + H).

Síntesis de S11-5-2.

10 Se añadió metilisocianato (19 mg, 0,033 mmol) a una solución del producto intermedio **S11-4-2** (27 mg, 0,33 mmol) en THF (1 ml), y se calentó la mezcla de reacción hasta 50 °C. Tras calentar durante una noche, se calentó la mezcla de reacción hasta 70 °C. Tras 4 h, se calentó la mezcla de reacción hasta 90 °C. Tras agitar durante una noche, se concentró la mezcla de reacción a presión reducida y se purificó en un sistema de autopurificación de Waters dotado de una columna Sunfire Prep C18 OBD [5 μ m, 19 x 50 mm; caudal: 20 ml/min; Disolvente A: H₂O con HCO₂H al 0,1 %; Disolvente B: CH₃CN con HCO₂H al 0,1 %; gradiente: 20→100 % de B; recogida de fracciones dirigida por la masa]. Esto dio 14,4 mg del producto deseado **S11-5-2** mezclado con **S11-4-2** intermedio sin reaccionar. El material se usó directamente en la siguiente etapa. EM (ESI) m/z 814,41 (M + H).

15

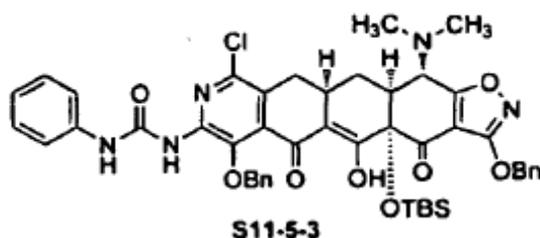
Compuesto 143

20 Se añadió HF acuoso (0,4 ml, 48 %) a una solución de **S11-5-2** (14,4 mg, 0,018 mmol) en CH₃CN (0,8 ml) en un vial de plástico. Tras 18 h, se vertió la mezcla de reacción en una solución de K₂HPO₄ (4,8 g) en agua. Se extrajo la mezcla con EtOAc. Se secaron los extractos de EtOAc combinados sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Se disolvió el material en metanol (1 ml), 1,4-dioxano (1 ml) y HCl 0,5 M en metanol (0,1 ml), y se añadió paladio sobre carbono (Degussa, 10 % en peso, ~5 mg). Se introdujo una atmósfera de hidrógeno, y se agitó la mezcla de reacción durante 3 h. Se filtró la mezcla de reacción a través de Celite, y se concentró el filtrado a presión reducida. Se purificó el material en un sistema de autopurificación de Waters dotado de una columna 100A de fase inversa de 10 μ m Phenomenex Polymerx [10 μ m, 30 x 21,20 mm; caudal: 20 ml/min; Disolvente A: HCl 0,05 N en agua; Disolvente B: CH₃CN; gradiente: 0→100 % de B; recogida de fracciones dirigida por la masa]. Se recogieron las fracciones con el PM deseado y se liofilizaron. Se volvió a purificar el material en un sistema de autopurificación de Waters dotado de una columna 100A de fase inversa de 10 μ m Phenomenex Polymerx [10 μ m, 30 x 21,20 mm; caudal: 20 ml/min; Disolvente A: HCl 0,05 N en agua; Disolvente B: CH₃CN; gradiente: 10→50 % de B; recogida de fracciones dirigida por la masa]. Se recogieron las fracciones con el PM deseado y se liofilizaron, produciéndose 3,3 mg (33 %, 2 etapas) del Compuesto 143 en forma de un sólido amarillo. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD con 1 gota de DCl) δ 4,19 (s, 1H), 3,20-2,90 (m, 12H), 2,56-2,45 (m, 1H), 2,40-2,32 (m, 1H), 1,71-1,60 (m, 1H), EM (ESI) m/z 522,13 (M + H).

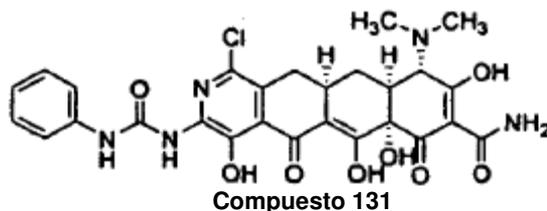
25

30

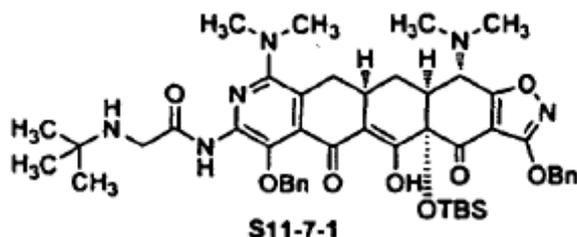
35

Síntesis de S11-5-3.

Se añadió isocianato de fenilo (0,036 ml, 0,33 mmol) a una solución del producto intermedio **S11-4-2** (27 mg, 0,033 mmol) en THF (1 ml), y se calentó la mezcla de reacción hasta 50 °C. Tras calentar durante una noche, se calentó la mezcla de reacción hasta 70 °C. Tras 4 h, se calentó la mezcla de reacción hasta 90 °C. Tras agitar durante una noche, se concentró la mezcla de reacción a presión reducida y se purificó en un sistema de autopurificación de Waters dotado de una columna Sunfire Prep C18 OBD [5 µm, 19 x 50 mm; caudal: 20 ml/min; Disolvente A: H₂O con HCO₂H al 0,1 %; Disolvente B: CH₃CN con HCO₂H al 0,1 %; gradiente: 70→100 % de B; recogida de fracciones dirigida por la masa]. Esto dio 10,1 mg del producto deseado que se usaron directamente en la siguiente etapa. EM (ESI) *m/z* 876,43 (M + H).

Compuesto 131

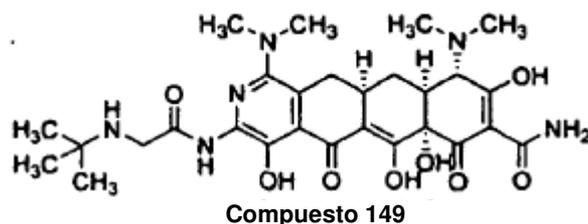
Se añadió HF acuoso (0,4 ml, 48 %) a una solución de **S11-5-3** (10,1 mg, 0,0115 mmol) en CH₃CN (0,8 ml) en un vial de plástico. Tras 18 h, se vertió la mezcla de reacción en una solución de K₂HPO₄ (4,8 g) en agua. Se extrajo la mezcla con EtOAc. Se secaron los extractos de EtOAc combinados sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Se disolvió el material en metanol (1 ml), 1,4-dioxano (1 ml) y HCl 0,5 M en metanol (0,1 ml), y se añadió paladio sobre carbono (Degussa, 10 % en peso, ~5 mg). Se introdujo una atmósfera de hidrógeno, y se agitó la mezcla de reacción durante 3 h. Se filtró la mezcla de reacción a través de Celite, y se concentró el filtrado a presión reducida. Se purificó el material en un sistema de autopurificación de Waters dotado de una columna 100A de fase inversa de 10 µm Phenomenex Polymerx [10 µm, 30 x 21,20 mm; caudal: 20 ml/min; Disolvente A: HCl 0,05 N en agua; Disolvente B: CH₃CN; gradiente: 0→100 % de B; recogida de fracciones dirigida por la masa]. Se recogieron las fracciones con el PM deseado y se liofilizaron, produciéndose 3,8 mg (54 %, 2 etapas) del Compuesto 131 en forma de un sólido amarillo. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD con 1 gota de DCl) δ 7,55-7,45 (m, 2H), 7,40-7,25 (m, 2H), 7,12-7,2 (m, 1H), 4,18 (s, 1H), 3,20-2,90 (m, 9H), 2,38-2,22 (m, 2H), 1,70-1,58 (m, 1H), EM (ESI) *m/z* 584,28 (M + H).

Síntesis de S11-7-1.

Se añadió cloruro de bromoacetilo (1 1,5 mg, 0,073 mmol) a una solución del producto intermedio **S11-4-1** (51 mg, 0,061 mmol) en THF (1 ml). Tras 2 h, se añadió más cloruro de bromoacetilo. Tras 1 h más, se añadió *t*-butilamina (0,064 ml, 0,61 mmol), y se calentó la mezcla de reacción hasta 50 °C. Tras calentar durante una noche, se añadió más *t*-butilamina (0,060 ml, 0,57 mmol), y se calentó la reacción hasta 70 °C. Tras 2 h, se calentó la mezcla de reacción hasta 100 °C (sellada). Tras 1 h, se enfrió la mezcla de reacción hasta la ta y se concentró a presión reducida. Se purificó el material en un sistema de autopurificación de Waters dotado de una columna Sunfire Prep C18 OBD [5 µm, 19 x 50 mm; caudal: 20 ml/min; Disolvente A: H₂O con HCO₂H al 0,1 %; Disolvente B: CH₃CN con HCO₂H al 0,1 %; gradiente: 50→100 % de B; recogida de fracciones dirigida por la masa], produciéndose 23,2 mg (43 %) del producto deseado en forma de un sólido de color amarillo. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 15,4 (s ancho,

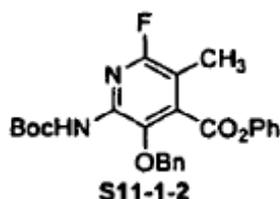
1H), 7,52-7,24 (m, 10H), 5,36 (s, 2H), 4,98-4,82 (m, 2H), 4,00 (d, $J = 11,0$ Hz, 1H), 3,02-2,79 (m, 9H), 2,63-2,40 (m, 10H), 2,18 (d, $J = 14,1$ Hz, 1H), 1,40 (s ancho, 9H), 0,80 (s, 9H), 0,26 (s, 3H), 0,12 (s, 3H), EM (ESI) m/z 879,63 (M + H).

5 Compuesto 149



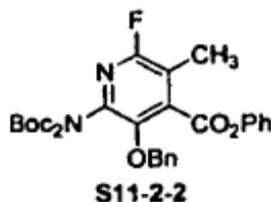
Se añadió HF acuoso (0,4 ml, 48 %) a una solución de **S11-7-1** (23,2 mg, 0,0246 mmol) en CH_3CN (0,8 ml) en un vial de plástico. Tras 18 h, se vertió la mezcla de reacción en una solución de K_2HPO_4 (4,8 g) en agua. Se extrajo la mezcla con EtOAc, y se secaron los extractos combinados sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida. Se disolvió el material en metanol (2 ml) y 1,4-dioxano (2 ml), y se añadió paladio sobre carbono (Degussa, 10 % en peso, ~5 mg). Se introdujo una atmósfera de hidrógeno, y se agitó la mezcla de reacción durante 3 h. Se filtró la mezcla de reacción a través de Celite, y se concentró el filtrado a presión reducida. Se purificó el material en un sistema de autopurificación de Waters dotado de una columna 100A de fase inversa de 10 μm Phenomenex Polymerx [10 μm , 30 x 21,20 mm; caudal: 20 ml/min; Disolvente A: HCl 0,05 N en agua; Disolvente B: CH_3CN ; gradiente: 0 \rightarrow 100 % de B; recogida de fracciones dirigida por la masa]. Se recogieron las fracciones con el PM deseado y se liofilizaron, produciéndose 9,5 mg (55 %, 2 etapas) del Compuesto 149 en forma de un sólido amarillo. RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD con 1 gota de DCl) δ 4,30-4,40 (m, 3H), 3,40-3,25 (m, 8H), 3,12-3,4 (m, 4H), 2,99 (s, 3H), 2,62-2,52 (m, 1H), 2,41-2,35 (m, 1H), 1,73-1,60 (m, 1H), 1,45 (s, 9H), EM (ESI) m/z 587,43 (M + H).

Síntesis de S11-1-2.

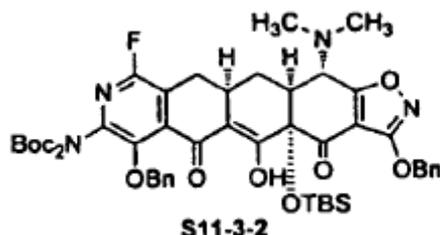


Se pesaron en un matraz el producto intermedio **S8-5** (538 mg, 1,29 mmol), carbamato *t*-butílico (302 mg, 2,58 mmol), Cs_2CO_3 (840 mg, 2,58 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (59 mg, 0,065 mmol) y 9,9-dimetil-4,5-bis-(difenilfosfin)xanteno (109 mg, 0,190 mmol). Se vació este y se lavó abundantemente a contracorriente con nitrógeno (x 3), y se añadió 1,4-dioxano (3 ml). Se calentó la mezcla de reacción hasta 80 $^\circ\text{C}$. Tras 4 h, se enfrió la mezcla de reacción hasta la ta, se diluyó con EtOAc (50 ml) y se lavó con agua (2 x 25 ml). Se secaron los orgánicos sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida. Se purificó el material mediante cromatografía en columna (columna Biotage de 20 g, gradiente de EtOAc del 0 al 12 % en hexanos), produciéndose 451 mg (77 %) del producto. $R_f = 0,35$ en EtOAc al 20 %/hexanos; RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,42-7,24 (m, 8H), 7,04-6,99 (m, 2H), 4,99 (s, 2H), 2,38 (s, 3H), 1,40 (s, 18H), EM (ESI) m/z 453,14 (M + H).

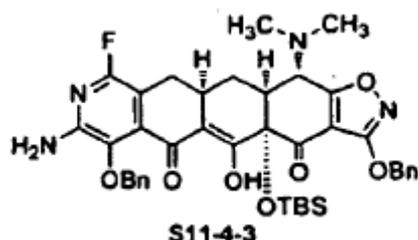
Síntesis de S11-2-2.



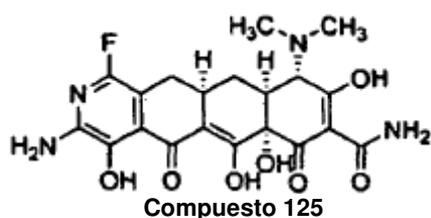
Se trató el producto intermedio **S11-2-1** (451 mg, 1,00 mmol) con dicarbonato *d*-*t*-butílico (1,09 g, 5,00 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (24 mg, 0,20 mmol) en DMF (15 ml). Tras 30 min, se diluyó la mezcla de reacción con EtOAc (100 ml), y se lavó con agua (3 x 50 ml) y salmuera (50 ml). Se secaron los orgánicos sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida. Se purificó el material mediante cromatografía en columna (columna Biotage de 10 g, gradiente de EtOAc del 0 al 8 % en hexanos), produciéndose 481 mg (87 %) del producto. $R_f = 0,16$ en EtOAc al 10 %/hexanos; RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,42-7,24 (m, 8H), 7,04-6,99 (m, 2H), 4,99 (s, 2H), 2,38 (s, 3H), 1,40 (s, 18H), EM (ESI) m/z 575,25 (M + Na).

Síntesis de S11-3-2.

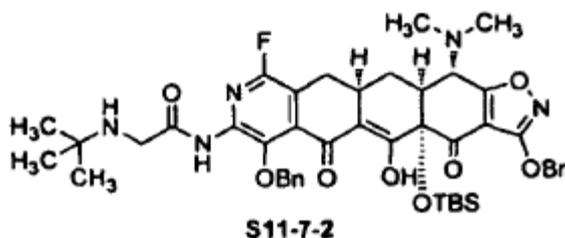
5 Se añadió solución de LHMDS (1,0 M, 2,6 ml, 2,6 mmol) durante ~1 min a una solución a -78 °C del producto intermedio **S11-2-2** (480 mg, 0,868 mmol) y **S3-1** (418 mg, 0,867 mmol) en THF (8 ml). Tras 1 h, se dejó calentar la mezcla de reacción lentamente hasta -10 °C durante 1 h. Se inactivó la mezcla de reacción mediante la adición de NH₄Cl (solución acuosa saturada, 15 ml) y se extrajo con EtOAc (20 ml). Se lavaron los extractos con agua (15 ml) y se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Se purificó el material en un sistema de autopurificación de Waters dotado de una columna Sunfire Prep C18 OBD [5 µm, 19 x 50 mm; caudal: 20 ml/min; Disolvente A: H₂O con HCO₂H al 0,1 %; Disolvente B: CH₃CN con HCO₂H al 0,1 %; gradiente: 80→100 % de B; recogida de fracciones dirigida por la masa], produciéndose 459 mg (56 %) del producto deseado en forma de un sólido de color amarillo. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 15,59 (s, 1H), 7,56-7,24 (m, 10H), 5,36 (s, 2H), 4,92 (c, *J* = 67,8 Hz, *J* = 9,16 Hz, 2H), 3,91 (d, *J* = 11,0 Hz, 1H), 3,20-3,2 (m, 2H), 2,62-2,45 (m, 9H), 2,19-2,12 (m, 1H), 1,37 (s, 18H), 0,82 (s, 9H), 0,26 (s, 3H), 0,13 (s, 3H), EM (ESI) *m/z* 941,59 (M + H).

Síntesis de S11-4-3.

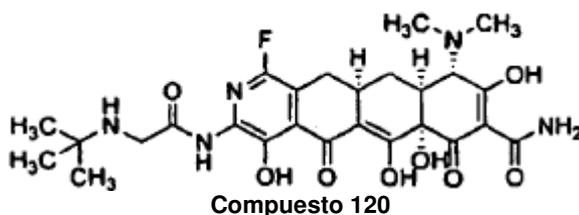
20 Se agitó el producto intermedio **S11-3-2** (459 mg, 0,488 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) y HCl 4 M en 1,4-dioxano (5 ml) durante una noche. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida, produciéndose 389 mg (98 %) del producto deseado en forma de un sólido de color amarillo. El material se usó sin purificación. EM (ESI) *m/z* 742,23 (M + H).

Compuesto 125

25 Se añadió HF acuoso (0,4 ml, 48 %) a una solución de **S11-4-3** (15 mg, 0,018 mmol) en CH₃CN (0,6 ml) en un vial de plástico. Tras 18 h, se vertió la mezcla de reacción en una solución de K₂HPO₄ (4,8 g) en agua. Se extrajo la mezcla con EtOAc, y se secaron los extractos combinados sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Se disolvió el material en metanol (1 ml), HCl 0,5 M en metanol (0,2 ml) y 1,4-dioxano (1 ml), y se añadió paladio sobre carbono (Degussa, 10 % en peso, ~5 mg). Se introdujo una atmósfera de hidrógeno, y se agitó la mezcla de reacción durante 3 h. Se filtró la mezcla de reacción a través de Celite, y se concentró el filtrado a presión reducida. Se purificó el material en un sistema de autopurificación de Waters dotado de una columna 100A de fase inversa de 10 µm Phenomenex Polymerx [10 µm, 30 x 21,20 mm; caudal: 20 ml/min; Disolvente A: HCl 0,05 N en agua; Disolvente B: CH₃CN; gradiente: 0→100 % de B; recogida de fracciones dirigida por la masa]. Se recogieron las fracciones con el PM deseado y se liofilizaron, produciéndose 4,4 mg (49 %, 2 etapas) del Compuesto 125 en forma de un sólido amarillo. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD con 1 gota de DCl) δ 4,20 (s, 1H), 3,40-2,90 (m, 9H), 2,42-2,22 (m, 2H), 1,70-1,54 (m, 1H), EM (ESI) *m/z* 449,27 (M + H).

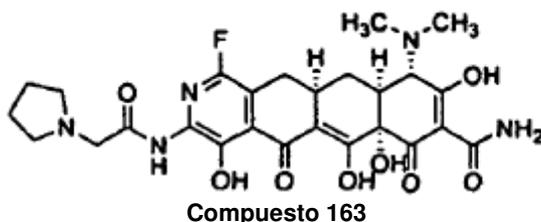
Síntesis de S11-7-2.

Se añadió bromuro de bromoacetilo (0,008 ml, 0,09 mmol) a una solución del producto intermedio **S11-4-3** (50 mg, 0,061 mmol) en THF (1 ml). Tras 1,5 h, se añadió *t*-butilamina (0,032 ml, 0,31 mmol). Tras 1 h, se concentró la mezcla de reacción a presión reducida. Se purificó el material en un sistema de autopurificación de Waters dotado de una columna Sunfire Prep C18 OBD [5 µm, 19 x 50 mm; caudal: 20 ml/min; Disolvente A: H₂O con HCO₂H al 0,1 %; Disolvente B: CH₃CN con HCO₂H al 0,1 %; gradiente: 50→100 % de B; recogida de fracciones dirigida por la masa], produciéndose 35,4 mg (68 %) del producto deseado en forma de un sólido de color amarillo. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 15,6 (s ancho, 1H), 7,51-7,48 (m, 2H), 7,42-7,30 (m, 8H), 5,36 (s, 2H), 4,94 (c, *J* = 23,2 Hz, *J* = 10,4 Hz, 2H), 3,89 (d, *J* = 11,0 Hz, 1H), 3,17-3,2 (m, 2H), 2,63-2,58 (m, 1H), 2,56-2,40 (m, 10H), 2,15 (d, *J* = 14,1 Hz, 1H), 1,07 (s ancho, 9H), 0,82 (s, 9H), 0,26 (s, 3H), 0,13 (s, 3H), EM (ESI) *m/z* 854,51 (M + H).

Compuesto 120

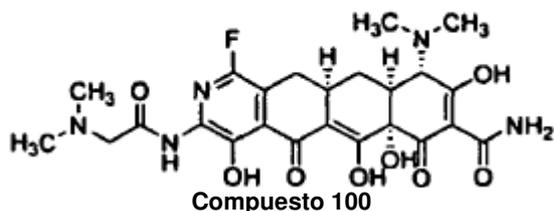
Se añadió HF acuoso (0,4 ml, 48 %) a una solución de **S11-7-2** (35,4 mg, 0,0414 mmol) en CH₃CN (0,8 ml) en un vial de plástico. Tras 18 h, se vertió la mezcla de reacción en una solución de K₂HPO₄ (4,8 g) en agua. Se extrajo la mezcla con EtOAc, y se secaron los extractos combinados sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Se disolvió el material en metanol (1 ml), HCl 0,5 M en metanol (0,2 ml) y 1,4-dioxano (1 ml), y se añadió paladio sobre carbono (Degussa, 10 % en peso, ~5 mg). Se introdujo una atmósfera de hidrógeno, y se agitó la mezcla de reacción durante 3 h. Se filtró la mezcla de reacción a través de Celite, y se concentró el filtrado a presión reducida. Se purificó el material en un sistema de autopurificación de Waters dotado de una columna 100A de fase inversa de 10 µm Phenomenex Polymerx [10 µm, 30 x 21,20 mm; caudal: 20 ml/min; Disolvente A: HCl 0,05 N en agua; Disolvente B: CH₃CN; gradiente: 0→100 % de B; recogida de fracciones dirigida por la masa]. Se recogieron las fracciones con el PM deseado y se liofilizaron, produciéndose 15,3 mg (58 %, 2 etapas) del producto deseado en forma de un sólido de color amarillo. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD con 1 gota de DCl) δ 4,24-4,65 (m, 3H), 3,26-2,97 (m, 9H), 2,38-2,28 (m, 2H), 1,69-1,56 (m, 1H), 1,44 (s, 9H), EM (ESI) *m/z* 562,37 (M + H).

Los siguientes compuestos se prepararon de forma similar al compuesto 120 anterior:

Compuesto 163

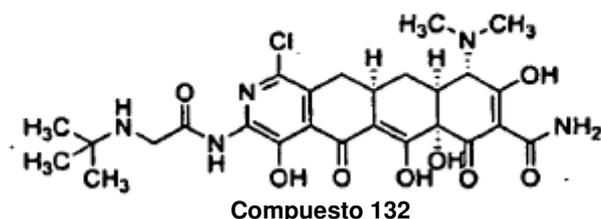
RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD con 1 gota de DCl) δ 4,58-4,48 (m, 2H), 4,20 (s, 1H), 3,86-3,77 (m, 2H), 3,34-3,14 (m, 2H), 3,14-2,97 (m, 9H), 2,38-2,28 (m, 2H), 2,26-2,2 (m, 4H), 1,70-1,56 (m, 1H), EM (ESI) *m/z* 560,34 (M + H).

Compuesto 100



- 5 RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD con 1 gota de DCl) δ 4,50-4,40 (m, 2H), 4,19 (s, 1H), 3,14-3,1 (m, 12H), 2,98 (s, 3H), 2,39-2,28 (m, 2H), 1,69-1,57 (m, 1H), EM (ESI) *m/z* 534,33 (M + H).

Compuesto 132



10

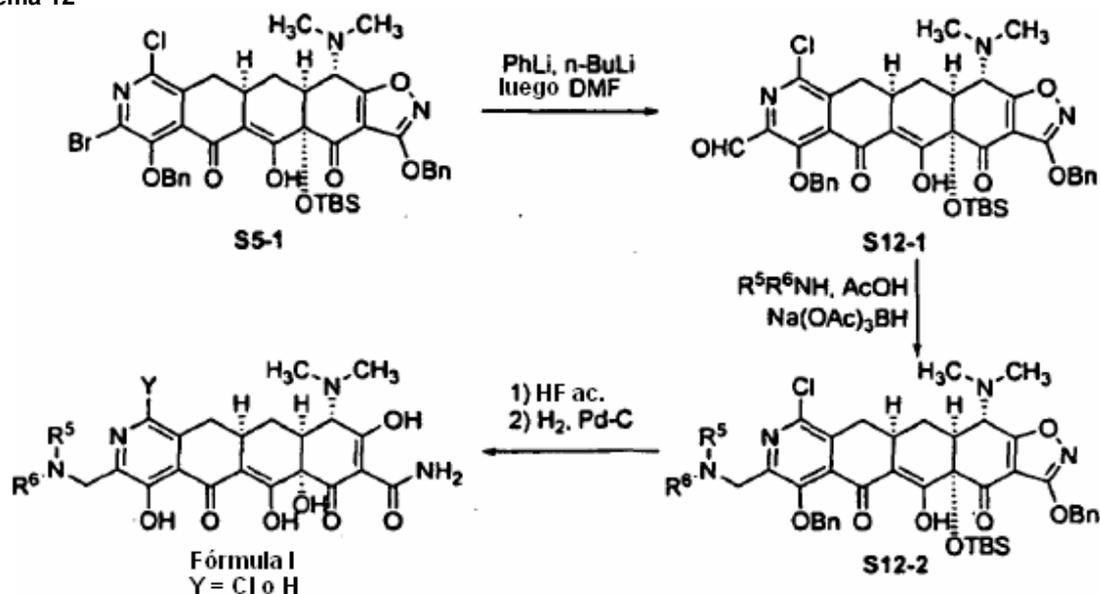
- RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD con 1 gota de DCl) δ 4,30-4,20 (s, 2H), 4,19 (s, 1H), 3,25-2,96 (m, 9H), 2,48-2,28 (m, 2H), 1,72-1,58 (m, 1H), 1,43 (s, 9H), EM (ESI) *m/z* 578,48 (M + H).

- 15 **Ejemplo 12. Preparación de compuestos de Fórmula I, en la que X es hidrógeno, Y es Cl o hidrógeno, y Z es -alquilen (C₁-C₆)-N(R⁵)(R⁶).**

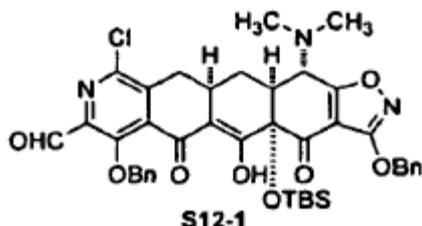
Los compuestos de Fórmula I, en la que X es hidrógeno, Y es Cl o hidrógeno, y Z es -alquilen (C₁-C₆)-N(R⁵)(R⁶) (así como los compuestos de Fórmula II, en la que Z es -alquilen (C₁-C₆)-N(R⁵)(R⁶)) se prepararon de acuerdo con el Esquema 12.

20

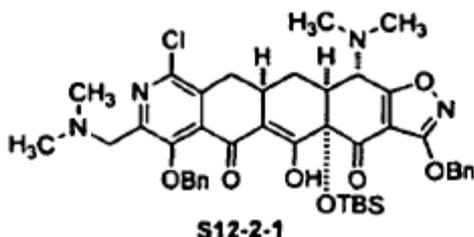
Esquema 12



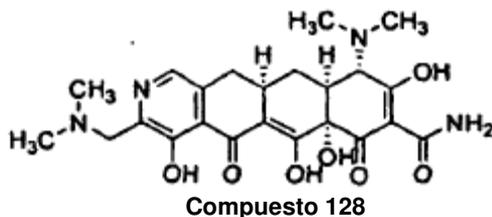
- 25 Los siguientes productos intermedios y compuestos específicos de la invención se prepararon de acuerdo con el Esquema 12.

Síntesis de S12-1.

- Se añadió una solución de fenil-litio (0,384 ml, 1,8 M en éter di-*n*-butílico, 0,69 mmol) gota a gota a una solución del producto intermedio **S5-1** (284 mg, 0,345 mmol, 1,0 equiv) en THF (4 ml) a -78 °C, formándose una solución naranja.
- 5 Tras 1 min, se añadió una solución de *n*-butil-litio (216 µl, 1,6 M en hexanos, 0,345 mmol) gota a gota a -78 °C, seguida, 2 minutos más tarde, de la adición de *N,N*-dimetilformamida (133 µl, 1,73 mmol). Se agitó la mezcla de reacción de color rojo oscuro resultante a -78 °C durante 30 min, y luego se calentó hasta -40 °C y se agitó durante una hora. Se añadió cloruro de amonio (solución acuosa saturada, 10 ml) gota a gota a -40 °C. Se dejó calentar la mezcla de reacción hasta 25 °C, se diluyó con cloruro de amonio (solución acuosa saturada) y se extrajo con EtOAc
- 10 (2 x 25 ml). Se combinaron los extractos orgánicos, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron, proporcionando 239 mg del producto en bruto en forma de un aceite de color amarillo: EM (ESI) *m/z* 110,61 (M + H). Este se usó directamente en las siguientes reacciones.

Síntesis de S12-2-1.

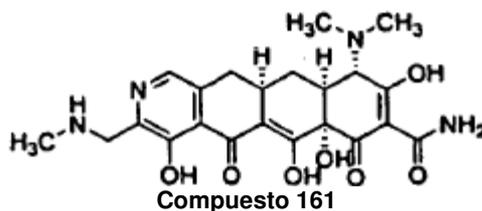
- 15 Se añadieron dimetilamina (179 µl, 1,0 mmol), ácido acético (57,2 µl, 1,0 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (212 mg, 1,0 mmol) secuencialmente a una solución de producto intermedio **S12-1** (80 mg, 0,1 mmol) en cloruro de metileno (2 ml) a 25 °C. Tras agitar durante una noche, se inactivó la mezcla de reacción mediante la adición de bicarbonato de sodio acuoso saturado y salmuera (1: 1, 15 ml), y se extrajo con cloruro de metileno (2 x 15 ml). Se
- 20 secaron los extractos orgánicos combinados sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron, produciéndose el producto en bruto: EM (ESI) *m/z* 799,57 (M + H).

Compuesto 128

- 25 Se añadió HF acuoso (48-50 %, 0,6 ml) a una solución del producto intermedio **S12-2-1** (59 mg, en bruto) en acetonitrilo (3 ml) en un recipiente de reacción de polipropileno a 25 °C. Se agitó vigorosamente la mezcla a 25 °C durante una noche y se vertió en una solución de K₂HPO₄ (4,0 g) en agua (20 ml). Se extrajo la mezcla con EtOAc
- 30 (3 x 25 ml). Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. Se añadió Pd-C (10 % en peso, 5 mg) en una porción a la solución de color amarillo del producto en bruto anterior en una mezcla de 1,4-dioxano (2 ml) y metanol (2 ml) a 25 °C. Se selló el recipiente de reacción y se purgó con hidrógeno, vaciando brevemente el matraz seguido de un lavado abundante con gas de hidrógeno (1 atm). Se agitó la mezcla resultante a 25 °C durante 2 h. Se filtró la mezcla de reacción a través de un lecho corto de Celite. Se concentró el filtrado. Se purificó el residuo mediante HPLC preparativa de fase inversa en un sistema de autopurificación de Waters usando una columna 100A RP-γ de 10 µm Phenomenex Polymerx [10 µm, 150 x
- 35 21,20 mm; caudal: 20 ml/min; Disolvente A: HCl 0,05 N en agua; Disolvente B: CH₃CN; volumen de inyección: 3,0 ml (HCl 0,05 N/agua); gradiente: 0→100 % de B durante 10 min; recogida de fracciones dirigida por la masa]. Se recogieron las fracciones que contenían el producto deseado y se liofilizaron, produciéndose el Compuesto 128
- 40 (3,6 mg, 6,6 % durante 4 etapas): RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,19 (s, 1H), 4,54 (s, 2H), 4,12 (s, 1H), 3,08-2,92 (m, 15H), 2,64-2,54 (m, 1H), 2,30-2,22 (m, 1H), 1,70-1,60 (m, 1H), EM (ESI) *m/z* 473,39 (M + H).

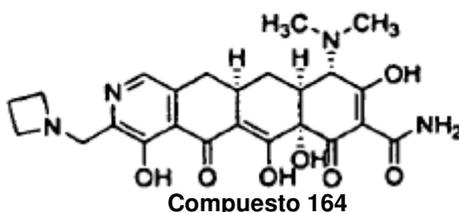
Los siguientes compuestos se prepararon de forma similar al compuesto 128 usando la amina apropiada en lugar de dimetilamina:

Compuesto 161



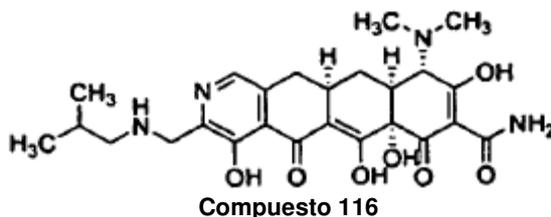
RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,17 (s, 1H), 4,53 (m, 2H), 4,12 (s, 1H), 3,08-2,92 (m, 9H), 2,83 (s, 3H), 2,32-2,08 (m, 2H), 1,70-1,60 (m, 1H), EM (ESI) m/z 459,36 (M + H).

Compuesto 164



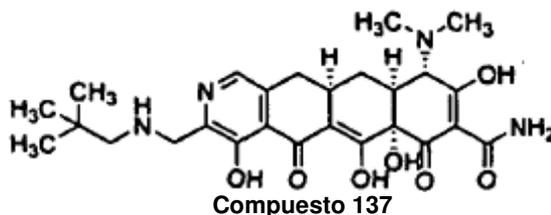
15 RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,17 (s, 1H), 4,54 (s, 2H), 4,25-4,17 (m, 4H), 4,12 (s, 1H), 3,08-2,92 (m, 9H), 2,54-2,39 (m, 2H), 2,30-2,22 (m, 2H), 1,70-1,60 (m, 1H), EM (ESI) m/z 485,44 (M + H).

Compuesto 116



RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,15 (s, 1H), 4,40 (s, 2H), 4,11 (s, 1H), 3,14-2,90 (m, 11H), 2,30-2,20 (m, 1H), 2,17-2,05 (m, 2H), 1,71-1,57 (m, 1H), 1,06 (d, $J = 6,4$ Hz, 6H), EM (ESI) m/z 501,44 (M + H).

Compuesto 137



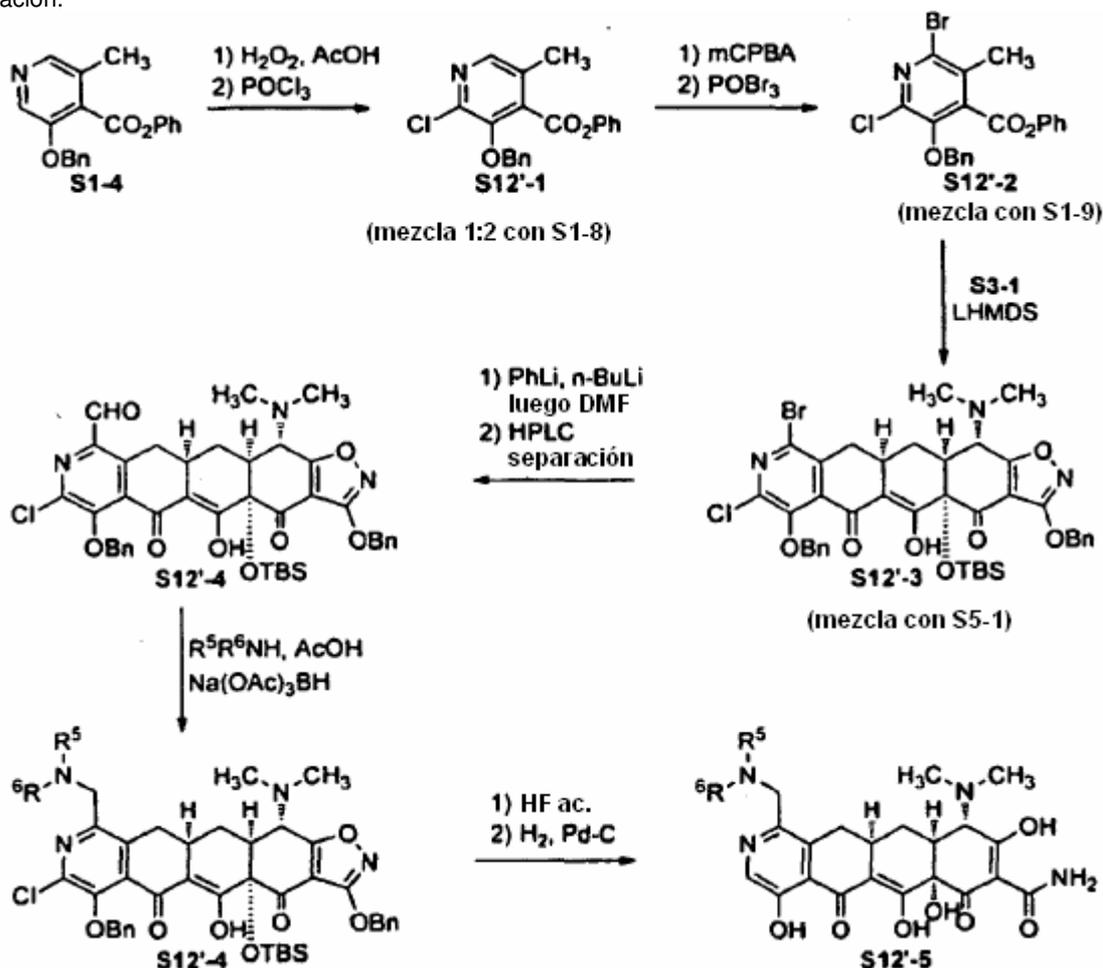
30 RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,34 (s, 1H), 4,50 (s, 2H), 4,11 (s, 1H), 3,14-2,90 (m, 11H), 2,48-2,39 (m, 1H), 2,30-2,22 (m, 1H), 1,69-1,55 (m, 1H), 1,10 (s, 9H), EM (ESI) m/z 515,46 (M + H).

Ejemplo 13. Preparación de Compuestos de Fórmula I, en la que X y Z son hidrógeno e Y es alquilen (C₁-C₆)-N(R¹)(R²)

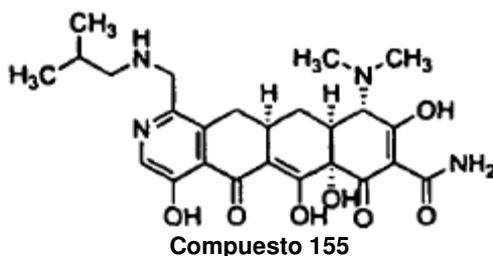
Los Compuestos de Fórmula I, en la que X y Z son hidrógeno e Y es alquilen (C₁-C₆)-N(R¹)(R²) se sintetizan usando el Esquema 12'.

Esquema 12'

Los compuestos específicos de la invención preparados de acuerdo con el Esquema 12' se describen a continuación.

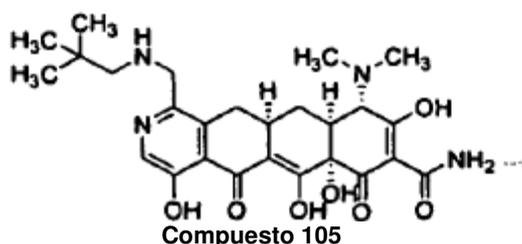


Compuesto 155



Se convirtió una mezcla de S12'-1 y S1-8 (1:2) en una mezcla de S12'-4 y S12'-1 (1:1,8) usando procedimientos establecidos en los Esquemas 1, 5 y 12. Se separaron los dos regioisómeros mediante HPLC preparativa. A continuación, se aminó reductivamente S12'-4 con isobutilamina, tras lo que se realizaron las desprotecciones en condiciones similares a las descritas anteriormente para proporcionar el Compuesto 155 en forma de un sólido amarillo: RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,34 (s, 1H), 4,47, 4,23 (ABc, J = 15,6 Hz, 2H), 4,13 (s, 1H), 3,20-2,90 (m, 11H), 2,49-2,40 (m, 1H), 2,34 -2,25 (m, 1H), 2,18-2,06 (m, 1H), 1,71-1,61 (m, 1H), 1,07 (d, J = 6,4 Hz, 6H), EM (ESI) m/z 501,44 (M + H).

Compuesto 105



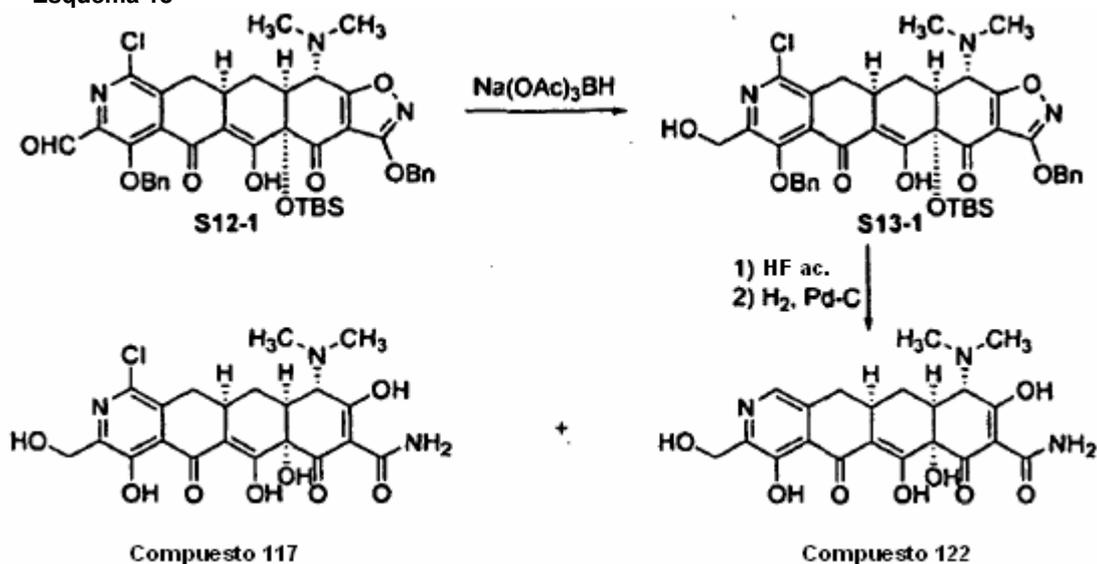
- 5 Preparado de manera similar al Compuesto 155: RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,32 (s, 1H), 4,49, 4,24 (ABc, $J = 15,6$ Hz, 2H), 4,11 (s, 1H), 3,19-2,90 (m, 11H), 2,48-2,36 (m, 1H), 2,30-2,20 (m, 1H), 1,69-1,57 (m, 1H), 1,09 (s, 9H); EM (ESI) m/z 515,46 (M + H).

Ejemplo 14. Preparación de los compuestos 117 y 122.

10

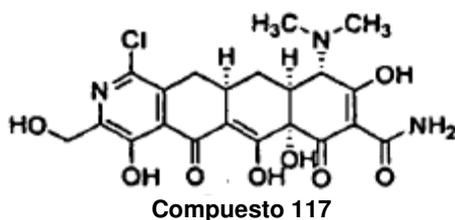
Los compuestos 117 y 122 se prepararon de acuerdo con el siguiente Esquema 13.

Esquema 13



15

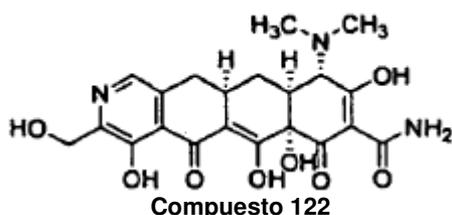
Compuesto 117



- 20 Se añadió triacetoxiborohidruro sódico (16,5 mg, 0,078 mmol, 2 equiv) a una solución de **S12-1** (30 mg, 0,039 mmol) en cloruro de metileno (2 ml) a 25 °C. Tras agitar durante una noche, se inactivó la mezcla de reacción mediante la adición de bicarbonato de sodio acuoso saturado (10 ml) y se extrajo con cloruro de metileno (2 x 15 ml). Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron, produciéndose el alcohol intermedio. EM (ESI) m/z 772,51 (M + H). Se añadió HF acuoso (48-50 %, 0,3 ml) a una solución del producto intermedio en acetonitrilo (1,5 ml) en un recipiente de reacción de polipropileno a 25 °C. Se agitó vigorosamente la mezcla a 25 °C durante una noche y se vertió en K_2HPO_4 acuoso (4,0 g disueltos en 20 ml de agua). Se extrajo la mezcla con EtOAc (3 x 25 ml). Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. Se añadió Pd-C (10 % en peso, 5 mg) a una solución del producto en bruto anterior en una mezcla de 1,4-dioxano (2 ml) y metanol (2 ml). Se selló el recipiente de reacción y se purgó
- 25

con hidrógeno, vaciando brevemente el matraz seguido de un lavado abundante con gas de hidrógeno (1 atm). Se agitó la mezcla resultante a 25 °C durante 2 h. Se filtró la mezcla de reacción a través de un lecho corto de Celite. Se concentró el filtrado. Se purificó el residuo mediante HPLC preparativa de fase inversa en un sistema de autopurificación de Waters usando una columna 100A RP- γ de 10 μ m Phenomenex Polymerx [10 μ m, 150 x 21,20 mm; caudal: 20 ml/min; Disolvente A: HCl 0,05 N en agua; Disolvente B: CH₃CN; volumen de inyección: 3,0 ml (HCl 0,05 N/agua); gradiente: 0→100 % de B durante 10 min; recogida de fracciones dirigida por la masa]. Se recogieron las fracciones que contenían el producto deseado y se liofilizaron, produciéndose 4,2 mg (22 %, 3 etapas) del Compuesto 117 y 2,2 mg (13 %) de Compuesto 122 en forma de sólidos amarillos. Datos para el Compuesto 117: RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 4,70 (s, 2H), 4,10 (s, 1H), 3,15-2,92 (m, 9H), 2,35-2,15 (m, 2H), 1,84-1,70 (m, 1H), EM (ESI) *m/z* 480,22 (M + H) y compuesto desclorado (2,23 mg, 12,8 %).

Compuesto 122

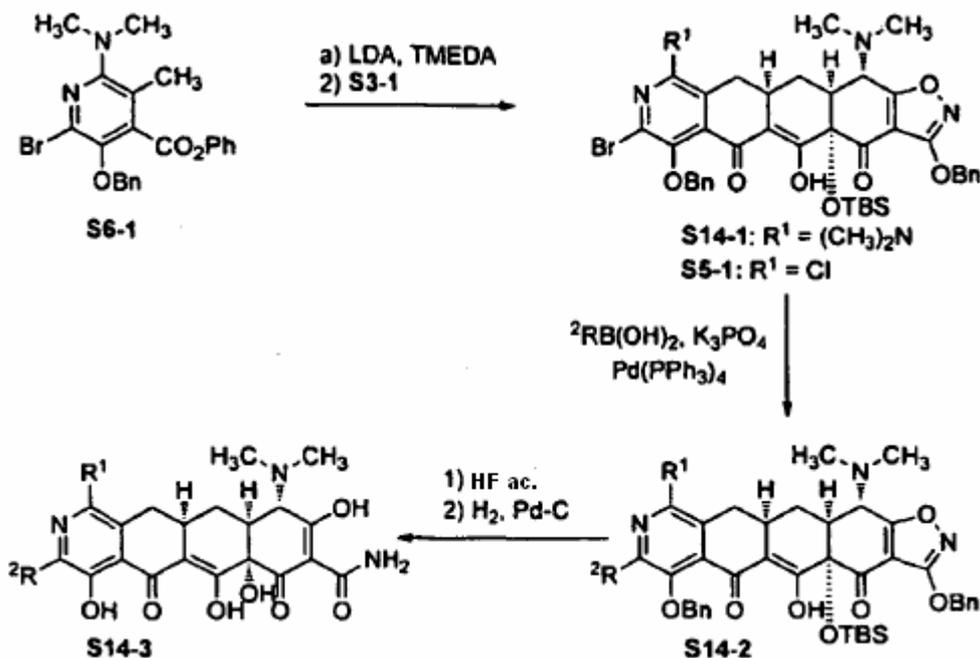


RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,68 (s, 1H), 4,15 (s, 1H), 4,04-3,90 (m, 2H), 3,14-2,90 (m, 9H), 2,30-2,12 (m, 2H), 1,80-1,71 (m, 1H), EM (ESI) *m/z* 446,26 (M + H).

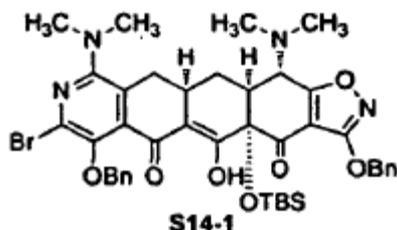
Ejemplo 15. Preparación de Compuestos de Fórmula I, en la que X es hidrógeno y Z es alquilo C₁-C₆ o fenilo.

Los compuestos de Fórmula I, en la que X es hidrógeno y Z es alquilo C₁-C₆ o fenilo, (así como los compuestos de Fórmula II, en la que Z es alquilo C₁-C₆ o fenilo, se prepararon de acuerdo con el Esquema 14.

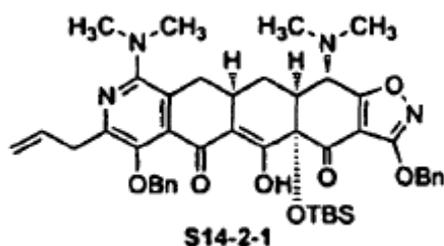
Esquema 14



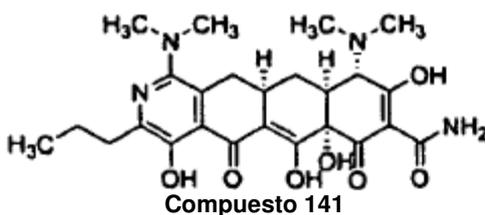
A continuación, se describen detalladamente los productos intermedios y los compuestos específicos de la invención preparados mediante el Esquema 14.

Síntesis de S14-1.

Se preparó diisopropilamida de litio a $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ mediante la adición de *n*-BuLi (solución 2,5 M en hexano, 0,60 ml, 0,1,5 mmol) a una solución de diisopropilamina (0,213 ml, 0,1,51 mmol) en THF (10 ml). Se enfrió la mezcla de reacción hasta $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, y se añadió TMEDA (0,542 ml, 3,62 mmol). Se añadió una solución del producto intermedio **S6-1** (266 mg, 0,603 mmol) en THF (4 ml) gota a gota, dando una solución de color rojo oscuro. Tras 5 min, se añadió una solución de **S3-1** (242 mg, 0,502 mmol) en THF (2 ml). Se dejó calentar la mezcla de reacción hasta $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante ~45 min. Se inactivó la mezcla de reacción mediante la adición de NH_4Cl (solución acuosa saturada) y se extrajo con EtOAc (x 2). Se secaron los extractos sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida. Se purificó el material en un sistema de autopurificación de Waters dotado de una columna Sunfire Prep C18 OBD [5 μm , 19 x 50 mm; caudal: 20 ml/min; Disolvente A: H_2O con HCO_2H al 0,1 %; Disolvente B: CH_3CN con HCO_2H al 0,1 %; gradiente: 90→100 % de B; recogida de fracciones dirigida por la masa], produciéndose 225 mg (54 %) del producto deseado en forma de un sólido de color amarillo. EM (ESI) m/z 829,49; 831,48 (M + H).

Síntesis de S14-2-1.

Se pesaron en un vial de 8 ml el producto intermedio **S14-1** (105 mg, 0,126 mmol), tetraquis(trifenil-fosfin)paladio (0) (15 mg, 0,013 mmol) y fosfato de potasio (80 mg, 0,379 mmol). Se selló este con un septo, y se vació y se lavó abundantemente a contracorriente con nitrógeno (x 3). Se añadió tolueno (1 ml), 1,4-dioxano (1 ml) y agua (0,5 ml), seguida de pinacoléster de ácido alilborónico (63,7 mg, 0,379 mmol). Se calentó la mezcla de reacción hasta $90\text{ }^{\circ}\text{C}$. Tras 2,5 h, se enfrió la mezcla de reacción hasta la ta y se concentró a presión reducida. Se purificó el material en un sistema de autopurificación de Waters dotado de una columna Sunfire Prep C18 OBD [5 μm , 19 x 50 mm; caudal: 20 ml/min; Disolvente A: H_2O con HCO_2H al 0,1 %; Disolvente B: CH_3CN con HCO_2H al 0,1 %; gradiente: 90→100 % de B; recogida de fracciones dirigida por la masa], produciéndose 28,6 mg (29 %) del producto deseado en forma de un sólido de color amarillo. EM (ESI) m/z 791,64 (M + H).

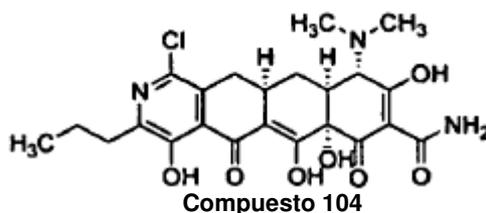
Compuesto 141

Se añadió HF acuoso (0,4 ml, 48 %) a una solución de **S14-2-1** (28,6 mg, 0,036 mmol) en 1,4-dioxano (1 ml) en un vial de plástico. Tras 18 h, se vertió la mezcla de reacción en una solución de K_2HPO_4 (4,8 g) en agua. Se extrajo la mezcla con EtOAc, y se secaron los extractos combinados sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida. Se disolvió el material en metanol (1 ml), HCl 0,5 M en metanol (0,5 ml) y 1,4-dioxano (1 ml), y se añadió paladio sobre carbono (Degussa, 10 % en peso, ~5 mg). Se introdujo una atmósfera de hidrógeno, y se agitó la mezcla de reacción durante 1 h. Se filtró la mezcla de reacción a través de Celite, y se concentró el filtrado a presión reducida. Se purificó el material en un sistema de autopurificación de Waters dotado de una columna 100A de fase inversa de 10 μm Phenomenex Polymerx [10 μm , 30 x 21,20 mm; caudal: 20 ml/min; Disolvente A: HCl 0,05 N en agua; Disolvente B: CH_3CN ; gradiente: 0→70 % de B; recogida de fracciones dirigida por la masa]. Se recogieron las fracciones con el PM deseado y se liofilizaron, produciéndose 14,3 mg (69 %) del Compuesto 141 en forma de un

sólido amarillo. RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD con 1 gota de DCl) δ 4,20 (s, 1H), 3,38-3,15 (m, 7H), 3,14-2,94 (m, 8H), 2,91-2,82 (m, 2H), 2,56 (t, $J = 13,8$ Hz, 1H), 2,40-2,32 (m, 1H), 1,86-1,76 (m, 2H), 1,74-1,62 (m, 1H), 1,01 (t, $J = 7,34$ Hz, 3H), EM (ESI) m/z 501,35 (M + H).

- 5 Los siguientes compuestos se prepararon de forma similar al Compuesto 141 usando los materiales de partida apropiados y ácidos alquil- o aril-borónicos

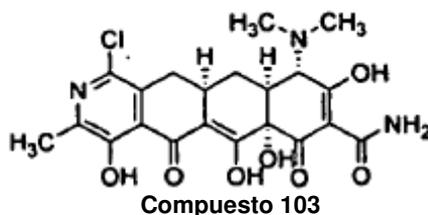
Compuesto 104



10

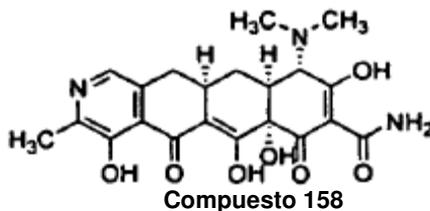
RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 4,10 (s, 1H), 3,22-2,92 (m, 9H), 2,81-2,74 (m, 2H), 2,49-2,38 (m, 1H), 2,26-2,19 (m, 1H), 1,77-1,60 (m, 3H), 0,97 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H), EM (ESI) m/z 492,27 (M + H).

15 **Compuesto 103**



20 RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 4,09 (s, 1H), 3,22-2,92 (m, 9H), 2,85 (s, 3H), 2,49-2,38 (m, 1H), 2,26-2,19 (m, 1H), 1,77-1,60 (m, 1H), EM (ESI) m/z 464,30 (M + H).

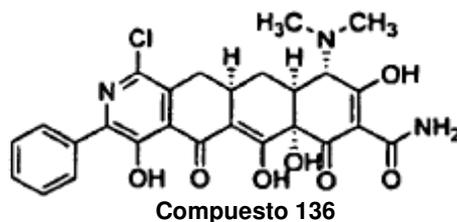
Compuesto 158



25

Se aisló como producto secundario en la síntesis del Compuesto 103. RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,78 (s, 1H), 4,12 (s, 1H), 3,22-2,91 (m, 9H), 2,78 (s, 3H), 2,49-2,21 (m, 1H), 1,77-1,62 (m, 1H), EM (ESI) m/z 430,46 (M + H).

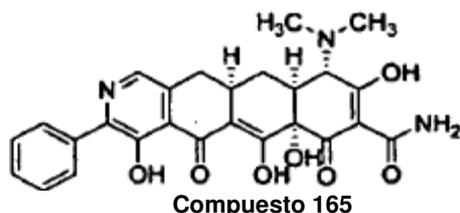
Compuesto 136



30

35 RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,04-7,98 (m, 2H), 7,47-7,39 (m, 3H), 4,08 (s, 1H), 3,14-2,92 (m, 9H), 2,57-2,47 (m, 1H), 2,28-2,7 (m, 1H), 1,73-1,65 (m, 1H), EM (ESI) m/z 526,26 (M + H).

Compuesto 165

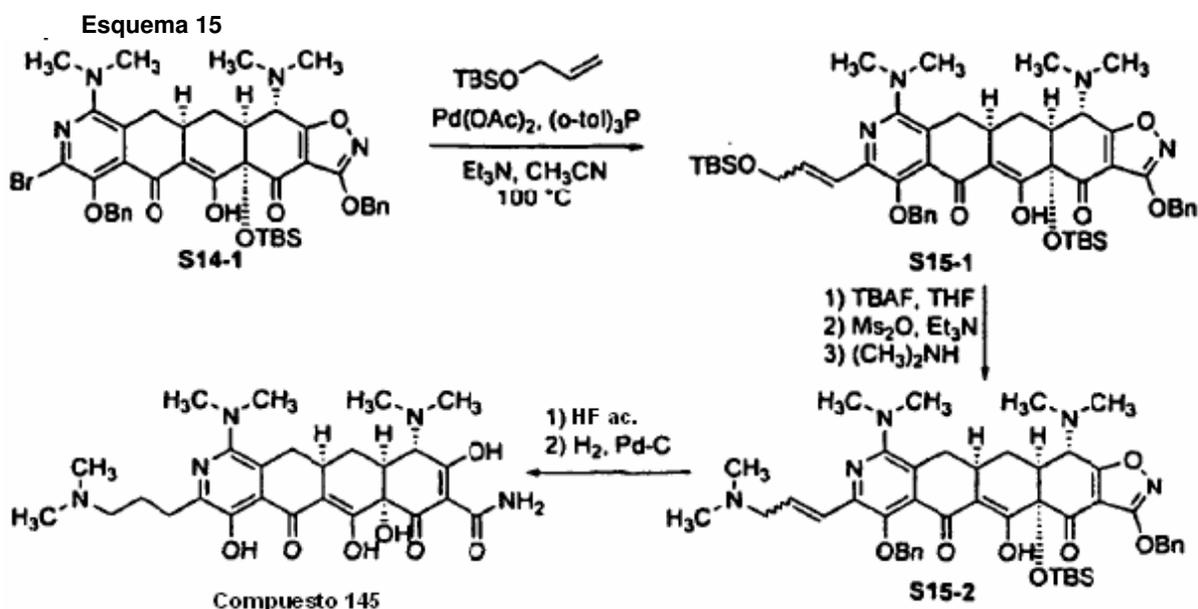


- 5 Se aisló como producto secundario en la síntesis del Compuesto 136. RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,29 (s, 1H), 7,98-7,81 (m, 2H), 7,47-7,32 (m, 3H), 4,07 (s, 1H), 3,14-2,92 (m, 9H), 2,61-2,49 (m, 1H), 2,28-2,18 (m, 1H), 1,78-1,65 (m, 1H), EM (ESI) m/z 492,30 (M + H).

Ejemplo 16. Preparación del Compuesto 145.

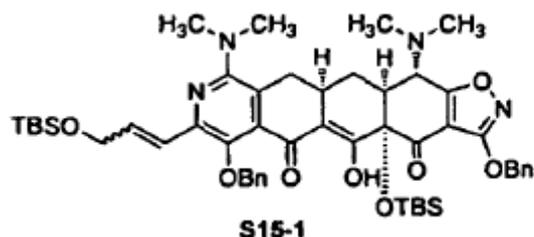
10

El Compuesto 145 se preparó de acuerdo con el Esquema 15.



15

Síntesis de S15-1.

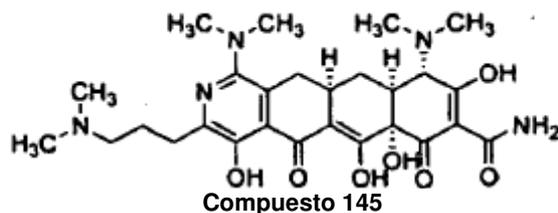


- Se pesaron en un vial de 8 ml el producto intermedio **S14-1** (95,7 mg, 0,115 mmol), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (2,7 mg, 0,012 mmol) y tri-(*o*-tolil)fosfina (7,0 mg, 0,023 mmol). Se selló este con un septo, y se vació y lavó abundantemente a contracorriente con nitrógeno (x 3). Se añadieron acetonitrilo (2 ml), trietilamina (0,080 ml, 0,58 mmol) y aliloxi-*t*-butildimetilsilano (0,049 ml, 0,23 mmol). Se calentó la mezcla de reacción hasta 100 °C. Tras 4 h, se enfrió la mezcla de reacción hasta la ta, se filtró a través de Celite y se concentró a presión reducida. Se purificó el material en un sistema de autopurificación de Waters dotado de una columna Sunfire Prep C18 OBD [5 μm , 19 x 50 mm; caudal: 20 ml/min; Disolvente A: H_2O con HCO_2H al 0,1 %; Disolvente B: CH_3CN con HCO_2H al 0,1 %; gradiente: 100→100 % de B; recogida de fracciones dirigida por la masa], produciéndose 55,5 mg (52 %) de una mezcla de los productos en forma de un sólido de color amarillo. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 15,6-15,5 (m, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,45-7,24 (m, 10H), 6,22-5,98 (m, 0,3H), 5,27 (s, 2H), 4,86-4,78 (m, 1H), 4,78-4,50 (m, 1,3H), 4,36-4,30 (m, 0,7H), 3,98 (d, $J = 11,0$ Hz, 1H), 3,65-3,55 (m, 0,7H), 2,98-2,88 (m, 1H), 2,87-2,55 (m, 8H), 2,54-2,30 (m, 9H), 2,11-2,4 (m, 1H), 0,84 (s, 9H), 0,71 (s, 9H), 0,17 (s, 3H), 0,06-0,05 (m, 9H), EM (ESI) m/z 921,74 (M + H).

30

Síntesis de S15-2.

Se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (solución 1,0 M en THF, 1 ml, 1 mmol) a una solución del producto intermedio **S15-1** (55 mg, 0,060 mmol) en THF (1 ml). Tras 1 h, se concentró la mezcla de reacción a presión reducida. Se disolvió el material en EtOAc, y se lavó con agua (x 3) y salmuera. Se secó el material sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. Se disolvió el alcohol en bruto en THF (2 ml), y se añadieron anhídrido metanosulfónico (10 mg, 0,060 mmol) y trietilamina (0,084 ml, 0,060 mmol). Tras 30 min, se añadió una porción más de anhídrido metanosulfónico (10 mg, 0,060 mmol). Tras 30 min, se añadió dimetilamina (solución 2,0 M en THF (0,3 ml, 0,6 mmol). Tras 30 min, se concentró la mezcla de reacción a presión reducida y se purificó en un sistema de autopurificación de Waters dotado de una columna Sunfire Prep C18 OBD [5 µm, 19 x 50 mm; caudal: 20 ml/min; Disolvente A: H₂O con HCO₂H al 0,1 %; Disolvente B: CH₃CN con HCO₂H al 0,1 %; gradiente: 50→100 % de B; recogida de fracciones dirigida por la masa], produciéndose 14 mg (28 %) del producto deseado en forma de un sólido de color amarillo. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 15,25 (s, 1H), 7,52-7,46 (m, 2H), 7,42-7,24 (m, 8H), 6,98-6,92 (m, 1H), 6,88-6,78 (m, 1H), 5,36 (s, 2H), 4,90-4,75 (m, 2H), 4,08-4,00 (m, 1H), 3,75-3,66 (m, 2H), 3,06-3,00 (m, 1H), 2,84 (s, 6H), 2,82-2,70 (m, 8H), 2,65-2,40 (m, 8H), 2,21-2,13 (m, 1H), 0,79 (s, 9H), 0,26 (s, 3H), 0,11 (s, 3H), EM (ESI) *m/z* 834,70 (M + H).

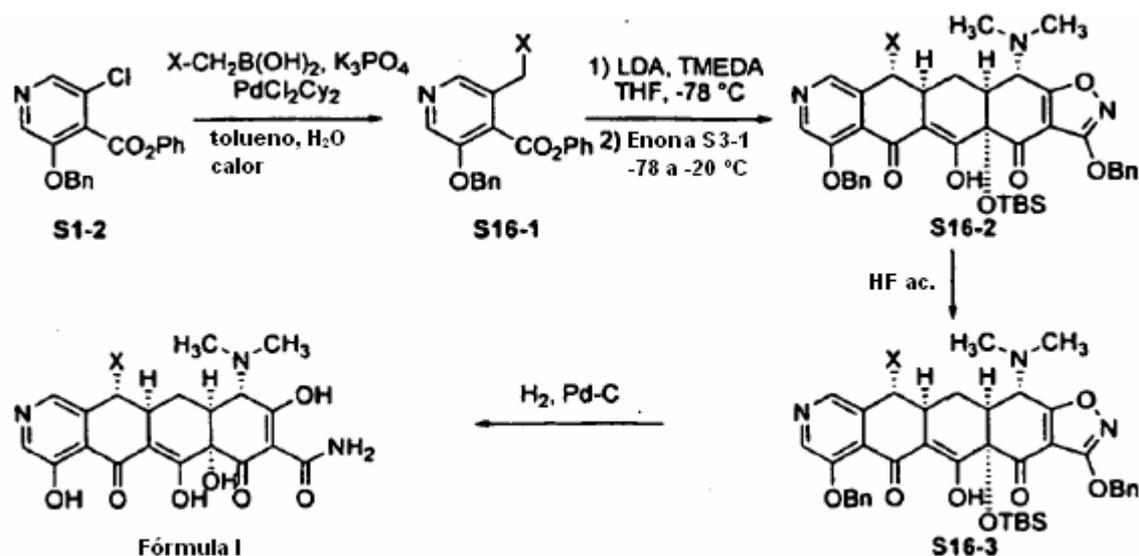
Compuesto 145

Se añadió HF acuoso (0,4 ml, 48 %) a una solución de **S15-2** (14,0 mg, 0,0168 mmol) en 1,4-dioxano (0,6 ml) en un vial de plástico. Tras 18 h, se vertió la mezcla de reacción en una solución de K₂HPO₄ (4,8 g) en agua (15 ml). Se extrajo la mezcla con EtOAc (x 3), y se secaron los extractos combinados sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Se disolvió el material en metanol (1 ml), HCl 0,5 M en metanol (0,2 ml) y 1,4-dioxano (1 ml), y se añadió paladio sobre carbono (Degussa, 10 % en peso, ~5 mg). Se introdujo una atmósfera de hidrógeno, y se agitó la mezcla de reacción durante 3 h. Se filtró la mezcla de reacción a través de Celite, y se concentró el filtrado a presión reducida. Se purificó el material en un sistema de autopurificación de Waters dotado de una columna 100A de fase inversa de 10 µm Phenomenex Polymerx [10 µm, 30 x 21,20 mm; caudal: 20 ml/min; Disolvente A: HCl 0,05 N en agua; Disolvente B: CH₃CN; gradiente: 0→70 % de B; recogida de fracciones dirigida por la masa]. Se recogieron las fracciones con el PM deseado y se liofilizaron, produciéndose 5,5 mg (50 %) del Compuesto 145 en forma de un sólido amarillo. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD con 1 gota de DCl) δ 4,20 (s, 1H), 3,70-3,58 (m, 1H), 3,38-3,20 (m, 7H), 3,14-2,88 (m, 17H), 2,66-2,53 (m, 1H), 2,42-2,34 (m, 1H), 2,33-2,24 (m, 2H), 1,75-1,63 (m, 1H), EM (ESI) *m/z* 544,40 (M + H).

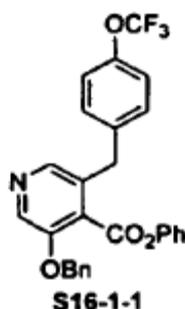
Ejemplo 17. Preparación de Compuestos de Fórmula I, en la que Y es hidrógeno y Z es hidrógeno.

Los compuestos de Fórmula I, en la que Y es hidrógeno y Z es hidrógeno (así como los compuestos de Fórmula III, en la que Y es hidrógeno), se prepararon de acuerdo con el Esquema 16.

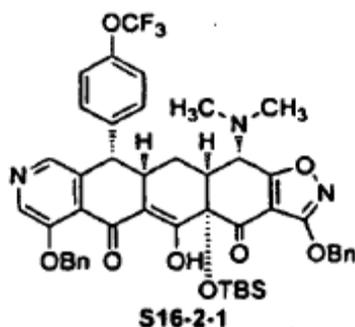
5

Esquema 16

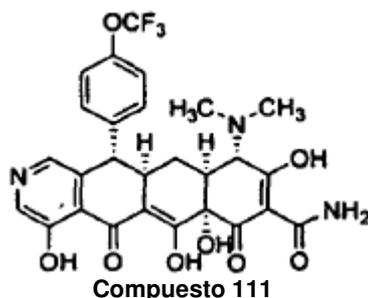
10 A continuación, se describen detalladamente los productos intermedios y los compuestos específicos de la invención preparados mediante el Esquema 16.

Síntesis de S16-1-1.

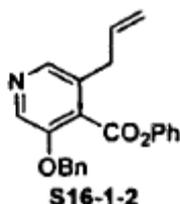
15 Se calentaron el producto intermedio **S1-2** (326 mg, 0,959 mmol), ácido 4-(trifluorometoxi)-bencilborónico (579 mg, 1,92 mmol), diclorobis(triciclohexilfosfin)-paladio (II) (16 mg, 0,048 mmol) y K_3PO_4 (814 mg, 17,7 mmol) hasta 100 °C en tolueno (4 ml) y agua (1 ml). Tras 4 h, se añadió más ácido 4-(trifluorometoxi)-bencilborónico (579 mg, 1,92 mmol) y diclorobis(triciclohexilfosfin)-paladio (II) (16 mg, 0,048 mmol). Tras otras 4 h, se añadieron más ácido 4-(trifluorometoxi)-bencilborónico (579 mg, 1,92 mmol) y diclorobis(triciclohexilfosfin)paladio (II) (16 mg, 0,048 mmol). Tras calentar durante una noche, se dejó enfriar la mezcla de reacción hasta la ta y se diluyó con EtOAc (20 ml). Se lavó esto con agua (20 ml) y $NaHCO_3$ (solución acuosa saturada, 20 ml), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida. Se purificó el material mediante cromatografía en columna (columna Biotage de 20 g, gradiente de EtOAc del 0 al 35 %/hexanos), produciéndose 17,9 mg (4 %) del producto en forma de un sólido blanco. $R_f = 0,21$ en EtOAc al 30 %/hexanos. RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,42 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,45-7,15 (m, 12H), 6,78-6,71 (m, 2H), 5,26 (s, 2H), 4,14 (s, 2H).

Síntesis de S16-2-1.

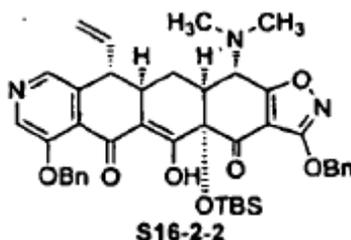
5 Se añadió una solución del producto intermedio **S16-1-1** (43,8 mg, 0,0907 mmol) en THF (0,5 ml) gota a gota a una solución a -78 °C de diisopropilamida de litio (solución 1,8 M en hexanos, 0,050 ml, 0,091 mmol), y se añadió TMEDA (0,014 ml, 0,091 mmol) en THF (2 ml). Tras 5 min, se añadió una solución de **S3-1** (14,6 mg, 0,0302 mmol) en THF (0,5 ml) gota a gota. Una vez completada la adición, se dejó calentar la mezcla de reacción hasta -20 °C. La CL/EM indicó que quedaba una gran cantidad de **S16-1-1** y **S3-1**. Se volvió a enfriar la mezcla de reacción hasta -78 °C, y se añadió más diisopropilamida de litio (solución 1,8 M en hexanos, 0,050 ml, 0,091 mmol). Se dejó calentar la mezcla de reacción hasta -10 °C y se inactivó mediante la adición de cloruro de amonio (solución acuosa saturada), se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). Se secaron los extractos combinados sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Se purificó el material en un sistema de autopurificación de Waters dotado de una columna Sunfire Prep C18 OBD [5 µm, 19 x 50 mm; caudal: 20 ml/min; Disolvente A: H₂O con HCO₂H al 0,1 %; Disolvente B: CH₃CN con HCO₂H al 0,1 %; gradiente: 80→100 % de B; recogida de fracciones dirigida por la masa], produciéndose 3,9 mg (15 %) del producto deseado en forma de un sólido de color amarillo. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 16,10 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,58-7,24 (m, 15H), 5,40-5,30 (m, 5H), 3,96 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 3,90-3,83 (m, 1H), 3,42-3,36 (m, 1H), 2,55-2,48 (m, 7H), 2,00-1,92 (m, 1H), 0,84 (s, 9H), 0,25 (s, 3H), 0,18 (s, 3H), EM (ESI) m/z 868,58 (M + H).

20 Compuesto de referencia 111

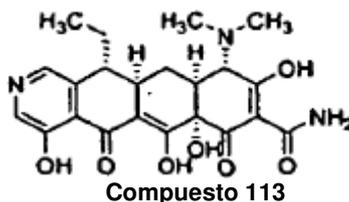
25 Se añadió HF acuoso (0,4 ml, 48 %) a una solución de **S16-2-1** (3,9 mg, 0,0045 mmol) en CH₃CN (0,4 ml) en un vial de plástico. Tras 18 h, se vertió la mezcla de reacción en una solución de K₂HPO₄ (4,8 g) en agua (20 ml). Se extrajo la mezcla con EtOAc (2 x 20 ml). Se secaron los extractos de EtOAc combinados sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Se disolvió el material en metanol (1 ml) y 1,4-dioxano (1 ml), y se añadió paladio sobre carbono (Degussa, 10 % en peso, ~2 mg). Se introdujo una atmósfera de hidrógeno, y se agitó la mezcla de reacción durante 1 h. Se filtró la mezcla de reacción a través de Celite, y se concentró el filtrado a presión reducida. Se purificó el material en un sistema de autopurificación de Waters dotado de una columna 100A de fase inversa de 10 µm Phenomenex Polymerx [10 µm, 30 x 21,20 mm; caudal: 20 ml/min; Disolvente A: HCl 0,05 N en agua; Disolvente B: CH₃CN; gradiente: 10→100 % de B; recogida de fracciones dirigida por la masa]. Se recogieron las fracciones con el PM deseado y se liofilizaron, produciéndose 1,7 mg (59 %, 2 etapas) del producto deseado en forma de un sólido de color amarillo. RMN de ¹H (400 MHz, D₂O) δ 8,29 (s, 1H), 7,40-7,20 (m, 5H), 3,95 (s, 1H), 3,70-3,00 (m ancho, 3H), 2,95-2,60 (m, 7H), 1,45-1,25 (m, 1H), EM (ESI) m/z 576,35 (M + H).

Síntesis del S16-1-2.

Se calentaron el producto intermedio **S1-2** (104 mg, 0,306 mmol), pinacoléster de ácido alilborónico (154 mg, 0,918 mmol), diclorobis(triciclohexilfosfin)paladio (II) (5 mg, 0,015 mmol) y K_3PO_4 (195 mg, 0,918 mmol) hasta 200 °C en tolueno (1 ml) y agua (0,1 ml) mediante microondas durante 5 min. Se diluyó la mezcla de reacción con EtOAc (10 ml). Se lavó esto con agua (5 ml) y salmuera (5 ml), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida. Se purificó el material mediante cromatografía en columna (columna Biotage de 10 g, gradiente del EtOAc 0 al 30 %/hexanos), produciéndose 74,6 mg (71 %) del producto en forma de un aceite espeso. $R_f = 0,43$ en EtOAc al 50 %/hexanos. RMN de 1H (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 8,55 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,50-7,29 (m, 8H), 7,15-7,5 (m, 2H), 6,00-5,89 (m, 1H), 5,36 (s, 2H), 5,12-5,5 (m, 2H), 3,48 (d, $J = 6,44$ Hz, 2H), EM (ESI) m/z 346,28 (M + H).

Síntesis de S16-2-2.

Se añadió gota a gota una solución del producto intermedio **S16-1-2** (72 mg, 0,21 mmol) en THF (0,5 ml) a una solución a -78 °C de diisopropilamida de litio (solución 1,8 M en hexanos, 0,23 ml, 0,42 mmol), y se añadió TMEDA (0,125 ml, 0,832 mmol) en THF (3 ml). Tras 5 min, se añadió una solución de **S3-1** (50 mg, 0,10 mmol) en THF (0,5 ml) gota a gota. Una vez completada la adición, se dejó calentar la mezcla de reacción hasta 0 °C durante ~45 min. Se inactivó la mezcla de reacción mediante la adición de cloruro de amonio (solución acuosa saturada) y se extrajo con EtOAc (x 3). Se secaron los extractos combinados sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida. Se purificó el material en un sistema de autopurificación de Waters dotado de una columna Sunfire Prep C18 OBD [5 μ m, 19 x 50 mm; caudal: 20 ml/min; Disolvente A: H_2O con HCO_2H al 0,1 %; Disolvente B: CH_3CN con HCO_2H al 0,1 %; gradiente: 80→100 % de B; recogida de fracciones dirigida por la masa], produciéndose 18,7 mg (26 %) del producto deseado en forma de un sólido de color amarillo. RMN de 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 16,09 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,52-7,24 (m, 10H), 5,80-5,70 (m, 1H), 5,62-5,56 (m, 1H), 5,41-5,26 (m, 5H), 3,89 (d, $J = 10,4$ Hz, 1H), 3,26 (dd, $J = 14,0$ Hz, $J = 9,76$ Hz, 1H), 2,85 (t, $J = 1,3$ Hz, 1H), 2,60-2,38 (m, 8H), 2,24-2,14 (m, 1H), 0,81 (s, 9H), 0,25 (s, 3H), 0,13 (s, 3H), EM (ESI) m/z 734,70 (M + H).

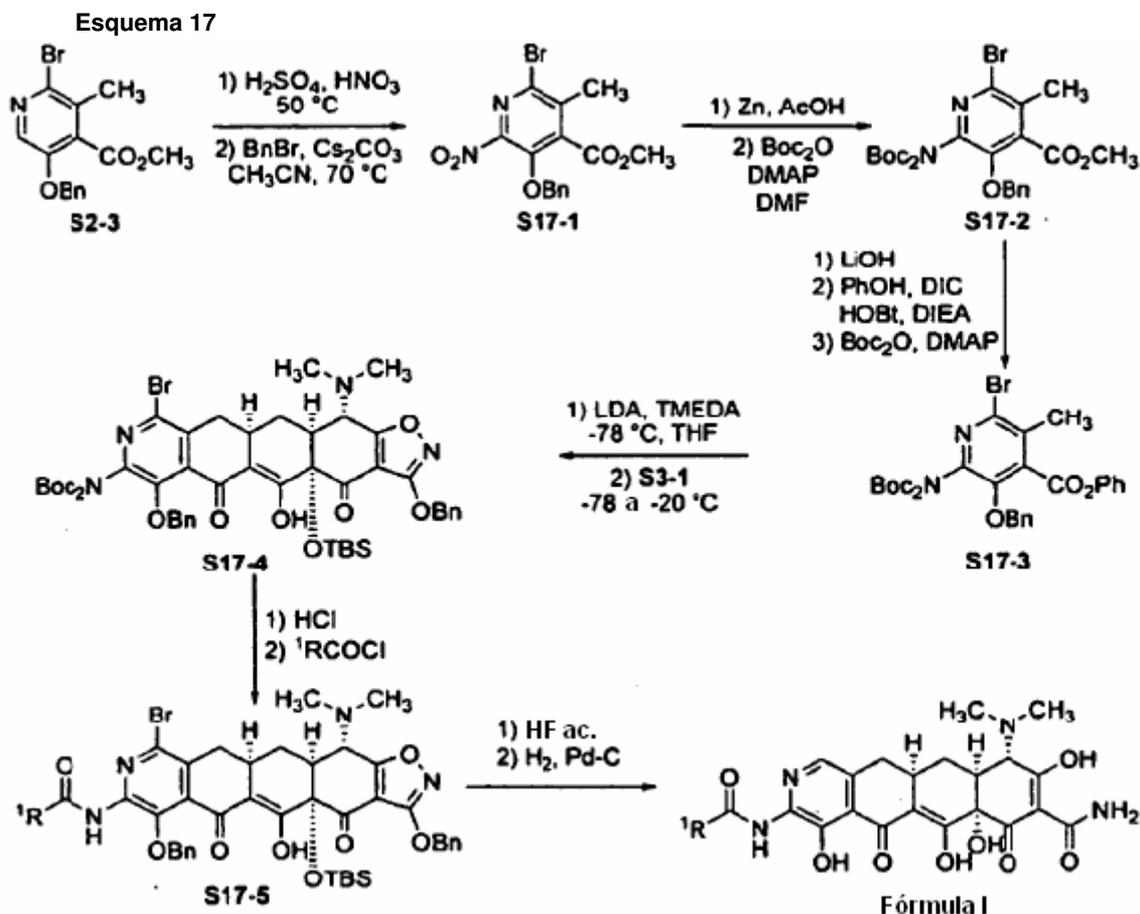
30 Compuesto de referencia 113

Se añadió HF acuoso (0,4 ml, 48 %) a una solución de **S16-2-2** (18,7 mg, 0,025 mmol) en CH_3CN (0,6 ml) en un vial de plástico. Tras 18 h, se vertió la mezcla de reacción en una solución de K_2HPO_4 (4,8 g) en agua (20 ml). Se extrajo la mezcla con EtOAc (3 x 20 ml). Se secaron los extractos de EtOAc combinados sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida. Se disolvió el material en metanol (2 ml) y 1,4-dioxano (2 ml), y se añadieron HCl (conc., 2 gotas) y paladio sobre carbono (Degussa, 10 % en peso, 10 mg). Se introdujo una atmósfera de hidrógeno, y se agitó la mezcla de reacción durante 2 h. Se filtró la mezcla de reacción a través de Celite, y se concentró el filtrado a presión reducida. Se purificó el material en un sistema de autopurificación de Waters dotado de una columna 100A de fase inversa de 10 μ m Phenomenex Polymerex [10 μ m, 30 x 21,20 mm; caudal: 20 ml/min; Disolvente A: HCl 0,05 N en agua; Disolvente B: CH_3CN ; gradiente: 0→50 % de B; recogida de fracciones dirigida por la masa]. Se recogieron las fracciones con el PM deseado y se liofilizaron, produciéndose 6,9 mg (52 %, 2 etapas) del producto deseado en forma de un sólido de color amarillo. RMN de 1H (400 MHz, CD_3OD con 1 gota de

DCI) δ 8,56 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 4,22 (s, 1H), 3,90-3,78 (m, 1H), 3,30-2,88 (m, 8H), 2,46-2,32 (m, 1H), 2,30-2,16 (m, 1H), 2,12-1,95 (m, 1H), 1,68-1,52 (m, 1H), 0,96 (s ancho, 3H), EM (ESI) m/z 444,46 (M + H).

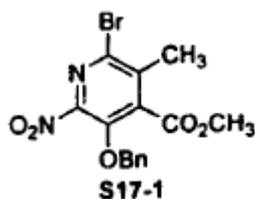
Ejemplo 18. Preparación de Compuestos de Fórmula I, en la que X es hidrógeno y Z es -NC(O)-(alquilo C₁-C₆)

5 Los compuestos de Fórmula I, en la que X es hidrógeno y Z es -NC(O)-(alquilo C₁-C₆) (así como los compuestos de Fórmula II, en la que Z es -NC(O)-alquilo (C₁-C₆)) se prepararon de acuerdo con el Esquema 17.



10 A continuación, se describen detalladamente los productos específicos y los compuestos intermedios de la invención preparados mediante el Esquema 17.

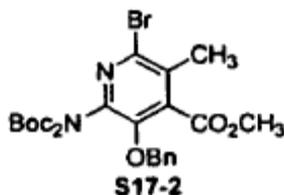
Síntesis del S17-1.



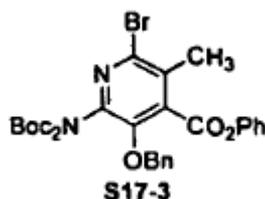
15 Se añadió el producto intermedio **S2-3** (2,09 g, 6,22 mmol) a H_2SO_4 (conc., 25 ml) a 50 °C. Tras 30 min, se añadió HNO_3 (conc., 1,18 ml) en porciones de 0,2 ml cada 2 min. Según la CL/EM todavía quedaba material de partida, por lo que se añadió una porción más de HNO_3 (conc., 0,50 ml). Se enfrió la mezcla de reacción hasta la ta y se vertió sobre hielo (100 ml). Se enjuagó el matraz de reacción con agua (50 ml) y esto se añadió a la mezcla de hielo. Se extrajo esto con EtOAc (3 x 100 ml), y se secaron los extractos combinados sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida. Se calentaron el material en bruto, el bromuro de bencilo (1,0 ml, 8,4 mmol) y Cs_2CO_3 hasta 70 °C en acetonitrilo (40 ml). Tras 2 h, se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se diluyó con agua (50 ml). Se extrajo esto con EtOAc (3 x 50 ml), y se secaron los extractos combinados sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida. Se purificó el material mediante cromatografía en columna (columna Biotage de 20 g, gradiente de EtOAc del 0 al 10 % en hexanos), produciéndose 972 mg (41 %) del producto en forma de un sólido amarillo. $R_f = 0,45$ en EtOAc al 50 %/hexanos. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,46-7,24 (m, 5H), 5,09 (s, 2H), 3,86 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), EM (ESI) m/z 381,28 (M + H).

20

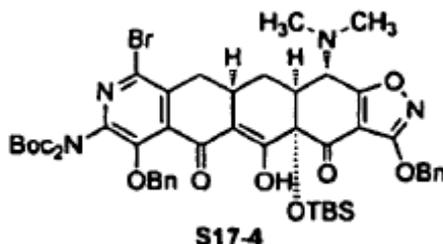
25

Síntesis de S17-2.

Se añadió polvo de cinc (870 mg, 13,3 mmol) en porciones de ~200 mg a una solución del producto intermedio **S17-1** (507 mg, 1,33 mmol) en ácido acético (4 ml) y THF (16 ml) durante ~10 min. Tras 1 h, se filtró el material a través de Celite, y se concentró el filtrado a presión reducida. Se disolvió el material en EtOAc (50 ml) y se lavó con NaHCO₃ (solución acuosa saturada, 2 x 50 ml). Se secaron los orgánicos sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Se calentaron el material en bruto, dicarbonato di-*t*-butílico (762 mg, 3,49 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (14 mg, 0,12 mmol) hasta 70 °C en *N,N*-dimetilformamida (5 ml). Tras calentar durante una noche, se añadió una porción más de dicarbonato di-*t*-butílico (300 mg, 1,37 mmol). Tras 30 min, se enfrió la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (20 ml), y se lavó con agua (3 x 20 ml) y salmuera (20 ml). Se secaron los orgánicos sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Se purificó el material mediante cromatografía en columna (columna Biotage de 10 g, gradiente de EtOAc del 0 a 14 % en hexanos), produciéndose 464 mg (78 %) del producto en forma de un sólido ceroso de color blanco. R_f = 0,37 en EtOAc al 20 %/hexanos. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 7,46-7,29 (m, 5H), 4,85 (s, 2H), 3,89 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 1,34 (s, 18H), EM (ESI) *m/z* 551,42, 553,42 (M + H).

Síntesis de S17-3.

Se añadió monohidrato de hidróxido de litio (300 mg, 7,16 mmol) a una solución de **S17-2** (395 mg, 0,716 mmol) en metanol (5 ml), THF (5 ml) y agua (50 ml). Se calentó la mezcla de reacción hasta 50 °C. Tras calentar durante una noche, se llevó la mezcla de reacción a pH ~2 con HCl 1 N y se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Se secaron los extractos combinados sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Se agitaron el material en bruto, fenol (126 mg, 1,33 mmol), hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (153 mg, 0,998 mmol), diisopropilcarbodiimida (0,156 ml, 0,998 mmol) y diisopropiletilamina (0,347 ml, 2,00 mmol) durante 2 h en *N,N*-dimetilformamida (1 ml) y cloruro de metileno (5 ml). Se añadió una porción más de fenol (126 mg, 1,33 mmol), y se calentó la mezcla de reacción hasta 40 °C. Tras 3 h, se enfrió la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiente, y el se eliminó cloruro de metileno a presión reducida. Se añadieron dicarbonato di-*t*-butílico (725 mg, 3,33 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (8 mg, 0,07 mmol), y se calentó la mezcla de reacción hasta 70 °C. Tras 30 min, se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (50 ml), y se lavó con agua (3 x 30 ml) y salmuera (30 ml). Se secaron los orgánicos sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Se purificó el material mediante cromatografía en columna (columna Biotage de 20 g, gradiente de EtOAc del 0 al 10 % en hexanos), produciéndose 319 mg (78 %) del producto en forma de un aceite espeso e incoloro. R_f = 0,37 en EtOAc al 15 %/hexanos. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,39-7,30 (m, 8H), 6,98 (d, *J* = 7,3 Hz, 2H), 5,00 (s, 2H), 2,49 (s, 3H), 1,40 (s, 18H), EM (ESI) *m/z* 613,49, 615,49 (M + H).

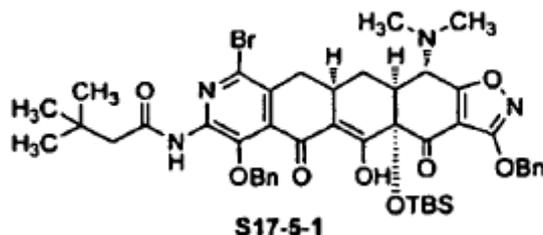
Síntesis del S17-4.

Se añadió diisopropilamida de litio (suspensión al 10 % en peso en hexanos, 0,60 ml, 0,40 mmol) en porciones de ~0,020 ml a una solución a -78 °C del producto intermedio **S17-3** (76,2 mg, 0,124 mmol), TMEDA (0,070 ml, 0,58 mmol) y **S3-1** (35 mg, 0,072 mmol) en THF (2 ml). En este momento, persistió una solución de color rojizo, y se dejó calentar la mezcla de reacción hasta 0 °C. Se inactivó la mezcla de reacción mediante la adición de cloruro de amonio (solución acuosa saturada) y se extrajo con EtOAc (x 2). Se secaron los extractos combinados sobre

Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Se purificó el material en un sistema de autopurificación de Waters dotado de una columna Sunfire Prep C18 OBD [5 μm, 19 x 50 mm; caudal: 20 ml/min; Disolvente A: H₂O con HCO₂H al 0,1 %; Disolvente B: CH₃CN con HCO₂H al 0,1 %; gradiente: 80→100 % de B; recogida de fracciones dirigida por la masa], produciéndose 40 mg (55 %) del producto deseado en forma de un sólido de color amarillo.

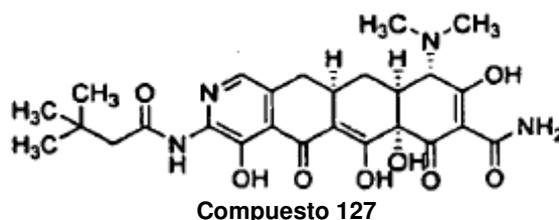
5 RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 15,46 (s, 1H), 7,56-7,24 (m, 10H), 5,36 (s, 2H), 4,93 (dd, *J* = 36,0 Hz, *J* = 9,8 Hz, 2H), 3,90 (d, *J* = 11,0 Hz, 1H), 3,28 (dd, *J* = 16,5 Hz, *J* = 5,48 Hz, 1H), 3,14-3,5 (m, 1H), 2,65-2,42 (m, 9H), 2,17 (d, *J* = 14,6 Hz, 1H), 1,40 (s, 18H), 0,81 (s, 9H), 0,26 (s, 3H), 0,12 (s, 3H), EM (ESI) *m/z* 1001,86; 1003,86 (M + H).

Síntesis de S17-5-1.



10 Se agitó el producto intermedio **S17-4** (84,1 mg, 0,00839 mmol) en HCl 4 M en 1,4 -dioxano (2 ml) y 1,4-dioxano (2 ml) durante una noche. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida. Se disolvió aproximadamente 1/3 del material en piridina (0,25 ml), y se añadió cloruro de *t*-butilacetilo (0,0039 ml, 0,028 mmol). Tras 2 h, se añadió más cloruro de *t*-butilacetilo (2 gotas), y se calentó la mezcla de reacción hasta 40 °C. Tras 30 min, se observó la diacilación completa mediante CL/EM. Se añadieron Na₂CO₃ (solución acuosa 1 M, 1 ml), metanol (1 ml) y THF (1 ml), y se continuó calentando hasta 40 °C. Tras calentar durante una noche, se ajustó el pH a ~7 con HCl acuoso 1 M, y se extrajo esto con EtOAc (x 3). Se secaron los extractos combinados sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Se purificó el material en un sistema de autopurificación de Waters dotado de una columna Sunfire Prep C18 OBD [5 μm, 19 x 50 mm; caudal: 20 ml/min; Disolvente A: H₂O con HCO₂H al 0,1 %; Disolvente B: CH₃CN con HCO₂H al 0,1 %; gradiente: 80→100 % de B; recogida de fracciones dirigida por la masa], produciéndose 7,6 mg (30 %) del producto deseado en forma de un sólido de color amarillo. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 15,47 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,54-7,48 (m, 2H), 7,42-7,32 (m, 8H), 5,36 (s, 2H), 4,94 (dd, *J* = 59,8 Hz, *J* = 11,0 Hz, 2H), 3,88 (d, *J* = 11,0 Hz, 1H), 3,23 (dd, *J* = 16,5 Hz, *J* = 4,88 Hz, 1H), 3,12-3,2 (m, 1H), 2,65-2,42 (m, 9H), 2,36-2,14 (m, 3H), 1,02 (s, 9H), 0,82 (s, 9H), 0,27 (s, 3H), 0,13 (s, 3H), EM (ESI) *m/z* 899,75; 901,74 (M + H).

Compuesto 127



30 Se añadió HF acuoso (0,4 ml, 48 %) a una solución de **S17-5-1** (7,6 mg, 0,0084 mmol) en CH₃CN (0,6 ml) en un vial de plástico. Tras 18 h, se vertió la mezcla de reacción en una solución de K₂HPO₄ (4,8 g) en agua (10 ml). Se extrajo la mezcla con EtOAc (3 x 15 ml). Se secaron los extractos de EtOAc combinados sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Se disolvió el material en metanol (1 ml) y 1,4-dioxano (1 ml), y se añadió paladio sobre carbono (Degussa, 10 % en peso, ~15 mg). Se introdujo una atmósfera de hidrógeno, y se agitó la mezcla de reacción durante 1 h. Se filtró la mezcla de reacción a través de Celite, y se concentró el filtrado a presión reducida. Se purificó el material en un sistema de autopurificación de Waters dotado de una columna 100A de fase inversa de 10 μm Phenomenex Polymerex [10 μm, 30 x 21,20 mm; caudal: 20 ml/min; Disolvente A: HCl 0,05 N en agua; Disolvente B: CH₃CN; gradiente: 0→100 % de B; recogida de fracciones dirigida por la masa]. Se recogieron las fracciones con el PM deseado y se liofilizaron, produciéndose 2,0 mg (42 %, 2 etapas) del producto deseado en forma de un sólido de color amarillo. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD con 1 gota de DCl) δ 7,82 (s, 1H), 4,18 (s, 1H), 3,40-2,95 (m, 9H), 2,65-2,54 (m, 3H), 2,36-2,28 (m, 1H), 1,70-1,59 (m, 1H), 1,12 (s, 9H), EM (ESI) *m/z* 529,54 (M + H).

Ejemplo 19. Ensayos antibacterianos

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

5 Ensayo de concentración inhibidora mínima

10 Se descongelaron cepas bacterianas congeladas y se subcultivaron en caldo Mueller Hinton (MHB) u otros medios apropiados (*Streptococcus* requieren sangre y *Haemophilus* requiere hemina y NAD). Tras la incubación durante una noche, se subcultivaron las cepas en agar Mueller Hinton y se volvieron a incubar durante una noche. Se observaron colonias en busca de la morfología apropiada de las mismas y ausencia de contaminación. Se seleccionaron colonias aisladas para preparar un inóculo de partida equivalente a un patrón de 0,5 de McFarland. Se diluyó el inóculo de partida 1:125 usando MHB para un uso posterior. Los compuestos de ensayo se prepararon mediante dilución en agua estéril a una concentración final de 5,128 mg/ml. Se volvieron a diluir antibióticos (criocongelados, descongelados y usados en las 3 horas posteriores a la descongelación) y los compuestos hasta las concentraciones de trabajo deseadas.

20 Los ensayos se realizaron de la siguiente manera. Se añadieron cincuenta µl de MHB a los pocillos 2-12 de una placa de 96 pocillos. Se añadieron cien µl de antibiótico o compuesto diluidos apropiadamente al pocillo 1. Se retiraron cincuenta µl de antibióticos o compuesto del pocillo 1 y se añadieron al pocillo 2, y se mezcló el contenido del pocillo 2 pipeteando arriba y abajo cinco veces. Se retiraron cincuenta µl de la mezcla del pocillo 2 y se añadieron al pocillo 3, y se mezcló como antes. Se continuó con las diluciones en serie de la misma manera hasta el pocillo 12. Se retiraron cincuenta µl de la mezcla del pocillo 12 de modo que todos contenían 50 µl. Entonces, se añadieron cincuenta µl del inóculo de trabajo a todos los pocillos de ensayo. Se preparó un pocillo de control del crecimiento añadiendo 50 µl del inóculo de trabajo y 50 µl de MHB a un pocillo vacío. A continuación, se incubaron las placas a 37 °C durante una noche, se retiraron de la incubadora y se leyó cada pocillo en un espejo de lectura de placas. Se registró la concentración más baja (CIM) del compuesto de ensayo que inhibía el crecimiento de las bacterias.

30 **Ejemplo:**

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

[abt] = concentración de antibiótico del pocillo; Crecimiento = crecimiento bacteriano (turbidez)
Interpretación: CIM = 2 mg/ml

Protocolo para la determinación de la concentración del inóculo (recuento de viables)

35 Se pipetearon noventa µl de NaCl al 0,9 % estéril en los pocillos 2-6 de una placa de microtitulación de 96 pocillos. Se pipetearon cincuenta µl del inóculo en el pocillo 1. Se retiraron diez µl del pocillo 1 y se añadieron al pocillo 2, tras lo que se mezclaron. Se retiraron diez µl del pocillo dos y se mezclaron con el contenido del pocillo 3, y así sucesivamente creando diluciones en serie hasta el pocillo 6. Se retiraron diez µl de cada pocillo y se aplicaron puntualmente sobre una placa de agar apropiada. Se colocó la placa en una incubadora de CO₂ durante una noche.

40 Se contaron las colonias de las manchas que contenían distintas colonias. El recuento de viables se calculó multiplicando el número de colonias por el factor de dilución.

Mancha del pocillo	1	2	3	4	5	6
Factor de dilución	10 ²	10 ³	10 ⁴	10 ⁵	10 ⁶	10 ⁷

Cepas bacterianas

45 En los ensayos de concentración inhibidora mínima (CIM), se examinaron quince cepas bacterianas, que se enumeran a continuación.

ORGANISMO	DESIGNACIÓN DE LA CEPA	PROPIEDADES CLAVE
<i>Staphylococcus aureus</i>	SA100	ATCC 13709, MSSA, Cepa Smith
<i>Staphylococcus aureus</i>	SA101	ATCC 29213, cepa de control de calidad del CLSI, MSSA

ES 2 440 000 T3

<i>Staphylococcus aureus</i>	SA191	HA-MRSA, resistente a las tetraciclinas, aislado de modelo de infección pulmonar
<i>Staphylococcus aureus</i>	SA161	HA-MRSA, resistente a las tetraciclinas, <i>tet(M)</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> <i>aaaureusaureus</i>	SA 158	Resistente a las tetraciclinas <i>tet(K)</i>
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	SE164	ATCC 12228, cepa de control de calidad del CLSI, resistente a las tetraciclinas
<i>Enterococcus faecalis</i>	EF103	ATCC 29212, tet-I/R, cepa de control
<i>Enterococcus faecalis</i>	EF159	Resistente a las tetraciclinas, <i>tet(M)</i>
<i>Enterococcus faecalis</i>	EF327	Aislado de herida (EE.UU.) <i>tet(M)</i>
<i>Enterococcus faecium</i>	EF404	Aislado de sangre (EE.UU.) <i>tet(M)</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	SP106	ATCC 49619, cepa de control de calidad del CLSI
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	SP160	Resistente a las tetraciclinas, <i>tet(M)</i>
<i>Streptococcus pyogenes</i>	SP312	Aislado clínico de 2009, <i>tet(M)</i>
<i>Streptococcus pyogenes</i>	SP193	<i>S. pyogenes</i> para modelos de eficacia; <i>tetS</i> ; sensible a sulfonamidas
<i>Haemophilus influenzae</i>	HI262	Resistente a las tetraciclinas, resistente a la ampicilina
<i>Moraxella catarrhalis</i>	MC205	ATCC 8176, cepa de control de calidad del CLSI
<i>Escherichia coli</i>	EC107	ATCC 25922, cepa de control de calidad del CLSI
<i>Escherichia coli</i>	EC155	Resistente a las tetraciclinas, <i>tet(A)</i>
<i>Escherichia coli</i>	EC878	MG1655 <i>tolC::kan</i>
<i>Escherichia coli</i>	EC880	<i>lpxA</i>
<i>Escherichia coli</i>	EC882	<i>impA</i>
<i>Escherichia coli</i>	EC200	Uropatógenicas MDR; serotipo O17:K52: H18; UMN 026; trimet/sulfa-R; BAA-1161
<i>Enterobacter cloacae</i>	EC108	ATCC 13047, tipo natural
<i>Enterobacter cloacae</i>	EC603	Aislado de orina (España)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	KP109	ATCC 13883, tipo natural
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	KP153	Resistente a las tetraciclinas, <i>tet(A)</i> , MDR, ESBL ⁺
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	KP457	2009 ESBL ⁺ , CTX-M, OXA
<i>Proteus mirabilis</i>	PM112	ATCC 35659
<i>Proteus mirabilis</i>	PM385	Aislado ESBL ⁺ de orina
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	PA111	ATCC 27853, tipo natural, cepa de control
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	PA169	Tipo natural, precursora de PA170-173
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	PA173	PA170 $\Delta mexX$; MexXY-(carente de bomba de flujo funcional)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	PA555	ATCC BAA-47, cepa PAO1 de tipo natural
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	PA556	Cepa con gen para la bomba de flujo múltiple-Mex desactivado
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	PA689	Aislado de sangre (EE.UU.)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	AB110	ATCC 19606, tipo natural
<i>Acinetobacter baumannii</i>	AB250	Aislado de fibrosis quística, MDR
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	SM256	Aislado de fibrosis quística, MDR

<i>Burkholderia cenocepacia</i>	BC240	Aislado de fibrosis quística, MDR
*MDR, resistente a múltiples fármacos; MRSA, <i>S. aureus</i> resistente a la meticilina; MSSA, <i>S. aureus</i> sensible a la meticilina; HA-MRSA, MRSA hospitalaria; <i>tet(K)</i> , mecanismo principal de eflujo de resistencia a las tetraciclinas de Gram-positivas; <i>tet(M)</i> , mecanismo principal de protección ribosomal de resistencia a las tetraciclinas de gram-positivas; ESBL ⁺ , β-lactamasa de espectro ampliado.		

Resultados

- 5 Los valores de concentración de inhibición mínima (CIM) para los compuestos de la invención y para los Compuestos de referencia 102, 111 y 113 se proporcionan en la Tabla 2.

Tabla 2: Valores de CIM para los compuestos de la invención en comparación con la sanciclina, la minociclina y la tigeciclina. A = inferior o igual a la CIM más baja entre los tres compuestos de control; B = superior a la CIM más baja entre los tres compuestos de control, pero inferior a la CIM máxima entre tres compuestos de control; C = superior a la CIM de los tres compuestos de control.

Comp.	SA101 29213	SA100 13709	SA161 MRSA, tetM	SA158 tetK	EF103 29212	EF159 tetM	SP106 49619	SP160 tetM	EC107 25922	EC155 tetA	AB110 19606	PA111 27853	EC108 13047	KP109 13883	KP153 tetA
100	C	C	C	C	B	C	C	B	C	C	C	C	C	C	C
101	A	A	B	B	B	B	A	B	B	B	A	A	B	B	B
102	B	B	C	C	C	C	B	C	B	C	C	A	B	B	C
103	C	C	B	C	B	B	C	B	B	C	c	C	C	B	C
104	C	B	B	B	B	B	C	B	C	B	C	C	C	C	C
105	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C
106	C	C	C	C	C	B	C	B	C	C	C	C	C	C	C
107	C	C	B	B	B	B	C	C	C	C	C	C	C	C	C
108	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	C	C	B	B	B
109	A	B	C	B	B	C	B	B	B	C	C	A	B	B	C
110	A	A	B	B	B	B	B	B	B	B	A	B	B	B	B
111	C	C	NT	B	B	B	C	B	C	C	C	C	C	C	C
112	B	B	B	B	B	B	C	B	C	C	C	C	C	C	C
113	B	B	C	C	C	C	NT	C	B	C	B	C	B	B	C
114	B	B	B	B	B	B	C	B	B	B	B	B	B	B	B
115	C	B	B	B	B	B	C	B	C	C	C	C	C	C	C
116	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C
117	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C
118	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C
119	C	C	B	B	B	C	C	B	B	C	C	C	C	C	C
120	C	C	C	C	B	C	C	B	B	C	C	C	C	C	C

147	B	A	B	C	B	B	C	A	B	C	c	A	B	B	C
148	C	B	B	B	B	C	C	C	C	C	c	C	C	C	C
149	C	C	C	C	B	B	B	C	C	C	c	C	C	C	C
150	A	A	B	B	B	B	B	B	B	B	B	C	B	B	C
151	B	B	B	B	B	B	B	A	B	B	C	C	B	B	B
152	B	B	C	B	C	C	C	B	B	B	C	B	B	B	C
153	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	C	C	C	C
154	B	B	B	B	B	B	B	C	C	C	C	C	C	C	C
155	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C
156	A	B	B	B	B	B	B	B	B	B	C	C	C	B	B
157	C	B	B	B	B	B	B	C	C	C	C	c	C	C	C
158	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	B	B	C
159	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	B	C	C
160	B	B	C	B	B	B	B	B	B	B	B	C	B	B	C
161	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C
162	B	B	B	B	B	B	B	C	C	C	C	C	C	C	C
163	C	C	C	C	B	B	B	C	C	C	C	c	C	C	C
164	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C
165	C	C	B	C	B	B	B	C	C	C	C	C	C	C	C
San.	0,5	1	NT	4	8	8	8	0,25	8	32	0,25	> 32	8	8	32
Mino.	0,06	0,06	8	0,03	1	16	16	< 0,015	2	8	0,06	16	2	1	8
Tige.	0,06	0,06	0,125	0,06	0,03	0,06	0,06	0,0156	0,0156	0,5	0,25	8	0,25	0,125	1

Ejemplo 20: Estudios *in vitro* de los compuestos 108, 124, 141, 133 y 151 seleccionados

Actividades antibacterianas

- 5 Se evaluaron las actividades antibacterianas de los compuestos 108, 124, 141, 133 y 151 frente a paneles de aislados clínicos de *E. faecalis*, *S. pneumoniae* y *S. aureus* en los protocolos de ensayos antibacterianos descritos anteriormente.
- 10 La CIM₅₀ y CIM₉₀ son las concentraciones inhibidoras mínimas requeridas para inhibir respetuosamente el crecimiento del 50 % de los organismos o del 90 % de una colección de organismos. Se determinaron ambos valores, así como el intervalo de CIM (el valor de CIM más bajo y más alto observado para una colección de organismos), para los aislados enumerados en la Tabla 3.

Resultados

15

Tabla 3

Compuesto	<i>S. pneumoniae</i>			MRSA			<i>E. faecalis</i>		
	19 aislados			30 aislados			24 aislados		
	CIM ₅₀	CIM ₉₀	Intervalo	CIM ₅₀	CIM ₉₀	Intervalo	CIM ₅₀	CIM ₉₀	Intervalo
124	1	4	≤ 0,016-8	0,5	2	0,25-4	4	4	0,008-4
151	0,063	0,25	≤ 0,016-0,25	1	2	0,5-8	0,5	2	0,031-4
133	0,13	0,25	≤ 0,016-0,25	1	2	0,5-8	1	2	0,25-4
141	4	4	0,25-8	4	4	2-4	8	8	1-8
108	0,0312	0,125	≤ 0,016-0,13	0,5	2	0,5-8	0,5	2	0,063-4
tetraciclina	32	>32	0,031->32	0,25	>32	0,25->32	>32	>32	0,5->32
tigeciclina	≤ 0,016	≤ 0,016	≤ 0,016	0,13	0,13	0,063-0,25	0,063	0,13	≤ 0,016-0,13
doxiciclina	4	16	≤ 0,016-16	0,25	8	0,063-8	8	16	0,063-16

Actividad de los compuestos contra *E. coli* que expresan recombinantemente *tet(M)* o *tet(K)*

Los primeros antibióticos de tetraciclina fueron descubiertos hace más de 50 años, y representaron un importante avance en el tratamiento de muchas infecciones bacterianas Gram-positivas y Gram-negativas. Sin embargo, tras su uso generalizado inicial, la alta incidencia de resistencia a las tetraciclinas entre muchas bacterias llevó a que las tetraciclinas fueran relegadas a una terapia de segundo o tercer plano. Los dos mecanismos principales de resistencia a las tetraciclinas adquiridos son la protección ribosomal y el eflujo del fármaco activo. La protección ribosomal está mediada por una de las 14 clases de proteínas que eliminan la tetraciclina y compuestos relacionados de su sitio de unión en la subunidad ribosómica 30S e incluyen proteínas de tipo *tet(M)* y *tet(O)* (véase la dirección de internet faculty.washington.edu/marilynr para consultar la lista completa). Las bombas de eflujo específicas de las tetraciclinas se pueden clasificar en 26 clases e incluyen *tet(K)* y *tet(L)*, encontrados principalmente en las bacterias Gram-positivas, y *tet(A)* y *tet(B)*, encontrados principalmente en las bacterias Gram-negativas.

15 *Construcción de DH10BpBAD-tetM) y DH10B(pBAD-tetK)*

Para determinar si los nuevos tetracíclicos eran igualmente activos en presencia o en ausencia de los mecanismos resistentes a las tetraciclinas Tet(M) y tet(K), se construyeron cepas de *E. coli* recombinantes para expresar cualquier proteína tras la inducción con arabinosa. Se clonaron los genes que codifican *tet(M)* y *tet(K)* por PCR a partir de *S. pneumoniae* (SP160) y *S. aureus* (SA158) resistentes a las tetraciclinas, respectivamente, usando cebadores que permitieron la clonación en los sitios *NcoI* y *XhoI* del vector de expresión inducible por arabinosa, pBAD/Myc-His (Invitrogen, Carlsbad, CA). Se transformaron las construcciones en *E. coli* DH10B para la expresión. Se indujeron previamente las cepas recombinantes en condiciones optimizadas con L-arabinosa antes de su uso como inóculos en los ensayos de CIM estandarizados del CLSI. La preinducción óptima de DH10B (pBAD-tetM), que expresaba *tet(M)*, y DH10B (pBAD-tetK), que expresaba *tet(K)*, fue con 1 % de L-arabinosa en 35 °C y 0,1 % de L-arabinosa a temperatura ambiente, respectivamente. Se incubaron los ensayos de CIM durante una noche a 35 °C.

Resultados

30 Como se muestra a continuación, a diferencia de la tetraciclina y la doxiciclina, de los compuestos analizados, las actividades del compuesto 151, compuesto 108 y compuesto 133 son afectadas mínimamente por la expresión de (*tet*)M y no son afectadas por la expresión de (*tet*)K. Como era de esperar, las actividades de los antibióticos distintos de la tetraciclina (levofloxacina, amikacina y ceftriaxona) no se vieron afectadas por la expresión de los genes *tet*, mientras que las CIM de la tetraciclina y la doxiciclina en presencia de la expresión de *tet(K)* fueron más de 8 y 4 veces superiores, respectivamente, que cuando no se expresó *tet(K)*. Del mismo modo, las CIM de la tetraciclina y la doxiciclina se vieron afectadas cuando se expresó la proteína DE protección ribosomal Tet(M). Por lo tanto, los compuestos 151, 108 y 133 son igualmente activos según lo medido por la actividad de células enteras en presencia de cualquier tipo de mecanismo principal de resistencia a las tetraciclinas.

40 Tabla 4: Potencia de los compuestos en presencia de eflujo de Tet(K)

Compuesto	No inducido	Inducido por TetK	Proporción de TetM
124	8	16	2
151	1	1	1
108	4	2	0,5
133	2	1	0,5
141	>32	32	nd
Tetraciclina	4	>32	>8
Doxiciclina	2	8	4
Levofloxacina	0,0156	0,0156	1
Amikacina	8	8	1
Ceftriaxona	0,125	0,25	2

Tabla 5: Potencia de los compuestos contra la protección ribosomal de Tet(M)

Compuesto	No inducido	Inducido por TetM	Proporción
124	4	16	4
151	0,5	1	2
108	2	2	1
133	0,5	2	4
141	32	32	1
Tetraciclina	4	>32	>8
Doxiciclina	4	32	8
Levofloxacina	0,0156	0,0156	1
Amicacina	4	4	1
Ceftriaxona	0,0625	0,125	2

Ensayo de transcripción/traducción *in vitro*

- 5 Se analizaron soluciones madre de los compuestos preparadas y diluidas en agua desionizada estéril en cuanto a la inhibición de la transcripción/traducción *in vitro* acoplada usando un sistema de extracto S30 de *E. coli* con una lectura de luciferasa de luciérnaga de Promega (Cat N° L1020, Madison, WI). En síntesis, se diluyeron los compuestos en agua y se añadieron a la mezcla de reacción dividida en alícuotas para placas de microtitulación de 96 pocillos con pared trasera (Cat N° 3650, Costar, Corning, NY). Se usó una titulación de tres puntos apropiada para cada compuesto, y las reacciones se realizaron por duplicado. El volumen final de reacción total fue de 20 μ l. Se incubaron las placas a 37 °C durante una hora y luego se colocaron sobre hielo durante 5 minutos para detener la transcripción/traducción. Se añadió sustrato de luciferasa (25 μ l, Promega Cat. N° E1500) a cada pocillo y se detectó la luminiscencia en un instrumento BMG LabTech LUMIstar-OPTIMA. Se promediaron los valores de control de ensayo positivos, de reacciones sin inhibidor, por placa para determinar el porcentaje de inhibición de la producción de luciferasa. Los resultados se representaron gráficamente usando Microsoft Excel y se determinaron los valores de inhibición del cincuenta por ciento (CI₅₀).

Resultados

- 20 Como se muestra en la Tabla 6, los compuestos representativos de esta clase, los compuestos 151, 108 y 133, tienen valores de CI₅₀ por debajo de los μ g/ml (0,7, 0,62, 0,6 μ g/ml, respectivamente) en un sistema de transcripción/traducción *in vitro*, que mantiene un mecanismo de acción contra la traducción.

Tabla 6: Ensayo de transcripción/traducción *in vitro*

Compuesto	CI ₅₀ de TnT
124	> 4,5
151	0,89
108	0,6
133	0,56
141	> 4,5
Tetraciclina	1,7
Doxiciclina	2,63
TIG	0,3
Levofloxacina	
Amicacina	
Ceftriaxona	

Como se muestra en la Tabla 7, los compuestos representativos de esta clase, los compuestos 109, 125, 132, 120, 149, 119 y 151, tienen valores de CI₅₀ por debajo de los µg/ml en un sistema de transcripción/traducción *in vitro*, que mantiene un mecanismo de acción contra la traducción.

5

Tabla 7: Datos de ensayo de transcripción/traducción (TnT)

Compuesto	CI ₅₀ de TnT (µg/ml)
109	0,76
147	1,1
125	0,93
132	0,78
120	0,36
149	0,71
119	0,58
151	0,70
104	5,3
114	2,8
141	3,4
Tetraciclina	2,0
Tigeciclina	0,47

Ejemplo 21: Estudios *in vitro* de los compuestos 109, 123, 144, 151, 108 y 133

Actividades antibacterianas

10

Se estudiaron las actividades antibacterianas de los compuestos 109, 123, 144, 151, 108 y 133 de acuerdo con el ensayo antibacteriano descrito anteriormente. Las actividades antibacterianas de los valores de CIM de los compuestos se determinaron de acuerdo con la metodología del CLSI. Los aislados clínicos recientes se obtuvieron de Eurofins-Medinet. Los antibióticos se obtuvieron de fuentes comerciales convencionales.

15

Resultados

20

Los resultados mostraron que, a diferencia de la tetraciclina, cuya actividad se vio gravemente abrogada por estos mecanismos, la actividad antibacteriana de los compuestos 108, 151 y 133 se mantuvo potente contra las cepas *tet(M)* y *tet(S)* de *E. faecalis* (≤ 4 µg/ml), cepas *tet(M)* de *S. pneumoniae* (≤ 0,25 µg/ml), cepas *tet(M)* de *S. aureus* (≤ 8 µg/ml) y cepas *tet(K)* de *S. aureus* (≤ 1 µg/ml).

Tabla 8: Compuestos representativos y espectro de actividad

Compuesto	<i>E. coli</i>		<i>S. aureus</i>			<i>E. faecalis</i>		<i>S. pneumoniae</i>		<i>E. coli</i>	
	TnT	ATCC 29213	MRSA, <i>tet M</i>	<i>tetK</i>	ATCC 29212	<i>tetM</i>	ATCC 49619	<i>tetM</i>	ATCC 25922	<i>tetA</i>	
	µg/ml	µg/ml	µg/ml	µg/ml	µg/ml	µg/ml	µg/ml	µg/ml	µg/ml	µg/ml	
tetraciclina	1,7	0,25	64	16	8	64	0,063	16	1	>64	
doxiciclina	2,6	0,13	8	2	4	4	0,06	4	1	32	
minociclina	3,1	0,06	8	0,03	1	16	<0,016	2	0,5	8	
109	0,9	0,031	16	2	1	32	0,031	8	0,13	>32	
123	n/d	1	32	32	32	>32	1	32	2	>32	
144	n/d	0,031	8	8	4	32	0,016	8	0,25	>32	
151	0,7	0,25	2	0,13	0,25	2	0,063	0,5	0,5	8	

108	0,62	0,25	2	0,13	0,5	2	0,031	0,25	2	8
133	0,6	1	2	0,5	0,5	2	0,5	1	1	8

Ejemplo 22. Actividades *in vitro* e *in vivo* del Compuesto 109 y 151

Actividad antibacteriana

- 5 Se analizaron el Compuesto 109 y el Compuesto 151 para determinar la actividad antibacteriana de acuerdo con los protocolos descritos anteriormente. Los valores de CIM, CIM₅₀ y CIM₉₀ se determinaron de acuerdo a la metodología del CLSI. Los aislados de *S. pneumoniae* y *H. influenzae* se obtuvieron de Eurofins-Medinet, siendo aislados clínicos recientes. Las cepas de *S. aureus* se obtuvieron de diversas fuentes geográficas.

Tabla 9: CIM ($\mu\text{g}/\text{m}$) contra el panel de exploración de patógenos bacterianos

Comp.	S. aureus ATCC 29213	S. aureus ATCC 13709	S. aureus SA158 (tet)K	S. aureus SA161 (tet)M	S. aureus ATCC 29212	E. faecalis EF159 (tet)M	S. pneumoniae ATCC 49619	S. pneumoniae SP160 (tet)M	E. coli ATCC 25922	E. coli EC155 (tet)A	A. baumannii AB110	P. aeruginosa ATCC 27853	Enterobacteriaceae ATCC 13047	Klebsiella pneumoniae ATCC 13883	Klebsiella pneumoniae KP153 (tet)A
109	0,03	0,13	1	32	1	32	0,03	8	0,13	>32	0,5	8	1	0,5	>32
151	0,25	0,5	0,125	2	0,25	2	0,016	0,125	0,5	8	2	32	2	2	8
Tetraciclina	0,5	1	>32	32	16	>32	0,25	>32	2	>32	1	32	2	4	>32
Doxiciclina	0,5	0,13	2	8	4	8	0,25	8	1	32	2	>32	4	2	32

Tabla 10: Análisis de CIM₅₀ y CIM₉₀ (µg/ml)

Comp.	<i>S. aureus</i> (n = 20)			<i>S. pneumoniae</i> (n = 20)			<i>H. influenzae</i> (n = 12)		
	Intervalo de CIM	CIM ₅₀	CIM ₉₀	Intervalo de CIM	CIM ₅₀	CIM ₉₀	Intervalo de CIM	CIM ₅₀	CIM ₉₀
109	≤ 0,016-1	≤ 0,016	≤ 0,016	≤ 0,016-8	2	4	0,063 -4	0,5	2
151	0,063-0,5	0,13	0,25	≤0,016 - 0,063	≤ 0,016	0,063	0,25 - 2	1	1
Tetraciclina	0,06-32	0,13	0,25	0,13->32	>32	>32	0,25 -16	0,5	16
Doxiciclina	ND	ND	ND	≤ 50,016 - 16	8	8	0,5 - 4	1	4
Oxacilina/ Amoxicilina	0,06-64	8	64	≤ 0,016 -8	8	8	2-32	4	16

Análisis farmacocinético del Compuesto 109 y Compuesto 151

5 Se determinaron las propiedades farmacocinéticas del Compuesto 109 y Compuesto 151 en ratas Sprague-Dawley (n = 5 y 3, respectivamente) tras una sola dosis de 1 mg/kg o IV/10 mg/kg po usando el programa informático de modelización Pharsight® WinNonlin, versión 5.2. La biodisponibilidad oral de la tetraciclina en ratas es del 12,1 %.

10 Resultados:

Para el Compuesto 109, se obtuvieron los siguientes parámetros farmacocinéticos tras la administración IV: ABC: 1087 ng x h/ml, Cl 919 ml/h/kg, Vz 4177 ml/kg y T_{1/2} de 3 h. La biodisponibilidad oral en la rata fue del 13 %.

15 Tabla 11: Farmacocinética del Compuesto 109 y Compuesto 151 en ratas Sprague-Dawley.

Parámetro	151, IV (n = 3)		151, PO (n = 3)		109, IV (n = 5)		109, PO (n = 5)	
	Media	DE	Media	DE	Media	DE	Media	DE
Semivida (h)	4,30	0,10	5,21	0,42	3,14	0,51	4,51	2,59
Tmax (h)	0,22	0,24	0,83	0,29	0,08	0,00	1,40	0,55
Cl _{obs} (ml/h/kg)	202,34	14,07	--	--	918,65	68,61	--	--
Vz _{obs} (ml/kg)	1256,14	102,39	--	--	4176,97	861,89	--	--
ABC _{final} (h•ng/ml)	4872,33	359,13	394,91	92,72	1086,51	86,55	1247,57	206,78
Cmax (ng/ml)	2404,67	1534,79	69,77	4,88	602,80	286,03	192,20	32,22
%F			0,80%				12,74%	

Modelos de infección sistémica en ratones

20 Se analizaron los compuestos para determinar la actividad antibacteriana *in vivo* en un modelo de infección sistémica (septicemia) en ratones. En el modelo, ratones CD-1 hembra (18-20 gramos) recibieron una inyección IP con un inóculo que resultó tener una supervivencia del 0 % en las 24 a 48 horas. Previamente, se estableció la dosis bacteriana que permitió lograr este efecto a través de estudios de virulencia. A la hora de la infección, los ratones recibieron bien 3 mg/ml IV o 30 mg/ml PO. Por lo general, se trataron seis ratones por grupo de dosis. Se evaluó y se registró la supervivencia de los animales durante 48 horas. Se registró el porcentaje de supervivencia a las 48 horas para cada compuesto.

a) Modelo de septicemia de *S. aureus*

30 Se mezcló *S. aureus* ATCC 13709 (Smith) con mucina al 5 %, y se inoculó por inyección intraperitoneal a 2,1 x 10⁶/ratón. Una hora después de la estimulación, los ratones recibieron tratamiento intravenoso con cualquiera de los compuestos 109, compuesto 151, tetraciclina o tigeciclina a concentraciones que variaban de 0,05 a 10 mg/kg. Se

ES 2 440 000 T3

calculó la DP₅₀ en mg/kg como la supervivencia tras 48 horas.

b.) Modelo de septicemia de *E. coli*

- 5 Se mezcló *E. coli* ATCC 25922 con mucina al 5 %, y se inoculó por inyección intraperitoneal a $2,1 \times 10^7$ ufc/ratón. Una hora después de la estimulación, los ratones recibieron tratamiento intravenoso con el compuestos 109, compuesto 151, tetraciclina o tigeciclina a concentraciones que variaban de 30 a 0,3 mg/kg. Se evaluó la supervivencia tras 48 horas y se calcularon los valores de DP₅₀ en mg/kg.

10 Resultados

La DP₅₀ del Compuesto 109 y del compuesto 151 en el modelo de septicemia murino fue < 0,3 y 0,36 mg/kg frente a *S. aureus*, y de 4,3 y 17,0 mg/kg frente a *E. coli*, respectivamente.

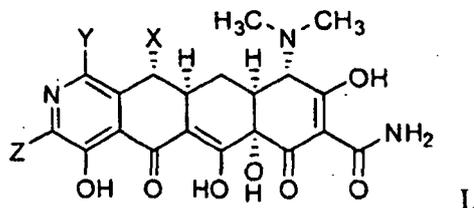
15

Tabla 12

Compuesto	<i>S. aureus</i> ATCC 13709			<i>E. coli</i> ATCC 25922		
	CIM (µg/ml)	DP ₅₀ (mg/kg)	I.C. del 95 %	CIM (µg/ml)	DP ₅₀ (mg/kg)	I.C. del 95 %
109	0,25	< 0,30	--	0,13	4,3	4,1 – 4,6
151	0,5	0,36	0,36 – 0,56	0,25	17,0	4,1 – 30
Tetraciclina	0,5	0,35	0,34 -0,37	1	17,0	7,3 – 26,8
Tigeciclina	0,13	0,35	0,24 – 0,47	0,13	2,1	1,8 – 2,4

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula



5

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

10 X se selecciona de entre hidrógeno, alquilo C₁-C₆, fenilo y alcoxi C₁-C₆, en donde cada alquilo C₁-C₆ y alcoxi C₁-C₆ representado por X está opcionalmente sustituido con halo, alquilo C₁-C₆ no sustituido, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ no sustituido o haloalcoxi C₁-C₆;

Y se selecciona de entre hidrógeno, flúor, cloro, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alquilen (C₀-C₆)-N(R¹)(R²) y fenilo, en donde

15 cada cada alquilo C₁-C₆, alquilen C₀-C₆ y alcoxi C₁-C₆ representado por Y está opcionalmente sustituido con halo, alquilo C₁-C₆ no sustituido, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ no sustituido o haloalcoxi C₁-C₆;

cada R¹ y R² se selecciona independientemente de entre hidrógeno y alquilo C₁-C₆; y

20 Z se selecciona de entre hidrógeno, halo, alquilo C₁-C₆, fenilo, -N(R³)(R⁴), alquilen C₁-C₆-N(R⁵)(R⁶), en donde R³ se selecciona de entre hidrógeno, alquilo C₁-C₆, -(alquilen C₁-C₆)-fenilo, fenilo, (alquilen C₁-C₆)-(cicloalquilo C₃-C₇), -(alquilen C₁-C₆)-O-(alquilo C₁-C₆), -(alquilen C₁-C₆)-N(R⁵)(R⁶), -C(O)-(alquilen C₀-C₆)-N(R⁵)(R⁶), -C(O)-(alquilo C₁-C₆), -C(O)H, -C(O)-fenilo y -S(O)₂-R⁵.

R⁴ se selecciona de entre hidrógeno, alquilo C₁-C₆; o

R³ y R⁴ se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un anillo heterocíclico (de 4-7 miembros) que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de entre S, O o N; y

25 R⁵ se selecciona de entre hidrógeno, alquilo C₁-C₆ y fenilo;

R⁶ se selecciona de entre hidrógeno y alquilo C₁-C₆; o

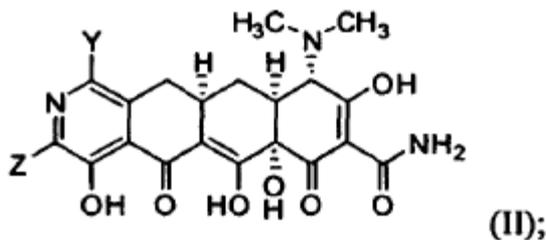
30 R⁵ y R⁶ se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un anillo heterocíclico (de 4-7 miembros) que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de entre S, O o N,

en la que cada alquilo C₁-C₆, alquilen C₁-C₆ o un anillo heterocíclico (de 4-7 miembros) del grupo representado por Z está opcionalmente sustituido con flúor, -OH o -CH₃; y en la que cada fenilo del grupo representado por X, Y, Z, R³ y R⁵ está opcionalmente sustituido con halo, alquilo C₁-C₆ no sustituido, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ no sustituido, haloalcoxi C₁-C₆, ciano o nitro, en la que Y y Z no son simultáneamente hidrógeno.

30

2. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto es de Fórmula II:

35



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

40 3. El compuesto de la reivindicación 1 o 2, en el que Z se selecciona de entre hidrógeno, alquilo C₁-C₆, fenilo y N(R³)(R⁴), en el que el fenilo del grupo representado por Z está opcionalmente sustituido con halo, alquilo C₁-C₆ no sustituido, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ no sustituido, haloalcoxi C₁-C₆, ciano o nitro.

45 4. El compuesto de la reivindicación 1, 2 o 3, en el que Y se selecciona de entre hidrógeno, cloro, flúor, -N(CH₃)(CH₃), -OCH₃, fenilo y alquilo (C₁-C₆), en el que el fenilo del grupo representado por Y está opcionalmente sustituido con halo, alquilo C₁-C₆ no sustituido, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ no sustituido, haloalcoxi C₁-C₆, ciano o nitro.

5. El compuesto de la reivindicación 4, en el que:

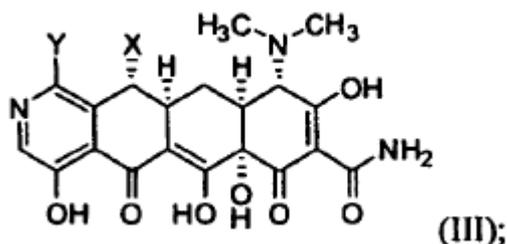
Z se selecciona de entre hidrógeno, $-NH_2$, $-NH(CH_2)_2CH_3$, $-NH(CH_2)_2OCH_3$, $-NHCH_2CF_3$ y $-NHCH_2C(CH_3)_2CH_2N(CH_3)CH_3$.

5

6. El compuesto de la reivindicación 5, en el que:

Y se selecciona de entre hidrógeno, cloro, flúor y $-N(CH_3)(CH_3)$.

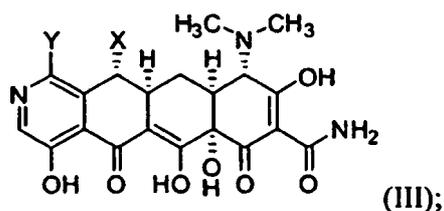
10 7. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto es de Fórmula III:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que Y es flúor, cloro, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , (alquilen C_0-C_6)- $N(R^1)(R^2)$ y fenilo.

15

8. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto es de Fórmula III:



20 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que Y no es hidrógeno.

9. El compuesto de la reivindicación 8, en el que:

Y se selecciona de entre cloro, flúor, $-N(CH_3)(CH_3)$, $-OCH_3$, fenilo y alquilo C_1-C_6 .

25

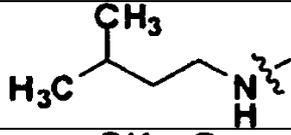
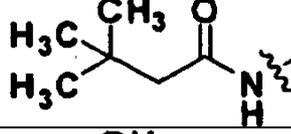
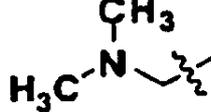
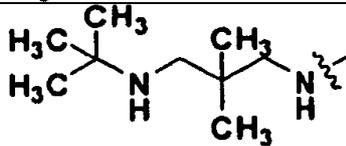
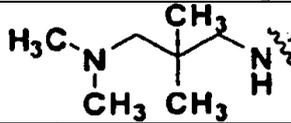
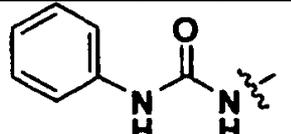
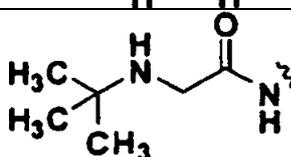
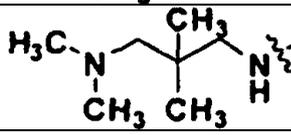
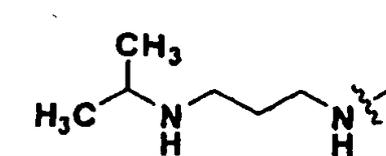
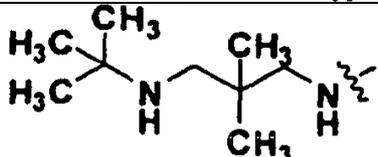
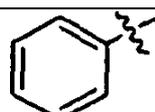
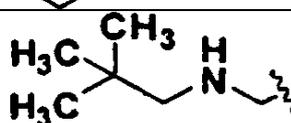
10. El compuesto de la reivindicación 9, en el que:

X es hidrógeno o alquilo C_1-C_6 .

30 11. El compuesto de la reivindicación 1, en el que X, Y y Z son como se definen en la siguiente tabla:

Compuesto Nº	X	Y	Z
100	$H-\text{wavy}$	$F-\text{wavy}$	$H_3C-N(CH_3)-CH_2-C(=O)-NH-\text{wavy}$
101	$H-\text{wavy}$	$Cl-\text{wavy}$	$H_3C-NH-\text{wavy}$
103	$H-\text{wavy}$	$Cl-\text{wavy}$	$H_3C-\text{wavy}$
104	$H-\text{wavy}$	$Cl-\text{wavy}$	$H_3C-CH_2-CH_2-\text{wavy}$

105	$\text{H}-\text{wavy}$	$\text{H}_3\text{C}-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{wavy}$	$\text{H}-\text{wavy}$
106	$\text{H}-\text{wavy}$	$\text{F}-\text{wavy}$	$\text{H}_3\text{C}-\text{N}(\text{wavy})_2$
107	$\text{H}-\text{wavy}$	$\text{Cl}-\text{wavy}$	$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)-\text{NH}-\text{wavy}$
108	$\text{H}-\text{wavy}$	$\text{Cl}-\text{wavy}$	$\text{C}_5\text{H}_9\text{N}-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{NH}-\text{wavy}$
109	$\text{H}-\text{wavy}$	$(\text{H}_3\text{C})_2\text{N}-\text{wavy}$	$\text{H}-\text{wavy}$
110	$\text{H}-\text{wavy}$	$\text{Cl}-\text{wavy}$	$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{wavy}$
112	$\text{H}-\text{wavy}$	$\text{Cl}-\text{wavy}$	$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{wavy}$
114	$\text{H}-\text{wavy}$	$\text{F}-\text{wavy}$	$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{wavy}$
115	$\text{H}-\text{wavy}$	$\text{Cl}-\text{wavy}$	$\text{H}_3\text{C}-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{wavy}$
116	$\text{H}-\text{wavy}$	$\text{H}-\text{wavy}$	$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{wavy}$
117	$\text{H}-\text{wavy}$	$\text{Cl}-\text{wavy}$	$\text{HO}-\text{wavy}$
118	$\text{H}-\text{wavy}$	$(\text{H}_3\text{C})_2\text{N}-\text{wavy}$	$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{wavy}$
119	$\text{H}-\text{wavy}$	$\text{Cl}-\text{wavy}$	$\text{H}_3\text{C}-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{wavy}$
120	$\text{H}-\text{wavy}$	$\text{F}-\text{wavy}$	$\text{H}_3\text{C}-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{wavy}$
121	$\text{H}-\text{wavy}$	$\text{H}_3\text{CO}-\text{wavy}$	$\text{H}-\text{wavy}$
122	$\text{H}-\text{wavy}$	$\text{H}-\text{wavy}$	$\text{HO}-\text{wavy}$
123	$\text{H}-\text{wavy}$	$\text{Cl}-\text{wavy}$	$\text{H}-\text{wavy}$
124	$\text{H}-\text{wavy}$	$\text{Cl}-\text{wavy}$	$\text{F}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{wavy}$

125	$\text{H}-\text{~}$	$\text{F}-\text{~}$	$\text{H}_2\text{N}-\text{~}$
126	$\text{H}-\text{~}$	$\text{Cl}-\text{~}$	
127	$\text{H}-\text{~}$	$\text{H}-\text{~}$	
128	$\text{H}-\text{~}$	$\text{H}-\text{~}$	
129	$\text{H}-\text{~}$	$\text{Cl}-\text{~}$	
130	$\text{H}-\text{~}$	$\text{H}-\text{~}$	
131	$\text{H}-\text{~}$	$\text{Cl}-\text{~}$	
132	$\text{H}-\text{~}$	$\text{Cl}-\text{~}$	
133	$\text{H}-\text{~}$	$\text{F}-\text{~}$	
134	$\text{H}-\text{~}$	$\text{Cl}-\text{~}$	
135	$\text{H}-\text{~}$	$\text{H}-\text{~}$	
136	$\text{H}-\text{~}$	$\text{Cl}-\text{~}$	
137	$\text{H}-\text{~}$	$\text{H}-\text{~}$	
138	$\text{H}-\text{~}$	$\text{F}-\text{~}$	$\text{Br}-\text{~}$

139	$\text{H}-\text{wavy}$	$\text{Cl}-\text{wavy}$	
140	$\text{H}-\text{wavy}$	$\text{Cl}-\text{wavy}$	
141	$\text{H}-\text{wavy}$	$(\text{H}_3\text{C})_2\text{N}-\text{wavy}$	
142	$\text{H}-\text{wavy}$	$(\text{H}_3\text{C})_2\text{N}-\text{wavy}$	
143	$\text{H}-\text{wavy}$	$\text{Cl}-\text{wavy}$	
144	$\text{H}-\text{wavy}$	$\text{F}-\text{wavy}$	$\text{H}-\text{wavy}$
145	$\text{H}-\text{wavy}$	$(\text{H}_3\text{C})_2\text{N}-\text{wavy}$	
146	$\text{H}-\text{wavy}$	$\text{H}-\text{wavy}$	$\text{H}_2\text{N}-\text{wavy}$
147	$\text{H}-\text{wavy}$	$\text{Cl}-\text{wavy}$	$\text{H}_2\text{N}-\text{wavy}$
148	$\text{H}-\text{wavy}$	$\text{Cl}-\text{wavy}$	
149	$\text{H}-\text{wavy}$	$(\text{H}_3\text{C})_2\text{N}-\text{wavy}$	
150	$\text{H}-\text{wavy}$	$\text{Cl}-\text{wavy}$	
151	$\text{H}-\text{wavy}$	$\text{Cl}-\text{wavy}$	
152	$\text{H}-\text{wavy}$	$\text{H}_3\text{C}-\text{wavy}$	$\text{H}-\text{wavy}$
153	$\text{H}-\text{wavy}$	$\text{Cl}-\text{wavy}$	
154	$\text{H}-\text{wavy}$	$\text{Cl}-\text{wavy}$	
155	$\text{H}-\text{wavy}$		$\text{H}-\text{wavy}$

156			
157			
158			
159			
160			
161			
162			
163			
164			
165			

12. El compuesto de la reivindicación 11 seleccionado de entre uno cualquiera de Compuesto 101, 109, 110, 124, 125, 144, 146, 147, 150, 151 y 156, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

5 13. El compuesto de la reivindicación 1, en el que Z es $-NR^3R^4$.

14. Una composición farmacéutica que comprende un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptables y un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-13.

10 15. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-13, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición de la reivindicación 14 para su uso en el tratamiento de una infección en un sujeto.

16. El compuesto o la composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 15, en donde la infección está causada por:

15

- un organismo Gram-positivo,
- un organismo Gram-negativo,
- un organismo seleccionado del grupo que consiste en rickettsias, clamidias y *Mycoplasma pneumonia*,
- un organismo resistente a la tetraciclina,

20

- un organismo resistente a la metilicina o
- un organismo resistente a la vancomicina.