

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 443 720**

51 Int. Cl.:

C07D 207/34 (2006.01)

C07D 403/12 (2006.01)

C07D 403/14 (2006.01)

C07D 409/14 (2006.01)

A61K 31/4025 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.09.2007 E 07823959 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.10.2013 EP 2066627**

54 Título: **Nuevos compuestos de unión al surco menor**

30 Prioridad:

30.09.2006 GB 0619325

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

20.02.2014

73 Titular/es:

**THE UNIVERSITY OF STRATHCLYDE (100.0%)
16 RICHMOND STREET
GLASGOW G1 1XQ, GB**

72 Inventor/es:

**KHALAF, ABEDAWN;
SUCKLING, COLIN y
WAIGH, ROGER**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 443 720 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

Nuevos compuestos de unión al surco menor

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a compuestos sintéticos que tienen afinidad por ácidos nucleicos, y en particular a compuestos que se unen al surco menor del ADN.

10 **Antecedentes**

La referencia o discusión de un documento de publicación anterior en la presente memoria descriptiva no se debería tomar necesariamente como el reconocimiento de que el documento sea parte del estado de la técnica o sea de conocimiento general común.

15 Debido a su papel fundamental en los procesos biológicos moleculares, el ADN representa un objetivo importante para la acción de fármacos. Los compuestos que pueden reconocer secuencias definidas del ADN tienen una gran diversidad de usos potenciales, tales como la modulación de la expresión génica.

20 La superficie exterior de la doble hélice de ADN tiene dos canales, concretamente los surcos mayor y menor. Ambos surcos contienen información química en forma de disposiciones de enlaces de hidrógeno donadores y aceptores, cargas electrostáticas, dipolos, regiones hidrofóbicas, etc.

25 El surco mayor contiene aproximadamente dos veces la información contenida en el surco menor en términos del número de contactos de enlaces de hidrógeno potenciales. Teniendo en cuenta esto, el surco mayor es el sitio de reconocimiento preferente para proteínas celulares tales como proteínas de control, promotores y represores.

30 En cambio, el surco menor normalmente está (con pocas excepciones) relativamente desocupado. La vulnerabilidad del surco menor lo hace un objetivo particularmente útil para compuestos que se unen al ADN. De hecho, quizá por esta razón, el surco menor es el sitio de unión para ciertos antibióticos de origen natural (tales como netropsina y distamicina).

35 Netropsina y distamicina son oligopéptidos basados en monómeros de aminoácidos de pirrol. Ambos compuestos se unen al ADN con constantes de disociación del orden de 10^{-5} M. También muestran preferencia por las regiones del ADN ricas en AT. Aunque poseen actividad biológica intrínseca, la netropsina y la distamicina también tienen muchas limitaciones incluyendo toxicidad, afinidad moderada y selectividad limitada. Por lo tanto, numerosos investigadores han preparado análogos sintéticos de la netropsina y la distamicina, con el objetivo de superar estas desventajas. Muchos de estos compuestos se revisan en Sondhi y col. (Curr. Med. Chem. 4, 313 (1997)), Reddy et al. (Pharmacology & Therapeutics 84, 1 (1999)), Wemmer (Biopolymers 52, 197 (2001)) y Dervan (Bioorg. Med. Chem. 9, 2215 (2001)).

45 Se describen compuestos diseñados para unirse a las regiones del ADN que contienen pares de bases GC, por ejemplo, en: AntiCancer Drug Design 5, 3 (1990); Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89, 7586 (1992); Biochemistry 32, 4237 (1993); Science 266, 647 (1994); Anti-Cancer Drug Design 10, 155 (1995); Bioorg. Med. Chem. 8, 985 (2000); y Mol. Biol. 34, 357 (2000). Se describen otros análogos diversos de netropsina y distamicina en: J. Am. Chem. Soc. 114(15), 5911 (1992); Biochemistry 31, 8349 (1992); Bioconjugate Chem. 5, 475 (1994); Biochem. Biophys. Res. Commun. 222, 764 (1996); J. Med. Chem. 43, 3257 (2000); y Tetrahedron 56, 5225 (2000). Además, se describe el uso de ciertos análogos de netropsina y distamicina como agentes antimicrobianos, antivirales y/o antitumorales en Molecular Pharmacology 54, 280 (1998), Bioorg. Med. Chem. Lett. 6(18), 2169 (1996), J. Med. Chem. 45, 805 (2002), Bioorg. Med. Chem. Lett. 12, 2007 (2002), los documentos de solicitud de Patente Internacional WO 97/28123, WO 98/21202, WO 01/74898 y WO 02/00650, así como en los documentos de Patente de Estados Unidos con números 4.912.199, 5.273.991, 5.637.621, 5.698.674 y 5.753.629. Se describen métodos de síntesis de análogos de netropsina y distamicina en el documento de Patente de Estados Unidos US 6.090.947.

55 Se describe la captación celular de análogos de distamicina en Bioorg. Med. Chem. Lett. 11, 769 (2001).

60 Se describen compuestos adicionales diseñados para unirse al ADN en el documento de Patente de Estados Unidos US 6.143.901, que desvela oligómeros de 6 a 30 grupos heterocíclicos, en los que el grupo de unión de los heterociclos puede ser metilnamino, amido, tioamido, iminidilo o etenileno. Se describe el grupo amido (y sus heteroanálogos) como el grupo de unión preferente. No existe ninguna preferencia determinada en el documento de Patente de Estados Unidos US 6.143.901 con respecto al número o localización de los grupos de unión etenileno, o si tales grupos deberían estar presentes. Además, no existe ninguna sugerencia de que los compuestos que contienen etenileno puedan tener ventaja alguna sobre los compuestos que contienen otros conectores (por ejemplo, amido).

65

Se describen análogos de distamicina en Tet. Lett. 37(43), 7801-7804 (1996), en los que un grupo amida que une dos pirroles de un compuesto de oligopirrol está reemplazado con un conector diceto o alqueniлено. Se describe que los compuestos resultantes tienen una afinidad de unión por el ADN considerablemente inferior en comparación con los compuestos análogos unidos con amido.

Se describen compuestos de unión al surco menor que comprenden un conector de tipo acrilamida entre la posición 2 de un grupo pirrol y un grupo básico terminal en J. Am. Chem. Soc. 122, 1602-1608 (2000), *ibid.* 123, 5158-5159 (2001), *ibid.* 125, 3471-3485 (2003), *ibid.* 126, 3406-3407 (2004), Chem. Eur. J. 8, 4781-4790 (2002), Chem. & Biol. 10, 751-758 (2003) y Bioconjugate Chem. 17, 715-720 (2006).

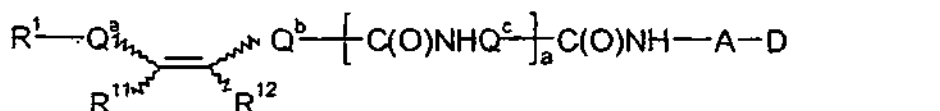
Se describen compuestos de unión al surco menor adicionales que comprenden un conector de tipo acrilamida entre la posición 3 de un grupo pirrol y un grupo aromático terminal en J. Med. Chem. 47, 2133-2156 (2004).

El documento de Patente WO 03/059881, titulado "Compuestos de unión al surco menor del ADN" se publicó el 24 de julio de 2003.

Ninguno de los documentos mencionados anteriormente desvela o sugiere compuestos que tengan afinidad por el ADN, comprendiendo los compuestos oligómeros de grupos cíclicos en los que un resto alqueniлено se conecta directamente a un grupo cíclico en el "amino" terminal del grupo cíclico adyacente y al menos uno de los grupos cíclicos conectado a través del resto alqueniлено es distinto del pirrol (o de un heterociclo de 5 miembros).

Descripción de la invención

Los presentes inventores desvelan compuestos de fórmula I,



en la que
las líneas onduladas indican estereoquímica *cis* o *trans* opcional;
 R^1 representa

H,
 $R^{1a}C(O)-NH-$,
 NO_2 o
 $-N(R^{2a})R^{2b}$;

R^{1a} representa

arilo (estando el último grupo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre OH, halo, ciano, nitro, $N(R^{2a})R^{2b}$, alquilo C_{1-4} y alcoxi C_{1-4}),
carbociclilo tricíclico C_{13-14} aromático o parcialmente aromático (estando el último grupo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre OH, halo, ciano, nitro, $N(R^{2a})R^{2b}$, alquilo C_{1-4} y alcoxi C_{1-4} , y estando el último grupo, si es parcialmente aromático, opcionalmente sustituido en la parte no aromática con uno o dos grupos oxo) o
alquilo C_{1-12} (estando el último grupo opcionalmente sustituido y/o terminado con uno o más sustituyentes seleccionados entre halo y arilo (estando el último grupo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre OH, halo, ciano, nitro, $N(R^{2a})R^{2b}$, alquilo C_{1-4} y alcoxi C_{1-4}));

a representa 1, 2, 3 o 4;

A representa alqueniлено C_{2-6} o $A^1-C(O)N(H)-A^2$, en el que A^2 está unido al grupo D;

A^1 representa alqueniлено C_{1-4} ;

A^2 representa alqueniлено C_{2-5} ;

D representa Het^1 , $-N(R^{3a})R^{3b}$, $-C(=NR^{3c})N(R^{3d})R^{3e}$ o $-N(R^{3f})C(=NR^{3g})N(H)R^{3h}$;

Het^1 representa un grupo heterocíclico de cuatro a doce miembros que contiene al menos un átomo de N y opcionalmente uno o más heteroátomos seleccionados entre N, O y S, estando los grupos heterocíclicos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre =O, OH, halo, ciano, nitro, $N(R^{2a})R^{2b}$, alquilo C_{1-4} y alcoxi C_{1-4} ;

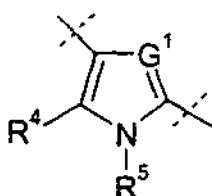
R^{3a} y R^{3b} representan independientemente H, alquilo C_{1-6} o Het^2 ;

R^{3c} a R^{3h} representan independientemente H o alquilo C_{1-6} ;

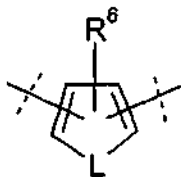
Het^2 representa independientemente un grupo heterocíclico de cuatro a doce miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados entre N, O y S, estando el grupo heterocíclico opcionalmente sustituido con uno o más

sustituyentes seleccionados entre =O, OH, halo, ciano, nitro, $N(R^{2a})R^{2b}$, alquilo C_{1-4} y alcoxi C_{1-4} ; cada Q^a a Q^c representa independientemente, en cada caso cuando se usa en el presente documento,

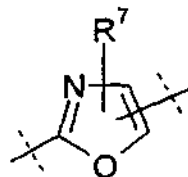
- 5 naftilo (opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre OH, halo, ciano, nitro, $N(R^{2a})R^{2b}$, alquilo C_{1-4} y alcoxi C_{1-4}),
 Het³,
 o un fragmento estructural de fórmula Ia, Ib, Ic, Id, Ie o If,



Ia

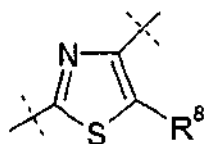


Ib

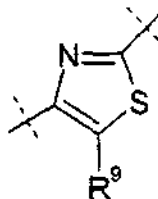


Ic

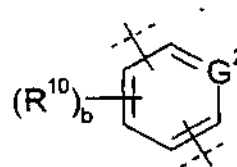
10



Id



Ie



If

en la que

- 15 las líneas discontinuas indican las posiciones de unión de los fragmentos;
 R^4 representa H o alquilo C_{1-6} ;
 R^5 representa alquilo C_{1-12} ;
 R^6 , R^7 , R^8 y R^9 representan independientemente H o alquilo C_{1-12} ;
 R^{10} representa, independientemente en cada caso, OH, halo, ciano, nitro, $N(R^{2a})R^{2b}$, alquilo C_{1-4} , -S-alquilo C_{1-4} y
 20 alcoxi C_{1-4} ;
 b representa 0, 1, 2 o 3;
 G^1 y G^2 representan independientemente CH o N, o G^2 representa alternativamente $C-R^{10}$; L representa O o S;

- 25 Het³ representa un grupo heterocíclico bicíclico de nueve o diez miembros que contiene uno o más heteroátomos
 seleccionados entre N, O y S, estando el grupo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados
 entre =O, halo, ciano, nitro, $N(R^{2a})R^{2b}$, Het^a, alquilo C_{1-4} y OR^a;
 R^a representa H, alquilo C_{1-4} , arilo (estando el último grupo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes
 seleccionados entre OH, halo, ciano, nitro, $N(R^{2a})R^{2b}$, alquilo C_{1-4} y alcoxi C_{1-4}) o Het^b;
 30 Het^a y Het^b representan independientemente grupos heterocíclicos de cuatro a doce miembros que contienen uno o
 más heteroátomos seleccionados entre N, O y S, estando los grupos heterocíclicos opcionalmente sustituidos con
 uno o más sustituyentes seleccionados entre =O, OH, halo, ciano, nitro, $N(R^{2a})R^{2b}$, alquilo C_{1-4} y alcoxi C_{1-4} ;
 R^{11} y R^{12} representan independientemente, en cada caso cuando se usan en el presente documento, H, alquilo C_{1-6}
 o arilo (estando el último grupo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre OH, halo,
 ciano, nitro, $N(R^{2a})R^{2b}$, alquilo C_{1-4} y alcoxi C_{1-4});
 35 R^{2a} y R^{2b} representan independientemente, en cada caso cuando se usan en el presente documento, H o alquilo C_{1-4} ,
 o R^{2a} representa $-C(O)R^{13}$; R^{13} representa H o alquilo C_{1-4} ; y
 a menos que se indique otra cosa, los grupos alquilo, alquileno, alquenileno, cicloalquileno, fenileno y naftileno, así
 como la parte alquilo de los grupos alcoxi, pueden estar sustituidos con uno o más átomos de halo;
 o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo,
 40 con la condición de que el compuesto contiene al menos un grupo Q^a o Q^b que es distinto de un fragmento
 estructural de fórmula Ia en la que G^1 representa CH.

A menos que se especifique otra cosa, los grupos alquilo y los grupos alcoxi, como se definen en el presente documento, pueden ser de cadena lineal o, cuando exista un número suficiente (es decir, un mínimo de tres) de

átomos de carbono, pueden ser de cadena ramificada y/o cíclicos. Además, cuando existe un número suficiente (es decir, un mínimo de cuatro) de átomos de carbono, tales grupos alquilo y alcoxi también pueden ser parcialmente cíclicos/acíclicos. Tales grupos alquilo y alcoxi también pueden estar saturados o, cuando existe un número suficiente (es decir, un mínimo de dos) de átomos de carbono, estar insaturados y/o interrumpidos con uno o más átomos de oxígeno y/o azufre. A menos que se especifique otra cosa, los grupos alquilo y alcoxi también pueden estar sustituidos con uno o más átomos de halo, y especialmente de flúor.

A menos que se especifique otra cosa, los grupos alquilenos, como se definen en el presente documento, pueden ser de cadena lineal o, cuando existe un número suficiente (es decir, un mínimo de dos) de átomos de carbono, pueden ser de cadena ramificada. Tales cadenas de alquilenos también pueden estar saturadas o, cuando existe un número suficiente (es decir, un mínimo de dos) de átomos de carbono, pueden estar insaturadas y/o interrumpidas con uno o más átomos de oxígeno y/o azufre. A menos que se especifique otra cosa, los grupos alquilenos también pueden estar sustituidos con uno o más átomos de halo.

El término "arilo", cuando se usa en el presente documento, incluye grupos arilo C_{6-10} tales como fenilo, naftilo y similares. Cuando están sustituidos, los grupos arilo están sustituidos preferentemente con uno a tres sustituyentes.

Cuando se usa en el presente documento, el término "grupo heterocíclico" incluye grupos heterocíclicos de 4 a 12 miembros (por ejemplo, de 5 a 10 miembros) que contienen uno o más heteroátomos seleccionados entre N, O y S. El término incluye por lo tanto grupos tales que son mono o bicíclicos, y que pueden ser saturados, parcialmente insaturados, aromáticos o, cuando sea apropiado, parcialmente aromáticos. Grupos heterocíclicos preferentes incluyen grupos aromáticos o parcialmente aromáticos tales como pirrolilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo, benzoxazolilo, furanilo, tienilo, piridilo y cumarinilo. Grupos heterocíclicos particularmente preferentes incluyen pirrolilo, imidazolilo, tiazolilo y oxazolilo.

Por "sustituido en la parte heterocíclica", se pretende indicar que cada uno de los grupos alquilo C_{3-5} esenciales ramificados, cíclicos o parcialmente cíclicos es un sustituyente directo en el anillo heterocíclico (tanto si está unido al anillo a través de un heteroátomo como si lo está de otro modo) de cada monómero heterocíclico que porta tal grupo.

El término "carbociclilo tricíclico C_{13-14} aromático o parcialmente aromático", cuando se usa en el presente documento, incluye fluorenilo, antraceno, 9,10-dihidroantraceno, fenantreno, 9,10-dihidrofenantreno y similares.

El término "halo", cuando se usa en el presente documento, incluye flúor, cloro, bromo y yodo.

Los grupos Het (Het¹ a Het³, Het^a y Het^b) que se pueden mencionar incluyen los que contienen de 1 a 4 heteroátomos (seleccionados entre el grupo de oxígeno, nitrógeno y/o azufre) y en los que el número total de átomos en el sistema de anillos está entre cinco y doce. Los grupos Het (Het¹ a Het³, Het^a y Het^b) pueden ser completamente saturados, parcialmente insaturados, completamente aromáticos, parcialmente aromáticos y/o de carácter bicíclico. Grupos heterocíclicos que se pueden mencionar incluyen 1-azabicyclo[2.2.2]octanilo, benzoimidazolilo, benzo[c]isoxazolidinilo, benzoisoxazolilo, benzodioxanilo, benzodioxepanilo, benzodioxolilo, benzofuranilo, benzofurazanilo, benzomorfolinilo, 2,1,3-benzoxadiazolilo, benzoxazolidinilo, benzoxazolilo, benzopirazolilo, benzo[e]pirimidina, 2,1,3-benzotriazolilo, benzotiazolilo, benzotienilo, benzotiofenilo, benzotriazolilo, benzoxazolilo, cromanilo, cromenilo, cinolinilo, cumarinilo, 2,3-dihidrobenzoimidazolilo, 2,3-dihidrobenzo[b]furanilo, 1,3-dihidrobenzo[c]furanilo, 1,3-dihidro-2,1-benzoisoxazolilo, 2,3-dihidropirrol[2,3-b]piridinilo, dioxanilo, furanilo, hexahidropirimidinilo, hidantoinilo, imidazolilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, imidazo[2,3-b]tiazolilo, indolilo, isoquinolinilo, isoxazolidinilo, isoxazolilo, maleimido, morfolinilo, oxadiazolilo, 1,2- o 1,3-oxazinanilo, oxazolilo, ftalazinilo, piperazinilo, piperidinilo, purinilo, piranilo, pirazinilo, pirazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolidinonilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, pirrolo[2,3-b]piridinilo, pirrolo[5,1-b]piridinilo, pirrolo[2,3-c]piridinilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, sulfolanilo, 3-sulfolanilo, 4,5,6,7-tetrahidrobenzimidazolilo, 4,5,6,7-tetrahidrobenzopirazolilo, 5,6,7,8-tetrahidrobenzo[e]pirimidina, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, 3,4,5,6-tetrahidropiridinilo, 1,2,3,4-tetrahidropirimidinilo, 3,4,5,6-tetrahidropirimidinilo, tiadiazolilo, tiazolidinilo, tiazolilo, tienilo, tieno[5,1-c]piridinilo, tiocromanilo, triazolilo, 1,3,4-triazolo[2,3-b]pirimidinilo, xantenilo y similares.

Valores de Het¹ que se pueden mencionar incluyen pirrolidin-1-ilo o, particularmente, morfolin-4-ilo.

Valores de Het³ que se pueden mencionar incluyen isoquinolinilo o, particularmente, quinolinilo (por ejemplo, cuando Q^a representa Het³, entonces los valores de Het³ que se pueden mencionar incluyen quinolin-2-ilo o quinolin-3-ilo, en los que la numeración de la posición de unión se determina con respecto a la posición de la unión a -C(R¹¹)).

Valores de Het^b que se pueden mencionar incluyen benzotriazolilo (por ejemplo, benzotriazol-1-ilo).

Derivados farmacéuticamente aceptables incluyen sales y solvatos. Sales que se pueden mencionar incluyen sales de adición de ácido.

Los compuestos de fórmula I pueden exhibir tautomería. Todas las formas tautoméricas y las mezclas de las mismas se incluyen dentro del ámbito de la invención.

5 Los compuestos de fórmula I también pueden contener uno o más átomos de carbono asimétricos y por lo tanto pueden exhibir isomería óptica y/o diastereoisomería. Los diastereoisómeros se pueden separar usando técnicas convencionales, por ejemplo cromatografía o cristalización fraccionada. Los diversos estereoisómeros se pueden aislar por separación de un racémico u otra mezcla de los compuestos usando técnicas convencionales, por ejemplo, cristalización fraccionada o HPLC. Alternativamente, los isómeros ópticos deseados se pueden preparar por reacción de materiales de partida ópticamente activos apropiados en condiciones que no causarán racemización o epimerización, o por derivatización, por ejemplo, con un ácido homoquiral seguido de separación de los ésteres diastereoméricos por medios convencionales (por ejemplo, HPLC, cromatografía sobre gel de sílice). Todos los estereoisómeros están incluidos dentro del ámbito de la invención.

15 Los compuestos de la invención se pueden proporcionar en una forma que los haga biodisponibles. Cuando se usa en el presente documento, el término "biodisponible" incluye compuestos que, después de su administración, están en una forma en la que pueden interactuar con un sistema biológico, proporcionando de ese modo una respuesta terapéutica medible. El término también se puede entender de modo que incluya compuestos que se proporcionan al ADN en una forma y/o nivel que es suficiente para proporcionar una respuesta deseada medible o terapéutica requerida.

20 La biodisponibilidad de un compuesto se puede predecir mediante numerosos medios conocidos por los expertos en la materia, incluyendo la medición del coeficiente de partición del compuesto entre agua (por ejemplo, a pH entre 5 y 9) y un disolvente orgánico inmiscible en agua (por ejemplo, octanol), pudiéndose usar la medición para predecir el comportamiento del compuesto en cuestión en los tejidos corporales (para una discusión sobre esta cuestión véase J. Med. Chem. 43, 3257-3266 (2000)).

30 La biodisponibilidad se puede conseguir proporcionando compuestos de la invención en una forma (por ejemplo, una formulación farmacéutica) en la que se presentan al ADN en una concentración apropiada para proporcionar una respuesta terapéutica medible. La biodisponibilidad se puede conseguir alternativamente cambiando las propiedades fisicoquímicas de las especies activas, por ejemplo, mejorando la solubilidad en agua mediante el uso de técnicas conocidas por los expertos en la materia (por ejemplo, mediante la introducción de grupos básicos adicionales, tal como se describe en J. Med. Chem. 43, 3257-3266 (2000)).

35 Los compuestos de la invención pueden tener una alta afinidad por al menos una secuencia de ADN. Cuando se usa en el presente documento, el término "alta afinidad por al menos una secuencia de ADN" incluye compuestos que, cuando se unen al surco menor de al menos un oligómero o polímero de ADN, tienen una constante de disociación de menos de 10^{-5} M, preferentemente menos de 10^{-6} M (tal como 10^{-7} M) y particularmente menos de 10^{-8} M. A este respecto, las constantes de disociación se pueden medir en condiciones conocidas por los expertos en la materia, por ejemplo, en agua a temperatura ambiente (por ejemplo, a o aproximadamente a 20 °C) en presencia de un tampón (por ejemplo, un tampón que establezca el pH a 7,5, tal como un borato (por ejemplo, 0,02 M) o tampón Tris/HCl (por ejemplo, 0,01 M) y con una concentración de ADN entre 10 y 30 mM (por ejemplo, 20 mM). Alternativamente, las constantes de disociación se pueden estimar comparando la afinidad de unión de un compuesto a una secuencia de ADN establecida con la afinidad de unión de un compuesto bien conocido (por ejemplo, distamicina) a la misma secuencia.

45 A menos que se especifique otra cosa, el término "ADN" se refiere a ADN de doble cadena. Además, cuando se usa en presente documento, el término "secuencia de ADN" incluye cualquier parte (o la totalidad) de un oligómero o polímero de ADN que comprende tres o más pares de bases.

50 Compuestos de fórmula I que se pueden mencionar incluyen compuestos de fórmula I en los que:

R^{11} y R^{12} representan independientemente, en cada caso cuando se usan en el presente documento, H o alquilo C_{1-6} (por ejemplo, tanto R^{11} como R^{12} representan H).

55 Realizaciones particulares de la invención se refieren a compuestos de fórmula I en los que:

(a) el compuesto de fórmula I contiene al menos un grupo Q^a o Q^b que es distinto de un fragmento estructural de fórmula Ia;

(b) el compuesto de fórmula I contiene al menos un grupo Q^a o Q^b que representa

60 naftilo (opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, nitro, $N(R^{2a})R^{2b}$, alquilo C_{1-3} y alcoxi C_{1-3}),
Het³,
o un fragmento estructural de fórmula Id o, particularmente, If.

65 Otros compuestos particulares que se pueden mencionar incluyen compuestos de fórmula I en los que:

- (i) Q^a representa un fragmento estructural de fórmula Ia o If (por ejemplo, un fragmento estructural de fórmula If), Het^3 o naftilo (estando el último grupo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre OH, halo, ciano, nitro, $N(R^{2a})R^{2b}$, alquilo C_{1-4} y alcoxi C_{1-4} , pero siendo particularmente naftilo sin sustituir);
(ii) Q^b representa Het^3 o, particularmente, un fragmento estructural de fórmula Ia, Id o If.

5

Aún otros compuestos que se pueden mencionar incluyen compuestos de fórmula I en los que:

- (I) cuando Q^a representa un fragmento estructural de fórmula Ia, Q^b representa Het^3 o, particularmente, un fragmento estructural de fórmula Id o If (por ejemplo, un fragmento estructural de fórmula If);
(II) uno de Q^a y Q^b representa un fragmento estructural de fórmula If, y el otro de Q^a y Q^b representa

10

naftilo (opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre OH, halo, ciano, nitro, $N(R^{2a})R^{2b}$, alquilo C_{1-4} y alcoxi C_{1-4}),
 Het^3 ,

15

o un fragmento estructural de fórmula Ia, Ib, Ic, Id, le o If,

o Q^a representa Het^3 y Q^b representa

20

naftilo (opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre OH, halo, ciano, nitro, $N(R^{2a})R^{2b}$, alquilo C_{1-4} y alcoxi C_{1-4}),
 Het^3 o
un fragmento estructural de fórmula Ia, Ib, Ic, Id, le o If;

25

(III) Q^b representa Het^3 , un fragmento estructural de fórmula Id o, particularmente, If.

Los compuestos de la invención son compuestos de fórmula I en los que:

30

R^1 representa NO_2 , $-N(R^{2a})R^{2b}$ o, particularmente, H;
a representa 1, 2 o 3 (por ejemplo, 1 o 2);
A representa alquileo C_{2-6} (por ejemplo, *n*-alquileo C_{2-3});
D representa Het^1 o $-N(R^{3a})R^{3b}$;

35

Het^1 representa un grupo heterocíclico de cinco a siete miembros que contiene al menos un átomo de N y opcionalmente uno o más heteroátomos seleccionados entre N, O y S, estando los grupos heterocíclicos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre alquilo C_{1-4} y alcoxi C_{1-4} (por ejemplo, Het^1 representa un heterociclo de seis miembros que contiene un átomo de N y un átomo de O o de S, formando de ese modo, por ejemplo, un anillo de tiomorfolina o, particularmente, de morfolina);
 R^{3a} y R^{3b} representan alquilo C_{1-4} (por ejemplo, metilo);
 Q^a y Q^b representan independientemente

40

naftilo (opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, nitro, $N(R^{2a})R^{2b}$, alquilo C_{1-3} y alcoxi C_{1-3}) (por ejemplo, naftilo sin sustituir, tal como naft-2-ilo sin sustituir),
 Het^3 ,
o un fragmento estructural de fórmula Ia, Id o If,

45

cada Q^c representa independientemente en cada caso un fragmento estructural de fórmula Ia o Id;

R^4 representa H;

R^5 representa alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo);

R^8 representa H o, particularmente, alquilo C_{1-8} (por ejemplo, alquilo C_{3-7} , tal como isopropilo o, particularmente, 3-metilbut-1-ilo);

50

R^{10} representa, independientemente en cada caso, OH, halo, nitro, $N(R^{2a})R^{2b}$, alquilo C_{1-3} y alcoxi C_{1-3} (por ejemplo, nitro o alcoxi C_{1-2} , tal como metoxi);

b representa 0 o 1, (tal como 0 cuando G^2 representa N o 1 cuando G^2 representa CH o C-R¹⁰);

G^1 representa CH;

G^2 representa CH o N;

55

Het^3 representa un grupo heterocíclico bicíclico de nueve o diez miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados entre N, O y S, estando el grupo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre =O, halo, ciano, nitro, $N(R^{2a})R^{2b}$, Het^a , alquilo C_{1-4} y OR^a , por ejemplo

60

Het^3 representa un grupo heterocíclico bicíclico de diez miembros que contiene un átomo de N y que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos seleccionados entre N, O y S, estando el grupo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halo (por ejemplo, cloro), nitro, $N(R^{2a})R^{2b}$, Het^a , alquilo C_{1-3} y OR^a (por ejemplo, un grupo heterocíclico bicíclico de diez miembros que contiene uno o dos átomos de N, estando el grupo opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados entre halo (por ejemplo, cloro), nitro, alquilo C_{1-2} y OR^a);

65

R^a representa H, alquilo C_{1-4} , arilo (estando el último grupo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre OH, halo, ciano, nitro, $N(R^{2a})R^{2b}$, alquilo C_{1-4} y alcoxi C_{1-4}) o Het^b , por ejemplo
 R^a representa alquilo C_{1-2} o, particularmente, Het^b ;

Het^a y Het^b representan independientemente grupos heterocíclicos de cuatro a doce miembros que contienen uno o más heteroátomos seleccionados entre N, O y S, estando los grupos heterocíclicos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre =O, OH, halo, ciano, nitro, N(R^{2a})R^{2b}, alquilo C₁₋₄ y alcoxi C₁₋₄, por ejemplo

Het^a y Het^b representan independientemente grupos heterocíclicos de diez o, particularmente, nueve miembros que contienen uno o más (por ejemplo, de uno a tres) heteroátomos seleccionados entre N, O y S, estando los grupos heterocíclicos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, nitro, alquilo C₁₋₂ y alcoxi C₁₋₂ (por ejemplo, grupos heterocíclicos bicíclicos de nueve miembros que contienen uno, dos o, particularmente, tres átomos de N, estando los grupos opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes seleccionados entre halo, metilo y metoxi);

R¹¹ y R¹² representan independientemente, en cada caso cuando se usan en el presente documento, H, alquilo C₁₋₆ o arilo (estando el último grupo opcionalmente sustituido con uno o más R¹¹ y R¹² representando ambos H; y R^{2a} y R^{2b} representan independientemente, en cada caso cuando se usan en el presente documento, H o alquilo C₁₋₂.

Realizaciones particulares de la invención se refieren a compuestos de fórmula I en los que:

- (a) Q^a representa Het³ (por ejemplo, quinolinilo, tal como quinolin-2-ilo o quinolin-3-ilo);
- (b) Q^a representa naftilo (opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, nitro, N(R^{2a})R^{2b}, alquilo C₁₋₃ y alcoxi C₁₋₃) (por ejemplo, naftil-2-ilo sin sustituir, tal como naft-2-ilo sin sustituir);
- (c) Q^a representa un fragmento estructural de fórmula If;
- (d) Q^a representa un fragmento estructural de fórmula If en la que G² representa CH (por ejemplo, fenilo opcionalmente sustituido en la posición 3 o 4 con R¹⁰, en el que R¹⁰ es como se ha definido anteriormente en el presente documento (por ejemplo, nitro o, particularmente, metoxi));
- (e) Q^a representa un fragmento estructural de fórmula If en la que G² representa N (por ejemplo, 3- o 4-piridilo);
- (f) Q^a representa un fragmento estructural de fórmula Ia en la que G¹ representa CH y R⁴ y R⁵ son como se han definido anteriormente en el presente documento (por ejemplo, R⁴ representa H y R⁵ representa metilo).

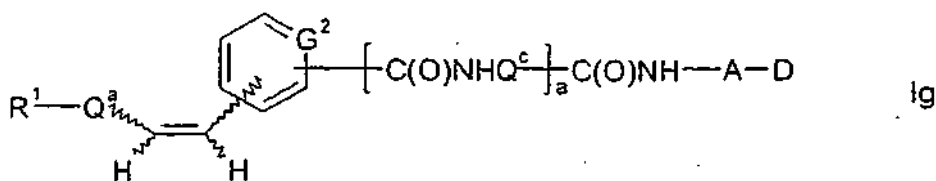
Otras realizaciones particulares de la invención se refieren a compuestos de fórmula I en los que:

- (i) Q^b representa un fragmento estructural de fórmula If (por ejemplo, un fragmento estructural de fórmula If en la que G² representa CH o N y b representa 0, tal como piridinileno (por ejemplo, 2,5-piridinileno, por ejemplo, en el que la posición 2 del anillo de piridinilo está unida al átomo de C que porta el sustituyente R¹²) o fenileno (por ejemplo, 1,4-fenileno));
- (ii) Q^b representa (por ejemplo, cuando Q^a representa Het³ o un fragmento estructural de fórmula If) un fragmento estructural de fórmula Ia (por ejemplo, un fragmento estructural de fórmula Ia en la que G¹ representa CH y R⁴ y R⁵ son como se han definido anteriormente en el presente documento (por ejemplo, R⁴ representa H y R⁵ representa metilo));
- (iii) Q^b representa (por ejemplo, cuando Q^a representa un fragmento estructural de fórmula If o, particularmente, Het³) un fragmento estructural de fórmula Id (por ejemplo, un fragmento estructural de fórmula Id en la que R⁸ representa alquilo C₁₋₈ o, particularmente, H);
- (iv) Q^b representa (por ejemplo, cuando Q^a representa un fragmento estructural de fórmula If) Het³ (por ejemplo, quinolinileno, tal como 2,6-quinolinileno, por ejemplo, en el que la posición 2 del anillo de quinolinilo está unida al átomo de C que porta el sustituyente R¹²).

Realizaciones particulares adicionales de la invención se refieren a compuestos de fórmula I en los que:

- Q^a y Q^b están unidos en *trans* uno respecto al otro;
- R¹¹ y R¹² representan ambos H;
- a representa 2;
- cada Q^c representa independientemente un fragmento estructural de fórmula Ia o Id, como se ha definido anteriormente en el presente documento.

Por lo tanto, realizaciones de la invención que se pueden mencionar incluyen aquellas en las que el compuesto de fórmula I es un compuesto de fórmula Ig



en la que

las líneas onduladas indican estereoquímica *cis* o *trans* opcional;

R^1 representa NO_2 , $-\text{N}(\text{R}^{2a})\text{R}^{2b}$ o, particularmente, H;

a representa 1 o, particularmente, 2;

Q^a representa naftilo (opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, nitro,

5 $\text{N}(\text{R}^{2a})\text{R}^{2b}$, alquilo C_{1-3} y alcoxi C_{1-3}) o, particularmente, Het^3 (por ejemplo, quinolinilo, tal como quinolin-2-ilo o quinolin-3-ilo) o un fragmento estructural de fórmula If;

G^2 representa CH o N; y

R^{2a} , R^{2b} , Het^3 , Q^c , A y D son como se han definido anteriormente en el presente documento.

10 Otras realizaciones adicionales de la invención que se pueden mencionar incluyen aquellas en las que, en el compuesto de fórmula Ig:

R^1 representa H;

15 a representa 2;

Q^3 y el anillo de 6 miembros que contiene G^2 están unidos en *trans* uno respecto al otro;

Q^3 representa

Het^3 (por ejemplo, quinolinilo, tal como quinolin-2-ilo o quinolin-3-ilo) o

20 un fragmento estructural de fórmula If (por ejemplo, fenilo opcionalmente sustituido en la posición 3 o 4 con R^{10} , en el que R^{10} es como se ha definido anteriormente en el presente documento (por ejemplo, nitro o, particularmente, metoxi));

G^2 representa CH (por ejemplo, cuando Q^a representa Het^3) o N (por ejemplo, cuando Q^a representa un fragmento estructural de fórmula It);

25 cada Q^c representa un fragmento estructural de fórmula Ia;

G^1 representa CH;

R^4 representa H;

R^5 representa alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo);

30 A representa *n*-alquileo C_3 o, particularmente, *n*-alquileo C_2 ;

D representa $-\text{N}(\text{R}^{3a})\text{R}^{3b}$ o, particularmente, Het^1 ;

Het^1 representa un heterociclo de seis miembros que contiene un átomo de N y un átomo de O o de S, formando de ese modo, por ejemplo, un anillo de tiomorfolina o, particularmente, de morfolina;

R^{3a} y R^{3b} representan alquilo C_{1-4} (por ejemplo, metilo).

35 Realizaciones particulares de la invención que se pueden mencionar incluyen los compuestos de los Ejemplos que se desvelan posteriormente en el presente documento.

40 Compuestos alternativos que se desvelan se refieren a compuestos de fórmula I como se ha definido anteriormente en el presente documento, pero en los que:

a representa 0, 1, 2, 3 o 4; o

a representa 0.

45 Compuestos preferentes de fórmula I incluyen los que se unen al surco menor del ADN.

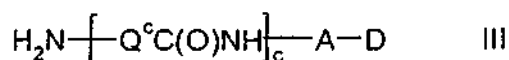
La afinidad al ADN se puede medir mediante técnicas conocidas por los expertos en materia, tales como electroforesis capilar. Además, la afinidad a ciertas secciones del ADN se puede determinar mediante técnicas conocidas por los expertos en la materia, tales como huella de ADN.

50 Preparación

Los compuestos de la invención se pueden preparar usando técnicas (por ejemplo, síntesis de péptidos) conocidas por los expertos en la materia, usando materiales de partida que están disponibles en el mercado, se conocen en la bibliografía, o se pueden obtener por analogía con los procesos que se describen posteriormente en el presente documento, o mediante procedimientos sintéticos convencionales, de acuerdo con técnicas convencionales usando condiciones de reacción y reactivos apropiados.

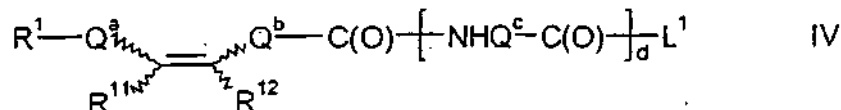
60 De acuerdo con la invención, también se proporciona un proceso para la preparación de compuestos de la invención que comprende:

(a) reacción de un compuesto de fórmula III,



en la que Q^c, D y A son como se han definido anteriormente en el presente documento y c es como se define a continuación, con un compuesto de fórmula IV,

5



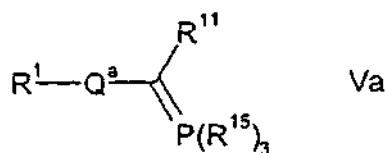
en la que L¹ representa un grupo saliente (tal como OH, halo (por ejemplo, Cl o Br) o -OC(O)R¹⁴, en el que R¹⁴ representa alquilo C₁₋₆, alquenilo C₁₋₆, cicloalquilo C₅₋₆ o arilo (estando el último grupo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, ciano, nitro, alquilo C₁₋₄ y alcoxi C₁₋₄)), c y d son ambos números enteros de 0 a 3, en la que la suma de c y d es de 1 a 3 y R¹, R¹¹, R¹², Q^a a Q^c y arilo son como se han definido anteriormente en el presente documento, por ejemplo en condiciones conocidas por los expertos en la materia (tales como: (i) cuando L¹ representa OH, en presencia de un agente de acoplamiento (por ejemplo, cloruro de oxalilo en DMF, EDC, DCC, HBTU, HATU, PyBOP o TBTU), una base apropiada (por ejemplo, piridina, DMAP, TEA, 2,4,6-colidina o DIPEA) y un disolvente orgánico adecuado (por ejemplo, DCM, MeCN, EtOAc o DMF); o (ii) cuando L¹ representa halo o OC(O)R¹⁴, en presencia de una base apropiada (por ejemplo, piridina, DMAP, TEA, 2,4,6-colidina o DIPEA) y un disolvente orgánico adecuado (por ejemplo, DCM, MeCN, EtOAc o DMF));

10

15

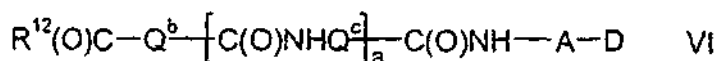
20

(b) reacción de un compuesto de fórmula Va,



en la que R¹⁵ representa arilo (estando el último grupo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, ciano, nitro, alquilo C₁₋₄ y alcoxi C₁₋₄) o alquilo C₁₋₆), y R¹, R¹¹, Q^a y arilo son como se han definido anteriormente en el presente documento con un compuesto de fórmula VI

25

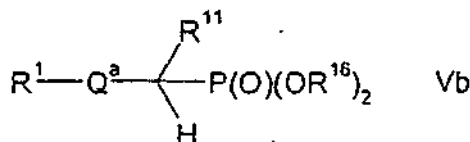


30

en la que A, a, D, R¹², Q^b, y Q^c son como se han definido anteriormente en el presente documento, por ejemplo en condiciones conocidas por los expertos en la materia (tales como en presencia de un disolvente orgánico adecuado (por ejemplo, éter dietílico, THF, tolueno));

35

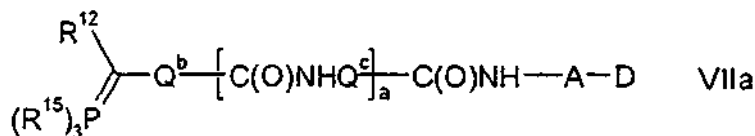
(c) reacción de un compuesto de fórmula Vb,



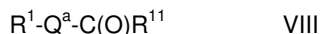
en la que R¹⁶ representa alquilo C₁₋₆, y R¹, R¹¹, Q^a y arilo son como se han definido anteriormente en el presente documento con una base adecuada (por ejemplo, hidruro sódico), por ejemplo en condiciones conocidas por los expertos en la materia (tales como en presencia de un disolvente adecuado (por ejemplo, éter dietílico, THF, tolueno)), seguido de reacción con un compuesto de fórmula VI, como se ha definido anteriormente en el presente documento, por ejemplo en condiciones conocidas por los expertos en la materia (tal como en presencia de un disolvente adecuado (por ejemplo, éter dietílico, THF, tolueno));

40

(d) reacción de un compuesto de fórmula VIIa,



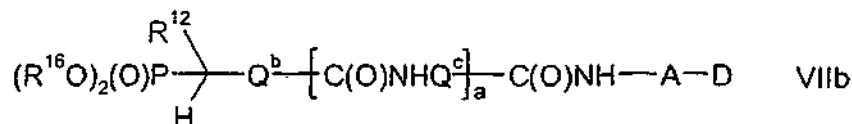
5 en la que R^{12} , R^{15} , Q^b , Q^c , a, A y D son como se han definido anteriormente en el presente documento, con un compuesto de fórmula VIII,



10 en la que R^1 , R^{11} y Q^a son como se han definido anteriormente en el presente documento, por ejemplo en condiciones conocidas por los expertos en la materia (tales como las que se han descrito con respecto al proceso (b) anterior); o

(e) reacción de un compuesto de fórmula VIIb,

15

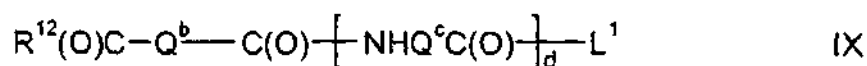


20 en la que R^{12} , R^{16} , Q^b , Q^c , a, A y D son como se han definido anteriormente en el presente documento, con una base adecuada (por ejemplo, hidruro sódico), por ejemplo en condiciones conocidas por los expertos en la materia (tales como las que se han descrito en el proceso (c) anterior)), seguido de reacción con un compuesto de fórmula VIII como se ha definido anteriormente en el presente documento, por ejemplo en condiciones conocidas por los expertos en la materia (tales como las que se han descrito en el proceso (c) anterior)).

25 En un método alternativo para la preparación de compuestos de fórmula I de acuerdo con el proceso (a) anterior, el número entero c del compuesto de fórmula III anterior y el número entero d del compuesto de fórmula IV anterior son ambos enteros de 0 a 4, en el que la suma de c y d es de 0 a 4.

Los compuestos de fórmula IV se pueden preparar mediante:

30 (i) reacción de un compuesto de fórmula Va como se ha definido anteriormente en el presente documento con un compuesto correspondiente de fórmula IX,

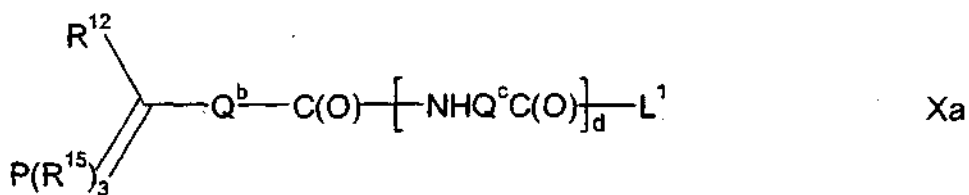


35 o un derivado protegido del mismo, en la que L^1 , Q^b , Q^c , d y R^{12} son como se han definido anteriormente en el presente documento, por ejemplo en condiciones conocidas por los expertos en la materia (tales como las que se han descrito con respecto al proceso (b) anterior), seguido (si fuera necesario) por la conversión de un grupo L^1 en otro (por ejemplo, OH a halo, etc.);

40 (ii) reacción de un compuesto de fórmula Vb, como se ha definido anteriormente en el presente documento, con una base adecuada (por ejemplo, hidruro sódico), por ejemplo en condiciones conocidas por los expertos en la materia (tales como las que se han descrito con respecto al proceso (c) anterior), seguido de reacción con un compuesto de fórmula IX como se ha definido anteriormente en el presente documento (por ejemplo en condiciones conocidas por los expertos en la materia, tales como las que se han descrito con respecto al proceso (c) anterior);

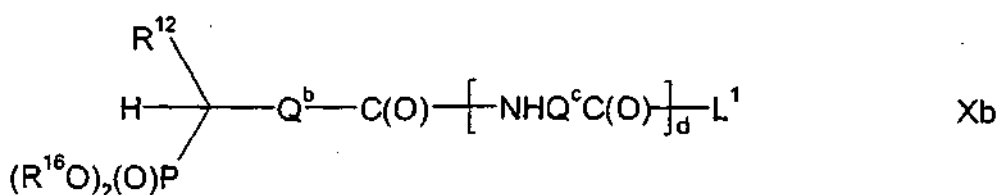
45

(iii) reacción de un compuesto de fórmula Xa,



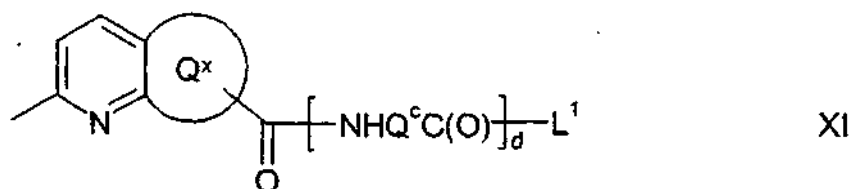
5 o un derivado protegido del mismo, en la que L^1 , R^{12} , R^{15} , Q^b , Q^c y d son como se han definido anteriormente en el presente documento, con un compuesto de fórmula VIII como se ha definido anteriormente en el presente documento, por ejemplo en condiciones conocidas por los expertos en la materia (tales como las que se han descrito con respecto al proceso (b) anterior); o

(iv) reacción de un compuesto de fórmula Xb,

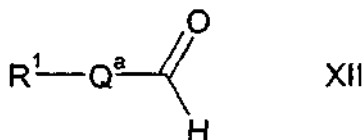


10 o un derivado protegido del mismo, en la que L^1 , R^{12} , R^{16} , Q^b , Q^c y d son como se han definido anteriormente en el presente documento, con una base adecuada (por ejemplo, hidruro sódico), por ejemplo en condiciones conocidas por los expertos en la materia (tales como en presencia de un disolvente adecuado (tales como las que se han descrito con respecto al proceso (c) anterior)), seguido de reacción con un compuesto de fórmula VIII como se ha definido anteriormente en el presente documento, por ejemplo en condiciones conocidas por los expertos en la materia (tales como las que se han descrito en el proceso (c) anterior).

20 Los compuestos de fórmula IV en la que Q^b representa quinolina (Het^3) o piridina (un fragmento estructural de fórmula If), unida a $C(R^{12})$ a través de la posición 2 del sistema de anillos, y R^{11} y R^{12} representan ambos H, se puede preparar por reacción de un compuesto de fórmula XI,



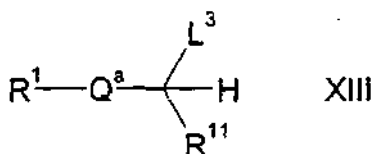
25 o un derivado protegido del mismo, en la que Q^x representa un anillo de benceno condensado opcional y L^1 , Q^c , d y arilo son como se han definido anteriormente en el presente documento, con un compuesto de fórmula XII



30 en la que R^1 y Q^a son como se han definido anteriormente en el presente documento, por ejemplo en condiciones conocidas por los expertos en la materia (por ejemplo las condiciones que se describen en el documento de Patente de Estados Unidos US 4.009.174, tales como en presencia de anhídrido acético y un catalizador adecuado (por ejemplo, cloruro de cinc) y, ocasionalmente, en presencia de un disolvente adecuado (por ejemplo, un hidrocarburo aromático tal como xileno)).

35

Los compuestos de fórmula Va se pueden preparar por reacción de un compuesto de fórmula XIII,



- 5 en la que L^3 es halo (por ejemplo, Br, Cl) y Q^a , R^1 y R^{11} son como se han definido anteriormente en el presente documento, con un compuesto de fórmula XIV,



- 10 en la que R^{15} es como se ha definido anteriormente en el presente documento, por ejemplo en condiciones conocidas por los expertos en la materia (tales como en presencia de un disolvente adecuado (por ejemplo, éter dietílico, THF, tolueno) y una base adecuada (por ejemplo, metóxido sódico, *n*-butillitio, hidruro sódico)), en la que el compuesto resultante de fórmula Va se puede usar sin aislamiento (por ejemplo, en una preparación "en un solo paso" de un compuesto de fórmula I a partir de un compuesto de fórmula XIII) o, alternativamente, aislarse antes que su uso.

Los compuestos de fórmula Vb se pueden preparar por reacción de un compuesto de fórmula XIII, como se ha definido anteriormente en el presente documento, con un compuesto de fórmula XV,

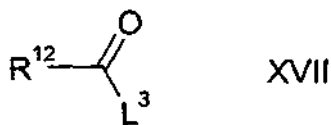


en la que R^{16} es como se ha definido anteriormente en el presente documento, por ejemplo en condiciones conocidas por los expertos en la materia (tales como en presencia de un disolvente adecuado (por ejemplo, éter dietílico, THF, tolueno)).

- 25 Los compuestos de fórmula VI se pueden preparar por reacción de un compuesto de fórmula XVI,

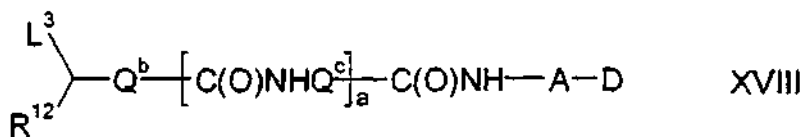


- 30 en la que Q^b , Q^c , a, A y D son como se han definido anteriormente en el presente documento, con un compuesto de fórmula XVII,



- 35 en la que L^3 y R^{12} son como se han definido anteriormente en el presente documento, por ejemplo en condiciones conocidas por los expertos en la materia (tales como en presencia de un catalizador adecuado (por ejemplo, FeCl_3 o AlCl_3) y un disolvente adecuado (por ejemplo, nitrobenzeno, diclorometano)).

- 40 Los compuestos de fórmula VIIa se pueden preparar por reacción de un compuesto de fórmula XVIII,

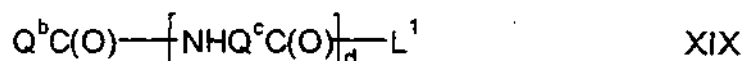


- 45 en la que L^3 , Q^b , Q^c , A, D, a y R^{12} son como se han definido anteriormente en el presente documento, con un compuesto de fórmula XIV, como se ha definido anteriormente en el presente documento, por ejemplo en condiciones conocidas por los expertos en la materia (tales como en presencia de un disolvente adecuado (por ejemplo, éter dietílico, THF, tolueno) y una base adecuada (por ejemplo, metóxido sódico, *n*-butillitio, hidruro sódico)), en la que el compuesto resultante de fórmula VIIa se puede usar sin aislamiento (por ejemplo, en una

preparación "en un solo paso" de un compuesto de fórmula I a partir de un compuesto de fórmula XVIII) o, alternativamente, aislarse antes de su uso.

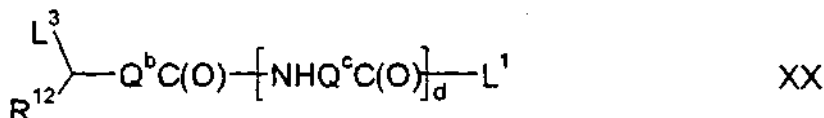
5 Los compuestos de fórmula VIII se pueden preparar por reacción de un compuesto de fórmula XVIII, como se ha definido anteriormente en el presente documento, con un compuesto de XV, como se ha definido anteriormente en el presente documento, por ejemplo en condiciones conocidas por los expertos en la materia (tales como en presencia de un disolvente adecuado (por ejemplo, éter dietílico, THF, tolueno)).

10 Los compuestos de fórmula IX se pueden preparar por reacción de un compuesto de fórmula XIX,



15 o un derivado protegido del mismo, en la que Q^b , Q^c , d y L^1 son como se han definido anteriormente en el presente documento, con un compuesto de fórmula XVII, como se ha definido anteriormente en el presente documento, por ejemplo en condiciones conocidas por los expertos en la materia (tales como las que se han descrito anteriormente con respecto a la síntesis de los compuestos de fórmula VI).

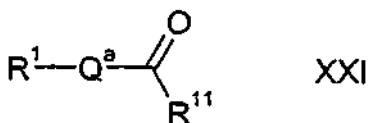
Los compuestos de fórmula Xa se pueden preparar por reacción de un compuesto de fórmula XX,



20 o un derivado protegido del mismo, en la que Q^b , Q^c , L^1 , L^3 , d y R^{12} son como se han definido anteriormente en el presente documento, con un compuesto de fórmula XIV, como se ha definido anteriormente en el presente documento, por ejemplo en condiciones conocidas por los expertos en la materia (tales como en presencia de un disolvente adecuado (por ejemplo, éter dietílico, THF, tolueno) y una base adecuada (por ejemplo, metóxido sódico, *n*-butillitio, hidruro sódico)), en la que el compuesto resultante de fórmula Xa se puede usar sin aislamiento (por ejemplo, en una preparación "en un solo paso" de un compuesto de fórmula IV a partir de un compuesto de fórmula XX) o, alternativamente, aislarse antes de su uso.

30 Los compuestos de fórmula Xb se pueden preparar por reacción de un compuesto de fórmula XX, como se ha definido anteriormente en el presente documento, con un compuesto de fórmula XV, como se ha definido anteriormente en el presente documento, por ejemplo en condiciones conocidas por los expertos en la materia (tales como en presencia de un disolvente adecuado (por ejemplo, éter dietílico, THF, tolueno)).

35 Los compuestos de fórmula XIII se pueden preparar por reacción de un compuesto de fórmula XXI,



40 en la que R^1 , Q^a y R^{11} son como se han definido anteriormente en el presente documento, con un agente reductor (por ejemplo, $LiAlH_4$, $NaBH_4$), por ejemplo en condiciones conocidas por los expertos en la materia (tales como en presencia de un disolvente adecuado (por ejemplo, éter dietílico, THF, tolueno)), seguido de reacción del alcohol intermedio resultante con un reactivo adecuado para efectuar el desplazamiento de $-OH$ con un átomo de halógeno (por ejemplo, cloruro de tionilo o yoduro sódico combinado con un catalizador adecuado (por ejemplo, $ZrCl_4$)), por ejemplo en condiciones conocidas por los expertos en la materia (tales como en presencia de un disolvente adecuado (por ejemplo, éter dietílico, THF o acetonitrilo)).

50 Los compuestos de fórmula XVIII se pueden preparar por reacción de un compuesto de fórmula VI como se ha definido anteriormente en el presente documento, con un agente reductor (por ejemplo, $LiAlH_4$, $NaBH_4$), por ejemplo en condiciones conocidas por los expertos en la materia (tal como en presencia de un disolvente adecuado (por ejemplo, éter dietílico, THF, tolueno)), seguido de reacción del alcohol intermedio resultante con un agente adecuado para efectuar el desplazamiento de $-OH$ con un átomo de halógeno (por ejemplo, como se ha descrito anteriormente).

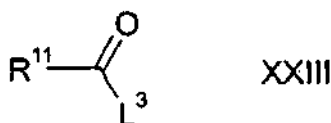
Los compuestos de fórmula XX se pueden preparar por reacción de un compuesto correspondiente de fórmula IX,

como se ha definido anteriormente en el presente documento (o un derivado protegido del mismo), con un agente reductor (por ejemplo, LiAlH_4 , NaBH_4), por ejemplo en condiciones conocidas por los expertos en la materia (tales como en presencia de un disolvente adecuado (por ejemplo, éter dietílico, THF, tolueno)), seguido de reacción del alcohol intermedio resultante con un reactivo adecuado para efectuar el desplazamiento de $-\text{OH}$ con un átomo de halógeno (por ejemplo, como se ha descrito anteriormente).

Los compuestos de fórmula XXI se pueden preparar por reacción de un compuesto de fórmula XXII,



en la que R^1 y Q^a son como se han definido anteriormente en el presente documento, con un compuesto de fórmula XXIII,



en la que L^3 y R^{11} son como se han definido anteriormente en el presente documento, por ejemplo en condiciones conocidas por los expertos en la materia (tales como en presencia de un catalizador adecuado (por ejemplo, FeCl_3 o MCl_3) y un disolvente adecuado (por ejemplo, nitrobenzono, diclorometano) .

Los compuestos de fórmulas III, VIII, XI, XII, XIV a XVII, XIX, XKII, XXIII, y los derivados de los mismos, están disponibles en el mercado, se conocen en la bibliografía, o se pueden obtener por analogía con los procesos que se describen en el presente documento o en el documento de Patente WO 2003/059881, o mediante procedimientos sintéticos convencionales, de acuerdo con técnicas convencionales, a partir de materiales de partida fácilmente disponibles usando condiciones de reacción y reactivos apropiados.

Los sustituyentes en el grupo o grupos arilo (por ejemplo, fenilo), y en el grupo o grupos heterocíclicos, en los compuestos que se definen en el presente documento se pueden convertir en otros sustituyentes reivindicados usando técnicas bien conocidas por los expertos en la materia. Por ejemplo, hidroxilo se puede convertir en alcoxi, fenilo se puede halogenar para obtener halofenilo, nitro se puede reducir para obtener amino, halo puede ser desplazado por ciano, etc.

Los expertos en la materia también entenderán que diversas interconversiones y transformaciones estándares de sustituyentes o grupos funcionales en ciertos compuestos de fórmula I proporcionan otros compuestos de fórmula I. Por ejemplo cloro puede ser desplazado por alcoxi, ariloxi o heteroariloxi, carbonilo se puede reducir a hidroxilo o metileno e hidroxilo se puede convertir en halo.

Los compuestos de la invención se pueden aislar a partir de sus mezclas de reacción usando técnicas convencionales.

Los expertos en la materia entenderán que, en los procesos que se han descrito anteriormente, los grupos funcionales de los compuestos intermedios se pueden proteger, o puede ser necesario que se protejan, mediante grupos protectores.

Grupos funcionales que es deseable proteger incluyen hidroxilo, amino y ácido carboxílico. Grupos protectores adecuados para hidroxilo incluyen grupos trialkilsililo y dialkylalkilsililo (por ejemplo, *tert*-butildimetilsililo, *tert*-butildifenilsililo o trimetilsililo), y grupos tetrahidropirano y alquilcarbonilo (por ejemplo, grupos metil y etilcarbonilo). Grupos protectores adecuados para amino incluyen bencilo, *tert*-butiloxycarbonilo, 9-fluorenilmetoxycarbonilo o benciloxycarbonilo. Grupos protectores adecuados para ácido carboxílico incluyen ésteres de alquilo C_{1-6} o bencilo.

La protección y la desprotección de grupos funcionales puede tener lugar antes o después de cualquier etapa de reacción que se ha descrito anteriormente en el presente documento.

Los grupos protectores se pueden retirar de acuerdo con técnicas que son bien conocidas por los expertos en la materia y como se describe posteriormente en el presente documento.

El uso de grupos protectores se describe completamente en "Protective Groups in Organic Chemistry", editado por J.W.F. McOmie, Plenum Press (1973), y en "Protective Groups in Organic Synthesis", 3ª edición, T.W. Greene & P.G.M. Wutz, Wiley-Interscience (1999).

Los expertos en la materia entenderán que, para obtener los compuestos de la presente invención de una forma alternativa y, en algunas ocasiones, más conveniente, las etapas de proceso individuales que se mencionan en el

presente documento se pueden llevar a cabo en un orden diferente, y/o las reacciones individuales se pueden llevar a cabo en una fase diferente de la ruta global (es decir, se pueden añadir sustituyentes a y/o se pueden llevar a cabo transformaciones químicas con, productos intermedios diferentes a los que se han asociado anteriormente en el presente documento con una reacción particular). Esto dependerá de factores, entre otros, tales como la naturaleza de los demás grupos funcionales presentes en un sustrato particular, la disponibilidad de productos intermedios clave y la estrategia (si la hubiera) a adoptar con el grupo protector. Evidentemente, el tipo de química involucrada tendrá influencia en la selección de reactivos que se usan en dichas etapas sintéticas, en la necesidad, y el tipo, de los grupos protectores que se emplean, y en la secuencia para lograr la síntesis.

10 Usos y preparaciones farmacéuticas

Los compuestos de la invención son útiles debido a que poseen actividad farmacológica. Por lo tanto están indicados como compuestos farmacéuticos.

15 Por lo tanto, de acuerdo con un aspecto adicional de la invención se proporcionan los compuestos de la invención para uso como compuestos farmacéuticos.

En particular, los compuestos de la invención se unen al ADN, desplazando, o inhibiendo, de ese modo la unión a dicho ADN de enzimas o proteínas reguladoras. Enzimas que se pueden mencionar al respecto incluyen las necesarias para la replicación (proporcionando de ese modo el efecto de inhibir la replicación del ADN) así como las involucradas en la transcripción (proporcionando de ese modo el efecto de inhibir la expresión de ciertos péptidos (proteínas, enzimas, etc.)).

20 Por lo tanto, de acuerdo con un aspecto adicional de la invención se proporciona un método de inhibir la replicación del ADN, comprendiendo el método poner en contacto el ADN con una cantidad inhibitoria de un compuesto de la invención, con la condición de que el método no comprenda un método de tratamiento del cuerpo humano o animal mediante terapia.

Debido a su capacidad para inhibir la replicación del ADN (por ejemplo, inhibiendo la transcripción por bloqueo de la unión o desplazamiento de proteínas reguladoras o complejos ADN-enzima, tales como transcriptasa inversa o topoisomerasas), los compuestos de la invención tienen utilidad en el tratamiento de enfermedades que dependen de la replicación del ADN para su propagación. Tales enfermedades incluyen cánceres y las que involucran virus, bacterias, hongos o microorganismos distintos (por ejemplo, enfermedades que involucran parásitos, tales como la malaria).

30 Por lo tanto, de acuerdo con un aspecto adicional de la invención, se proporciona el uso de los compuestos de la invención en un método de tratamiento de una enfermedad que depende de la replicación del ADN para su propagación (por ejemplo, cáncer o una infección viral, bacteriana, fúngica o microbiana distinta), comprendiendo el método la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención a una persona que padece tal enfermedad. Tal tratamiento puede ser particularmente útil cuando la persona que padece la enfermedad está inmunocomprometida.

Debido a que tienen un modo de acción diferente a numerosos agentes convencionales antivirales, antibacterianos, antifúngicos o antimicrobianos de otro tipo (por ejemplo, antiparasitarios), los compuestos de la invención pueden ser particularmente útiles en el tratamiento de infecciones virales, bacterianas, fúngicas o microbianas de otro tipo (por ejemplo, parasitarias) en las que el agente inefectivo es resistente a uno o más agentes antivirales, antibacterianos, antifúngicos o antimicrobianos de otro tipo (por ejemplo, antiparasitarios) que tienen un modo de acción diferente. Al respecto, de acuerdo con un aspecto adicional de la invención, se proporciona el uso de los compuestos de la invención en un método para tratar una infección viral, bacteriana, fúngica o microbiana de otro tipo (por ejemplo, parasitaria), en la que el agente inefectivo viral, bacteriano, fúngico o microbiano distinto (por ejemplo, parasitario) es resistente a uno o más agentes antivirales, antibacterianos, antifúngicos o antimicrobianos de otro tipo (por ejemplo, antiparasitarios), respectivamente, que no actúan inhibiendo la replicación del ADN, comprendiendo el método la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención a una persona que tiene tal infección.

55 Como tienen utilidad por sí mismos en el tratamiento de enfermedades que dependen de la replicación del ADN para su propagación, los compuestos de la invención se pueden usar en combinación con uno o más compuestos o regímenes de tratamiento distintos que se usan para tratar tal enfermedad. Por lo tanto, de acuerdo con un aspecto adicional de la invención, se proporciona el uso de los compuestos de la invención en un método de tratamiento de una enfermedad que depende de la replicación del ADN para su propagación (por ejemplo, cáncer o una infección viral, bacteriana, fúngica o microbiana distinta), comprendiendo el método la administración, a una persona que padece tal enfermedad, de una cantidad terapéuticamente eficaz que un compuesto de la invención en combinación con uno o más agentes distintos que se conoce que son eficaces en el tratamiento de esa enfermedad.

65 Cuando se usa en el presente documento, el término "en combinación con" incluye la administración de un agente o agentes distintos que se conocen por ser eficaces en el tratamiento de la enfermedad, antes, durante y/o después de

la administración de un compuesto de la invención. Cuando se administra más de un agente distinto, el término también incluye la administración de los otros agentes distintos en períodos de tiempo diferentes con respecto al período de tiempo de administración de un compuesto de la invención.

5 Agentes que se conocen por ser eficaces en el tratamiento de enfermedades que dependen de la replicación del ADN para su propagación (por ejemplo, agentes anticancerígenos, antivirales, antibacterianos, antifúngicos o antimicrobianos de otro tipo (por ejemplo, antiparasitarios)) incluyen los que se enumeran en los epígrafes pertinentes en "Martindale: The Complete Drug Reference", 32ª Edición, Pharmaceutical Press, Londres (1999).

10 Los agentes anticancerígenos también incluyen agentes no químicos tales como radiación ionizante (por ejemplo, radiación de partículas subatómicas tales como partículas α , partículas β , neutrones, protones, mesones e iones pesados o radiación electromagnética tal como rayos X de alta frecuencia o rayos gamma). Agentes anticancerígenos químicos que se pueden mencionar incluyen:

15 (a) agentes alquilantes que incluyen:

- (i) mostazas nitrogenadas tales como mecloretamina (HN_2), ciclofosfamida, ifosfamida, melfalán (L-sarcolisina) y clorambucil;
- (ii) etileniminas y metilmelaminas tal como hexametilmelamina, tiotepa;
- 20 (iii) sulfonatos y tiosulfonatos de alquilo tal como busulfán, metanosulfonato de metilo (MMS) y metanotiosulfonato de metilo;
- (iv) nitrosoureas y nitrosoguanidinas tal como carmustina (BCNU), lomustina (CCNU), semustina (metil-CCNU), estreptoocina (estreptozotocina) y N-metil-N'-nitro-N-nitrosoguanidina (MNNG); y
- (v) triazenos tales como dacarbazina (DTIC; dimetiltriazenoimidazol-carboxamida).

25

(b) antimetabolitos que incluyen:

- (i) análogos del ácido fólico tales como metotrexato (ametofterina);
- (ii) análogos de pirimidina tales como fluorouracilo (5-fluorouracilo; 5-FU), floxuridina (fluorodesoxiuridina; FUDR) y citarabina (arabinósido de citosina); y
- 30 (iii) análogos de purina e inhibidores relacionados tales como mercaptopurina (6-mercaptopurina; 6-MP), tioguanina (6-tioguanina; TG) y pentostatina (2'-desoxicoformicina).

35

(c) productos naturales que incluyen:

- (i) alcaloides de la vinca tales como vinblastina (VLB) y vincristina;
- (ii) epipodofilotoxinas tales como etopósido y tenipósido;
- (iii) antibióticos tales como dactinomicina (actinomicina A, C, D o F), daunorrubicina (daunomicina; rubidomicina), doxorubicina, bleomicina, plicamicina (mitramicina) y mitomicina (mitomicina A, B o C);
- 40 (iv) enzimas tales como L-asparaginasa; y
- (v) modificadores de la respuesta biológica tales como alfenomas de interferón.

40

(d) agentes diversos que incluyen:

- (i) complejos de coordinación del platino tales como cisplatino (*cis*-DDP) y carboplatino;
- (ii) antracénodionas tales como mitoxantrona y antraciclina;
- (iii) ureas sustituidas tales como hidroxiiurea;
- (iv) derivados de metilhidrazina tales como procarbazona (N-metilhidrazina, MIH);
- (v) supresores adrenocorticales tales como mitotano (*o,p'*-DDD) y aminoglutetimida;
- 50 (vi) taxol y análogos/derivados;
- (vii) agonistas/antagonistas de hormonas tales como flutamida y tamoxifeno;
- (viii) compuestos fotoactivables (por ejemplo, psoralenos);
- (ix) inhibidores de topoisomerasas del ADN (por ejemplo, m-amsacrina y camptotecina);
- (x) agentes antiangiogénesis (por ejemplo, SU6668, SU5416, combretastatina A4, angiostatina y endostatina);
- 55 y
- (xi) agentes inmunoterapéuticos (por ejemplo, anticuerpos radiomarcados tales como Bexxar™ y Theragyn™ (Pemtumomab™)).

60 Agentes antivirales que se pueden mencionar incluyen aciclovir, ganciclovir, AZT, ddl, clorhidrato de amantadina, inosina pranobex, vidarabina, y similares.

65 Agentes antibacterianos que se pueden mencionar incluyen penicilinas y cefalosporinas naturales y sintéticas, sulfonamidas, eritromicina, kanomicina, tetraciclina, cloranfenicol, rifampicina e incluyendo gentamicina, ampicilina, bencilpenicilina, penicilina benetamina, penicilina benzatina, feneticilina, fenoximetilpenicilina, penicilina procaína, cloxacilina, flucloxacilina, meticilina sódica, amoxicilina, clorhidratos de bacampicilina, ciclacilina, mezlocilina, pivampicilina, clorhidratos de talampicilina, carfecilina sódica, piperacilina, ticarcilina, mecilinam, pirmecillinan,

- cefaclor, cefadroxilo, cefotaxima, cefoxitina, cefsulodina sódica, ceftazidima, ceftizoxima, cefuroxima, cefalexina, cefalotina, cefamandol, cefazolina, cefradina, latamoxef disódico, aztreonam, clorhidrato de clortetraciclina, clomociclina sódica, clorhidrato de demeclociclina, doxiciclina, limeciclina, minociclina, oxitetraciclina, amikacina, sulfato de frameticina, sulfato de neomicina, netilmicina, tobramicina, colistina, fusidato sódico, sulfato de polimixina B, espectinomycin, vancomicina, sulfaloxato de calcio, sulfametopirazina, sulfadiazina, sulfadimidina, sulfaguanidina, sulfaurea, capreomicina, metronidazol, tinidazol, cinoxacina, ciprofloxacino, nitrofurantoína, hexamina, estreptomycin, carbenicilina, colistimetato, polimixina B, furazolidona, ácido nalidíxico, trimetoprim-sulfametoxazol, clindamicina, lincomicina, cicloserina, isoniácida, etambutol, etionamida, pirazinamida y similares.
- 5 B, espectinomycin, vancomicina, sulfaloxato de calcio, sulfametopirazina, sulfadiazina, sulfadimidina, sulfaguanidina, sulfaurea, capreomicina, metronidazol, tinidazol, cinoxacina, ciprofloxacino, nitrofurantoína, hexamina, estreptomycin, carbenicilina, colistimetato, polimixina B, furazolidona, ácido nalidíxico, trimetoprim-sulfametoxazol, clindamicina, lincomicina, cicloserina, isoniácida, etambutol, etionamida, pirazinamida y similares.
- 10 Agentes antifúngicos que se pueden mencionar incluyen miconazol, ketoconazol, itraconazol, fluconazol, ácido fusídico, anfotericina, flucitosa, griseofulvina, natamicina, nistatina, y similares.
- Agentes antiparasitarios (por ejemplo, agentes antimaláricos) que se pueden mencionar incluyen pirimetamina, proguanil, cloroquina, primaquina, mefloquina, quinina, tetraciclina, atovaquona, artemisinina, dihidroartemisinina, arteémeter, arteéter, ácido artesúnico y sus sales, y sulfonamidas.
- 15 Cuando un compuesto de la invención se administra a un paciente en combinación con uno o más agentes distintos que se conoce que son eficaces en el tratamiento de enfermedades que dependen de la replicación del ADN para su propagación, el compuesto de la invención y el agente o agentes distintos se pueden administrar por separado o, de forma conveniente, en forma de una composición individual. Por lo tanto, de acuerdo con un aspecto adicional de la invención, se proporciona un producto de combinación que comprende los componentes:
- 20 (A) una formulación que comprende un compuesto de la invención; y
(B) una formulación que comprende uno o más agentes químicos distintos que se conoce que son eficaces en el tratamiento de enfermedades que dependen de la replicación del ADN para su propagación.
- 25 El producto de combinación de acuerdo con este aspecto de la invención proporciona la administración de un compuesto de la invención junto con uno o más agentes químicos distintos que se conoce que son eficaces en el tratamiento de enfermedades que dependen de la replicación del ADN para su propagación, y por lo tanto se puede presentar en forma de componentes separados (es decir (A) y (B) por separado), o se puede presentar (es decir, formular) en forma de una preparación combinada (es decir, presentada en forma de una formulación individual que incluye un compuesto de la invención y uno o más agentes químicos distintos que se conoce que son eficaces en el tratamiento de enfermedades que dependen de la replicación del ADN para su propagación). Cuando los componentes (A) y (B) se presentan en forma de componentes separados, el producto de combinación se puede denominar alternativamente "kit de partes".
- 30 En este aspecto de la invención, agentes químicos distintos que se conoce que son eficaces en el tratamiento de enfermedades que dependen de la replicación del ADN para su propagación incluyen a los que se ha hecho referencia o se han mencionado anteriormente en el presente documento. Por lo tanto, en una realización preferente de este aspecto de la invención, los agentes químicos distintos que se conoce que son eficaces en el tratamiento de enfermedades que dependen de la replicación del ADN para su propagación son uno o más agentes químicos anticancerígenos, antivirales, antibacterianos, antifúngicos y/o antiparasitarios (por ejemplo, los agentes a los que se ha hecho referencia o se han mencionado anteriormente en el presente documento).
- 35 En una realización preferente adicional de este aspecto de la invención, cada uno de los componentes (A) y (B) se formula en una mezcla con un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.
- Los compuestos de la invención se administran normalmente por vía oral, subcutánea, intravenosa, intraarterial, transdérmica, intranasal, por inhalación, o mediante cualquier otra vía parenteral, en forma de preparaciones farmacéuticas que comprenden el ingrediente activo en forma de una base libre o de una sal de adición de ácido orgánico o inorgánico no tóxico, en una forma de dosificación farmacéuticamente aceptable. Dependiendo del trastorno y del paciente que se van a tratar, así como de la vía de administración, las composiciones se pueden administrar en dosis variables.
- 40 De acuerdo con un aspecto adicional de la invención se proporciona por lo tanto una formulación farmacéutica que incluye un compuesto de la invención en una mezcla con un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable. Tales formulaciones se pueden usar para el tratamiento de enfermedades que dependen de la replicación del ADN para su propagación. Por lo tanto, en una realización de este aspecto de la invención, se proporciona una formulación farmacéutica que incluye, en una mezcla con un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable, un compuesto de la invención y uno o más agentes químicos distintos que se conoce que son eficaces en el tratamiento de enfermedades que dependen de la replicación del ADN para su propagación (por ejemplo, uno o más agentes químicos anticancerígenos, antivirales, antibacterianos, antifúngicos y/o antiparasitarios, tal como los agentes a los que se ha hecho referencia o se han mencionado anteriormente en el presente documento).
- 45 Dosis diarias adecuadas de los compuestos de la invención en el tratamiento terapéutico de seres humanos son aproximadamente de 1 a 2000 mg/m².
- 50
55
60
65

El modo de administración y el régimen de dosificación más eficaces para los compuestos de invención dependen de varios factores, que incluyen la afección particular que se va a tratar, la extensión y la localización de dicha afección en el paciente que se va a tratar, así como el estado de salud del paciente y su reacción al compuesto que se va a administrar. Por lo tanto, las dosificaciones de los compuestos de la invención se deberían ajustar para que se adapten al paciente particular. Los expertos en la materia conocen métodos para la determinación de la dosis apropiada para un paciente particular.

Dado que tienen utilidad en el tratamiento de enfermedades, los compuestos de la invención también son útiles en diversos métodos de ensayo basados en la unión del ADN. Por ejemplo, se conoce que los compuestos que se unen al surco menor del ADN tienen la capacidad de estabilizar los dúplex de ADN, así como de estabilizar un dúplex de ADN completamente emparejado (en términos de pares de bases) en mayor extensión que un dúplex de ADN desemparejado, posibilitando de ese modo una discriminación más fácil entre los dúplex completamente emparejados y los desemparejados (por ejemplo, en términos de las temperaturas de fusión de los dúplex).

Por lo tanto, la presente invención desvela un método para estabilizar un dúplex de ADN formado entre una primera y una segunda cadena individual de ADN, comprendiendo el método poner en contacto dicho dúplex de ADN con un compuesto de la invención.

Además, también se proporciona un método para aumentar la diferencia de las temperaturas de fusión entre un primer y un segundo dúplex de ADN, en el que cada dúplex de ADN se forma a partir de una primera cadena individual de ADN que es igual para cada dúplex y una segunda cadena individual de ADN que es diferente para cada dúplex, comprendiendo el método poner en contacto cada dúplex de ADN con un compuesto de invención. En una realización preferente de este método, el primer dúplex de ADN tiene un mayor grado de emparejamiento de pares de bases (por ejemplo, está completamente emparejado) que el segundo dúplex de ADN, que tiene al menos un par de bases desemparejadas.

Los compuestos que estabilizan los dúplex de ADN completamente emparejados en mayor extensión que los dúplex de ADN desemparejados se pueden usar para reducir los niveles de resultados "falsos positivos" en las técnicas de ensayo de hibridación de ADN, por ejemplo, como se describe en el documento de patente de Estados Unidos 6.221.589. La reducción en los resultados "falsos positivos" se puede conseguir mediante el uso de condiciones más restrictivas (por ejemplo, mayores temperaturas de lavado) después de una reacción de hibridación en presencia de un compuesto que estabiliza el dúplex, que las que son posibles después de una reacción en ausencia de tal compuesto. Por lo tanto, se proporciona además un método para aumentar la temperatura máxima de un lavado después de una reacción de hibridación de ADN, comprendiendo el método la provisión de un compuesto de la invención para la hibridación de la mezcla de reacción. Cuando se usa en el presente documento, el término "temperatura máxima de un lavado después de una reacción de hibridación de ADN" se refiere a la temperatura de lavado más alta posible que no resulta en una pérdida sustancial de resultados "positivos verdaderos" (es decir, los dúplex de ADN completamente o más altamente emparejados).

Cuando se usa en el presente documento con respecto a los métodos mencionados anteriormente que involucran dúplex de ADN, el término "poner en contacto" incluye la mezcla de un compuesto de la invención con un dúplex de ADN. Sin embargo, el término también incluye la unión (por ejemplo, el enlace covalente) de un compuesto de la invención (por ejemplo, un compuesto de la invención que porta un grupo haloalquilo), o un derivado del mismo (por ejemplo, un compuesto de fórmula V) que porta un grupo funcional (por ejemplo, un grupo hidroxilo, amino o ácido carboxílico) que se puede usar para formar una unión adecuada, a una o a las dos cadenas individuales de ADN que forman el dúplex. Tales cadenas individuales de ADN "marcadas" se pueden usar como iniciadores, sondas de captura, o en numerosos ensayos diferentes (por ejemplo, ensayos de detección de captura, ensayos de 5'-nucleasa y ensayos de Beacon).

Los compuestos de la invención también poseen propiedades de fluorescencia. Los compuestos de la invención fluorescentes pueden ser útiles en diversos métodos de ensayo basados en la unión al ADN que implica o requiere fluorescencia.

Por lo tanto, de acuerdo con un aspecto adicional de la invención, se proporciona un método de detección de ADNcd en una muestra, comprendiendo dicho método poner en contacto un compuesto de la invención con la muestra y comparar la fluorescencia de dicho compuesto en contacto con dicha muestra con la fluorescencia de dicho compuesto aislado, indicando un cambio en la fluorescencia la presencia de ADN en la muestra.

En esta realización de la invención, un cambio en la fluorescencia puede ser, por ejemplo, un cambio en la longitud de onda de la luz emitida por el compuesto de la invención, un cambio en la longitud de onda de la luz absorbida por dicho compuesto o un cambio en la intensidad de la luz emitida por dicho compuesto. Además, en una realización particular, el ADNcd también puede estar marcado con un fluoróforo. Cuando se marca de este modo (e incluso cuando no está marcado), el ADNcd puede actuar como donador o aceptor en un ensayo de tipo "FRET" para detectar la presencia de ADNcd.

En una realización alternativa de la invención, se proporciona un método para detectar y visualizar ADNcd en una muestra que contiene ADNcd, comprendiendo dicho método poner en contacto la muestra con un compuesto de la invención y a continuación visualizar el ADNcd por irradiación de la muestra con luz ultravioleta. En esta realización de la invención, la muestra podría derivar de experimentos de electroforesis en gel de agarosa o de chips de ADN.

5 Una ventaja específica que pueden poseer los compuestos de la invención, es que una vez unidos al surco menor del ADNcd su disociación es relativamente lenta (por ejemplo, que resulta en una constante de disociación en el intervalo de 0,1 al 10 nM para la disociación del surco menor del ADN), lo que significa que la eficacia farmacodinámica de los compuestos puede prolongarse durante un período de tiempo considerablemente más largo que la que se sugiere de sus niveles de concentración en plasma *in vivo*. Para una discusión de tal efecto, véase: Nucleic Acid Res. 26, 3053-3058 (1998); y el capítulo 2 de Pharmacokinetics and Metabolism in Drug Design, Smith et al., Mannhold y col. Eds, Wiley-VCH, Weinheim, 2001.

15 En relación con lo anterior, se puede determinar la constante de disociación del surco menor del ADNcd, por ejemplo, mediante la determinación de las temperaturas de fusión de diversas mezclas de compuestos de la invención con ADN, o mediante medidas de microcalorimetría.

20 Los compuestos de la invención también pueden tener la ventaja de que pueden ser más eficaces, ser menos tóxicos, tener un intervalo de actividad más amplio, ser más potentes, actuar durante más tiempo, producir menores efectos secundarios, absorberse con mayor facilidad, o tener otras propiedades farmacológicas útiles, que los compuestos conocidos en la técnica anterior.

Ensayos biológicos

25 Los efectos de los compuestos de la invención con respecto a la inhibición del crecimiento de diversos microorganismos se determinó usando métodos conocidos por los expertos en la materia, por ejemplo métodos *in vitro* como se describe en J. Med. Chem. 47, 2133-2156 (2004) y métodos *in vivo* como se describe en J. Med. Microbiol. 46, 208-213 (1997).

30 *Ensayos in vitro*

En particular, las concentraciones inhibitorias mínimas (MIC) frente a microorganismos (por ejemplo, *S. Aureus*, *Streptococcus faecalis*, *Aspergillus niger*, *Candida albicans* o *Mycobacterium fortuitum*) para los compuestos de la invención se pueden medir usando procedimientos tales como los que se describen en A. J. Drummond y R. D. Waigh "The development of microbiological methods for phytochemical screening" Recent Res. Devel. Phytochem. 4, 143-152 (2000). Las tinciones de muestra se preparan habitualmente por disolución de la muestra de ensayo (2 mg) en agua estéril (10 ml) para proporcionar una concentración de trabajo de 200 µg/ml. Se inocularon inicialmente los pocillos de ensayo de cada placa de microtitulación de 96 pocillos con medio de cultivo (100 µl) usando medio Mueller-Hinton Broth para los ensayos antibacterianos y medio Sabouraud Broth para los ensayos antifúngicos. Se añadió una solución de cada muestra de ensayo (100 µl) a una fila de cada placa y se hizo una serie de diluciones dobles en las filas sucesivas. La incubación se llevó a cabo a 37 °C para el ensayo antibacteriano y a 25 °C para el ensayo antifúngico. Se inspeccionó visualmente el crecimiento en las placas y se añadió Resazurina a cada pocillo; el cambio a un color distinto de azul a rojo indicó que se había producido crecimiento en un pocillo individual. A partir del patrón de color observado, se determinó la MIC. Todos los ensayos incluyeron esterilidad y controles de crecimiento.

45 *Ensayos in vivo*

50 La toxicidad de los compuestos de la invención también se puede determinar por métodos directos e indirectos conocidos por los expertos en la materia, tales como los que se describen en J. Immunol. Methods 94, 57-63 (1986).

En relación con los métodos descritos en J. Med. Microbiol. 46, 208-213 (1997), los compuestos se pueden evaluar *in vivo* usando una cepa modelo LS-1 de *S. Aureus* que, cuando se inyecta por vía intravenosa a ratones, causa sistemáticamente bacteremia transitoria seguida de localización en las articulaciones en 3-4 días. Los ratones de control normales muestran inflamación de un 50 - 60 % de sus articulaciones en 3-4 días. La gravedad de la sepsis de la articulación se midió usando un calibre para determinar el diámetro de las articulaciones afectadas. En general, se usan cinco grupos de ratones que tienen normalmente un peso medio de 18-28 g (5 ratones por grupo) para cada compuesto ensayado, en el que cada grupo se infecta con *S. Aureus* y a continuación se le proporciona cierta dosis del compuesto que se va a ensayar (con un grupo actuando como control).

Ejemplos

Procedimientos experimentales generales

65 Se obtuvieron los espectros de masas por electronebulización (ES-MS) en un equipo Fisons® VG Platform Benchtop LC-MS. Los espectros de masas por impacto electrónico (EI-MS) y bombardeo atómico rápido (FAB-MS) se

obtuvieron en un espectrómetro de masas Jeol® JMS-AX505HA. La masa exacta se registró en la Universidad de Glasgow en un espectrómetro de masas con sector magnético de alta resolución Jeol JMS-700 Mstation.

Los espectros de RMN se obtuvieron en un espectrómetro Bruker® AMX 400 operando a 400 MHz para ^1H . En los espectros de RMN ^1H , la abreviatura 'exch.' significa que la resonancia pertinente desapareció en el tratamiento de la solución con D_2O .

La purificación por HPLC de los productos finales se llevó a cabo usando una columna Vydac C18 para proteínas y péptidos en un sistema de elución en gradiente. Los disolventes fueron A: agua + ácido trifluoroacético (TFA) al 0,1 %, y B: acetonitrilo + TFA al 0,1 %. Todos los productos finales obtenidos después de la purificación por HPLC se liofilizaron y se obtuvieron en forma de las sales de TFA.

Espectros IR: los sólidos se procesaron en forma de discos de KBr y los líquidos en forma de películas, usando un equipo Nicolet® Impact 400D.

La cromatografía en columna se realizó con gel de sílice Prolabo® (200-400 de malla).

Preparación 1

4-Amino-1-metil-N-[1-metil-5-([2-(4-morfolinil)etil]amino)carbonil]-1H-pirrol-3-il]-1H-pirrol-2-carboxamida

(i) Ácido 1-metil-4-nitro-1H-pirrol-2-carboxílico

(Véase, por ejemplo, Suckling, C. J., Khalaf, A.I., Pitt A.R., Scobie, M., Tetrahedron, 2000, 56, 5225.)

Se añadió gota a gota HNO_3 (70 %) (8,4 ml) a anhídrido acético (40 ml) a $-25\text{ }^\circ\text{C}$, y se mantuvieron en agitación durante 20 min. Esta solución se añadió gota a gota a una solución de ácido 1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico disponible en el mercado (Aldrich) (7,74 g, 61,9 mmol), en anhídrido acético (60 ml) a $-25\text{ }^\circ\text{C}$ y se dejó que volviera a TA durante 2 h. La solución se enfrió a $-40\text{ }^\circ\text{C}$, momento en el que se formó un precipitado. Este se recogió y se lavó con hexano, antes de secarse a presión reducida hasta el producto deseado (2,21 g, 21 %). p.f. = $199-201\text{ }^\circ\text{C}$, (lit. = $199-199,5\text{ }^\circ\text{C}$).

IR (KBr): $3500-2500\text{ } \nu$ (O-H), $3141\text{ } \nu$ (N-Me), $2920\text{ } \nu$ (C-H), $1702\text{ } \nu$ (C=O), 1422 , $1399\text{ } \nu$ (N-O), $1269\text{ } \nu$ (C-O) cm^{-1} .
RMN ^1H (CDCl_3): $4,04$ (3H, s, CH_3), $7,51$ (1H, d, Ar-H, $J = 1,6\text{ Hz}$), $7,71$ (1H, d, Ar-H, $J = 1,6\text{ Hz}$).

(ii) Cloruro de 1-metil-4-nitro-1H-pirrol-2-carbonilo

(Véase, por ejemplo, Suckling, C. J., Khalaf, A.I., Pitt A.R., Scobie, M., Tetrahedron, 2000, 56, 5225.)

Se puso ácido 1-metil-4-nitro-1H-pirrol-2-carboxílico (0,510 g, 3,02 mmol; véase la etapa (i) anterior) en un matraz de fondo redondo con cloruro de tionilo (7 ml) y la solución se calentó a reflujo en atmósfera de N_2 durante 2 h. A continuación se retiró el disolvente a presión reducida para proporcionar el producto en forma de un sólido de color blanco a blanquecino (0,556 g, 98 %). p.f. = $91-92\text{ }^\circ\text{C}$ (lit. = $91-92\text{ }^\circ\text{C}$).

IR (KBr): $3126\text{ } \nu$ (N-Me), $2974\text{ } \nu$ (Ar-H), $1744\text{ } \nu$ (C=O), 1511 , $1314\text{ } \nu$ (N=O), $592\text{ } \delta$ (C-Cl) cm^{-1} .
RMN ^1H (DMSO): $3,91$ (3H, s, CH_3), $7,25$ (1H, d, Ar-H, $J = 1,6\text{ Hz}$), $8,22$ (1H, d, Ar-H, $J = 1,6\text{ Hz}$).

(iii) 1-Metil-N-[2-(4-morfolinil)etil]-4-nitro-1H-pirrol-2-carboxamida

(Véase, por ejemplo, Kaizerman, J.A., Gross, M.I., Ge, Y., White, S Hu, W, Duan, J, Baird, E.E., Johnson, K.W., Tanaka, R.D., Moser, H.E., Berli, R.W., J. Med. Chem., 2003, 46, 3914.)

Se añadió gota a gota cloruro de 1-metil-4-nitro-1H-pirrol-2-carbonilo (0,585 g, 4,70 mmol; véase la etapa (ii) anterior) en DCM (10 ml), a una solución de 2-(4-morfolinil)etanamina (0,673 g, 5,17 mmol), y NEt_3 (0,735 μl , 9,42 mmol), en DCM (10 ml) durante 15 min. La solución resultante se mantuvo en agitación durante una noche y la reacción se interrumpió con una solución al 5 % de NaOH (20 ml). Las fases se separaron y la fracción de DCM se recogió, se secó (MgSO_4), se filtró y el disolvente se retiró a presión reducida para proporcionar el compuesto del subtítulo en forma de un sólido de color blanco/amarillo pálido (1,166 g, 88 %).

p.f. = $141-143\text{ }^\circ\text{C}$, (lit. = $143-145\text{ }^\circ\text{C}$).

ν_{max} KBr/ cm^{-1} : $3325\text{ } \nu$ (N-H), 3118 , $3023\text{ } \nu$ (Ar-H), 2967 , 2865 , ν (C-H), $1638\text{ } \nu$ (C=O), 1539 , $1311\text{ } \nu$ (N=O), $1146\text{ } \nu$ (C-O-C).

δ_{H} ^1H (DMSO): $2,40$ (4H, m, 2 (CH_2)), $3,31$ (4H, c, (CH_2)-N-(CH_2) ($J = 6,8\text{ Hz}$)), $3,56$ (4H, t, (CH_2)-O-(CH_2) ($J = 4,6\text{ Hz}$)), $3,89$ (3H, s, N-Me), $7,39$ (1H, d, Ar-H ($J = 1,6\text{ Hz}$)), $8,10$ (1H, d, Ar-H ($J = 1,6\text{ Hz}$)), $8,33$ (1H, t, NH ($J = 5,6\text{ Hz}$)).
LREIMS: Encontrado 283,08 (M+H) calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_4$ 282,13.

(iv) 1-Metil-4-[(1-metil-4-nitro-1H-pirrol-2-il)carbonil]amino-N-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-pirrol-2-carboxamida

(Véase, por ejemplo, Kaizerman, J.A., Gross, M.I., Ge, Y., White, S Hu, W, Duan, J, Baird, E.E., Johnson, K.W.,

Tanaka, R.D., Moser, H.E., Berli, R.W., *J. Med. Chem.*, 2003, 46, 3914.)

Se disolvió 1-metil-*N*-[2-(4-morfolinil)etil]-4-nitro-1*H*-pirrol-2-carboxamida (1,42 g, 3,41 mmol; véase la etapa (iii) anterior) en metanol (10 ml) y se enfrió a 0 °C, a continuación se añadió Pd/C (0,055 g) en pequeñas porciones y la solución se agitó en atmósfera de H₂ durante 3 h. La solución se filtró a continuación y el disolvente se retiró a presión reducida. Se añadió una solución de cloruro de 1-metil-4-nitro-1*H*-pirrol-2-carbonilo (0,642 g, 3,42 mmol) en DCM (10 ml) y la mezcla se mantuvo en agitación durante 1 h a TA. A continuación se retiró el disolvente a presión reducida y el producto en bruto se separó sobre sílice basificada usando una solución 1:1 de metanol y acetato de etilo para proporcionar el compuesto del subtítulo.

Rendimiento = 0,923 g, 67 %, p.f. > 230 °C.

ν_{\max} KBr/cm⁻¹: 3339, 3284 ν (N-H), 3135, 3068 ν (Ar-H), 2929, 2867, ν (C-H), 1666, 1635 ν (C=O), 1537, 1306 ν (N=O), 1112 δ (C-O).

δ_{H} ¹H (DMSO): 2,42 (4H, m, 2 ((CH₂)), 3,30 (4H, c, (CH₂)-N-(CH₂) (J = 6,8 Hz)), 3,57 (4H, t, (CH₂)-O-(CH₂) (J = 4,6 Hz)), 3,80 (3H, s, N-Me), 3,94 (3H, s, N-Me), 6,82 (1H, d, Ar-H (J = 1,6 Hz)), 7,20 (1H, d, Ar-H (J = 1,6 Hz)), 7,57 (1H, d, Ar-H (J = 1,6 Hz)), 7,93 (1H, t, NH (J = 5,6 Hz)), 8,16 (1H, d, Ar-H (J = 1,6 Hz)), 10,2 (1H, s, NH).

LREIMS: Encontrado 405,29 (M+H) calculado para C₁₈H₂₄N₆O₅ 404,18.

(v) 4-Amino-1-metil-*N*-[1-metil-5-([2-(4-morfolinil)etil]amino)-carbonil]-1*H*-pirrol-3-il]-1*H*-pirrol-2-carboxamida

Se suspendió 1-metil-4-[[1-metil-4-nitro-1*H*-pirrol-2-il]carbonil]amino-*N*-[2-(4-morfolinil)etil]-1*H*-pirrol-2-carboxamida (150 mg, 0,371 mmol; véase la etapa (iv) anterior) en metanol (25 ml) a lo que se añadió Pd/C al 10 % (108 mg) a 0 °C en atmósfera de nitrógeno con agitación. La mezcla de reacción se hidrogenó durante 5 h a temperatura ambiente y presión atmosférica. El catalizador se retiró sobre Kieselguhr y el metanol se retiró a presión reducida para obtener el compuesto del título, que se usó sin purificación adicional.

Preparación 2

4-[[4-Amino-1-metil-1*H*-pirrol-2-il]carbonil]amino-*N*-[3-(dimetilamino)-propil]-1-metil-1*H*-pirrol-2-carboxamida

(i) *N*-[3-(Dimetilamino)propil]-1-metil-4-nitro-1*H*-pirrol-2-carboxamida

(Véase, por ejemplo, Abrescia, N.G.A., Malinina, L., Subirana, J.A., *J. Mol. Biol.*, **1999**, 294, 657.)

Una solución de cloruro de 1-metil-4-nitro-1*H*-pirrol-2-carbonilo (0,254 g, 1,35 mmol; véase la Preparación 1 (ii) anterior) en DCM (10 ml), se añade gota a gota a una solución de DMPA (0,153 g, 5,05 mmol) (Aldrich), y NEt₃ (0,152 g, 1,5 mmol), en DCM (10 ml) durante 15 min. La solución resultante se mantuvo en agitación durante una noche, antes de interrumpir la reacción con una solución al 5 % de NaOH (20 ml). La fracción de DCM se secó a continuación sobre MgSO₄, se filtró y el disolvente se retiró a presión reducida para proporcionar el compuesto del subtítulo (0,254 g, 74 %).

p.f. = 127-129 °C, (lit. = 125-127 °C).

IR (KBr): 1498 ν (C=C), 1306, 1532 ν (N=O), 1657 ν (C=O), 2794 ν (CH₂), 2947 ν (Ar-H), 3126 ν (N-Me), 3284 ν (N-H) cm⁻¹.

RMN ¹H (DMSO): 1,62 (2H, m, CH₂), 2,13 (6H, s, 2 (CH₃)), 2,24 (2H, m, CH₂), 3,21 (2H, m, CH₂), 3,90 (3H, s, CH₃), 7,40 (1H, d, Ar-H (J = 1,6 Hz)), 8,12 (1H, d, Ar-H (J = 1,6 Hz)), 8,39 (1H, t, NH (J = 5,6 Hz)).

(ii) 1-Metil-4-[[1-metil-4-nitro-1*H*-pirrol-2-il]carbonil]amino-*N*-[3-(dimetilamino)propil]-1*H*-pirrol-2-carboxamida

(Véase, por ejemplo, Abrescia, N.G.A., Malinina, L., Subirana, J.A., *J. Mol. Biol.*, **1999**, 294, 657.)

Se disolvió *N*-[3-(dimetilamino)propil]-1-metil-4-nitro-1*H*-pirrol-2-carboxamida (0,241 g, 0,95 mmol; véase la etapa (i) anterior) en metanol (10 ml) y se enfrió a 0 °C, a continuación se añadió Pd/C (55 mg) en pequeñas porciones y la solución se agitó en atmósfera de H₂ durante 3 h. La solución se filtró a continuación y el disolvente se retiró a presión reducida. A continuación se añadió solución de cloruro de 1-metil-4-nitro-1*H*-pirrol-2-carbonilo (0,179 g 0,95 mmol; véase la Preparación 1 (ii) anterior) en DCM (10 ml) y se mantuvo en agitación durante 1 h a TA, el disolvente se retiró a presión reducida, y el producto en bruto obtenido se separó sobre sílice basificada usando una solución 1:1 de metanol y acetato de etilo para proporcionar el compuesto del subtítulo (0,239 g, 67 %).

p.f. = 191-193 °C, (lit. = 190-191 °C).

ν_{\max} KBr/cm⁻¹, 1498 ν (C=C), 1537, 1308 ν (N=O), 1621, 1663 ν (C=O), 2821 ν (CH₂), 2944 ν (Ar-H), 3140 ν (N-Me), 3287 ν (N-H).

δ_{H} ¹H (DMSO), 1,61 (2H, m, CH₂), 2,14 (6H, s, N (CH₃)₂), 2,25 (2H, m, CH₂), 3,18 (2H, m, CH₂), 6,81 (1H, d, Ar-H (J = 1,6 Hz)), 7,20 (1H, d, Ar-H (J = 1,6 Hz)), 7,56 (1H, d, Ar-H (J = 1,6 Hz)), 8,11 (1H, t, NH (J = 5,6 Hz)), 8,18 (1H, d, Ar-H (J = 1,6 Hz)), 10,22 (1H, s, NH).

(iii) 4-[[4-Amino-1-metil-1*H*-pirrol-2-il]carbonil]amino-*N*-[3-(dimetilamino)propil]-1-metil-1*H*-pirrol-2-carboxamida

Se suspendió 1-metil-4-[[1-metil-4-nitro-1*H*-pirrol-2-il]carbonil]amino-*N*-[2-(4-morfolinil)etil]-1*H*-pirrol-2-carboxamida (150 mg, 0,371 mmol; véase la etapa (ii) anterior) en metanol (25 ml) a lo que se añadió Pd/C al 10 % (108 mg) a 0 °C en atmósfera de nitrógeno con agitación. La mezcla de reacción se hidrogenó durante 5 h a temperatura

ambiente y presión atmosférica. El catalizador se retiró sobre Kieselguhr y el metanol se retiró a presión reducida para obtener el compuesto del título, que se usó sin purificación adicional.

Preparación 3

5

2-[[[4-Amino-1-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil]amino]-N-[3-(dimetilamino)-propil]-5-isopentil-1,3-tiazol-4-carboxamida

(i) 4-Metilpentanal

10 A una suspensión agitada vigorosamente de clorocromato de piridinio (Aldrich) (50 g, 0,489 mol) en DCM (250 ml) se añadió una solución de 4-metilpentanol (10 g, 97,8 mol) (Aldrich) en DCM (30 ml) durante un período de 45 min. La temperatura ascendió a 35 °C, y la mezcla de reacción se volvió de color marrón oscuro. Después de un tiempo de reacción total de 6 h, se añadió éter (300 ml). La solución de color marrón resultante se pasó a través de Florisil® (50 g, 30-60 de malla, Aldrich), y el precipitado del éter se lavó con una cantidad adicional de éter (3 x 30 ml), que asimismo se filtró. La solución de color marrón resultante de 4-metilpentanal se concentró hasta un volumen de (350 ml) y se usó en la siguiente etapa sin purificación o aislamiento adicional.

(ii) 2-Amino-5-isopentil-1,3-tiazol-4-carboxilato de metilo

20 (Véase, por ejemplo, Wasserman, H.H.; Petersen, A. K. y Xia, M., Tetrahedron, 2003, 59, 6771-6784). Una solución preparada a partir de Na (3 g) y metanol (50 ml, seco) se añadió durante 45 min a una solución de dicloroacetato de metilo (20 g, 0,139 mmol) y 4-metilpentanal (véase la etapa (i) anterior), que se agitó vigorosamente a 0 °C. Después de 1 h a 0 °C se añadieron éter (50 ml) y salmuera, se recogieron las fases, se secaron (MgSO₄) y se retiraron los disolventes volátiles a presión reducida para obtener un líquido de color verde (16,40 g), que se disolvió en metanol (60 ml, seco) que contenía tiourea (8,50 g). La solución se calentó a reflujo durante 4 h, se concentró a presión reducida y se neutralizó con NH₄OH 18 M. La extracción con DCM proporcionó el producto requerido (13,50 g, en bruto) en forma de un sólido de color marrón claro. Este material se sometió a cromatografía en columna usando acetato de etilo/hexano (1/1, R_F = 0,15). El producto se recristalizó en acetona-hexano para obtener unos cristales de color amarillo pálido (7,15 g, 32 %), p.f. = 108-110 °C. La recristalización adicional en pet éter (60-80) proporcionó el compuesto del subtítulo en forma de unos cristales de color blanco. RMN ¹H (DMSO-d₆): 6,95 (2H, s), 3,70 (3H, s), 2,97 (2H, t, J = 7,7 Hz), 1,53 (1H, septuplete, J = 6,6 Hz), 1,41 (2H, c, J = 7,6 Hz), 0,89 (6H, d, J = 6,6 Hz).

(iii) 5-Isopentil-2-[[[1-metil-4-nitro-1H-pirrol-2-il)carbonil]amino]-1,3-tiazol-4-carboxilato de metilo

35

Se suspendió ácido 1-metil-4-nitro-1H-pirrol-2-carboxílico (500 mg, 2,94 mmol) en cloruro de tionilo (5 ml) y a continuación la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 4 h. Se retiró el exceso de cloruro de tionilo a presión reducida a 50 °C y el cloruro del ácido formado de ese modo se disolvió en DCM (5 ml, seco). Se disolvió 2-amino-5-isopentil-1,3-tiazol-4-carboxilato de metilo (728 mg, 3,19 mmol; véase la etapa (ii) anterior) en DCM (5 ml, seco) a lo que se añadió NMM (0,5 ml, seco) con agitación a temperatura ambiente. La solución del cloruro de ácido se añadió a la solución de la amina gota a gota con agitación a temperatura ambiente y la agitación se continuó durante una noche. La mezcla de reacción se extrajo con solución de KOH (840 mg, en 10 ml de agua). La fase orgánica se extrajo con salmuera, se secó (MgSO₄) y el disolvente se retiró a presión reducida. El producto en bruto se aplicó a una cromatografía en columna usando gel de sílice y acetato de etilo/n-hexano como eluyente (1/4), R_F = 0,20. El compuesto del subtítulo se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (667 mg, 60 %) después de recristalización en acetato de etilo/n-hexano, p.f. = 173-175 °C.

40

RMN ¹H (DMSO-d₆): 12,81 (1H, s), 8,30 (1H, d, J = 1,6 Hz), 7,99 (1H, d, J = 1,6 Hz), 3,97 (3H, s), 3,80 (3H, s), 3,31 (2H, t, J = 7,7 Hz), 1,58 (1H, septuplete, J = 6,6 Hz), 1,53 (2H, c, J = 7,6 Hz), 0,92 (6H, d, J = 6,6 Hz).

45

IR (KBr): 1720, 1677, 1561, 1510, 1423, 1313, 1230, 1200, 1112 cm⁻¹.

50

HRFABMS: encontrado: 381,1223 calculado para C₁₆H₂₁O₅N₄S 381,1233.

(iv) Ácido 5-isopentil-2-[[[1-metil-4-nitro-1H-pirrol-2-il)carbonil]amino]-1,3-tiazol-4-carboxílico

55

Se suspendió 5-isopentil-2-[[[1-metil-4-nitro-1H-pirrol-2-il)carbonil]amino]-1,3-tiazol-4-carboxilato de metilo (660 mg, 1,74 mmol; véase la etapa (iii) anterior) en una mezcla de agua (25 ml) y metanol (5 ml) que contenía hidróxido de litio (125 mg, 5,21 mmol). La mezcla de reacción se agitó vigorosamente durante 48 h a temperatura ambiente. Se retiró parte del metanol a presión parcial reducida a 50 °C. La solución enfriada se extrajo con éter y se descartó la fase de éter. La fase acuosa se enfrió a 0 °C y se acidificó por adición de HCl (concentrado) gota a gota con agitación. Se retiró por filtración un sólido de color amarillo pálido, se lavó con agua y se secó durante una noche a 45 °C a presión reducida para obtener el compuesto del subtítulo (584 mg, 92 % de rendimiento), p.f. = 296-300 °C.

60

RMN ¹H (DMSO-d₆): 12,79 (2H, a), 8,29 (1H, d, J = 1,6 Hz), 7,99 (1H, d, J = 1,6 Hz), 3,97 (3H, s), 3,13 (2H, t, J = 7,7 Hz), 1,56 (1H, septuplete, J = 6,6 Hz), 1,53 (2H, c, J = 7,6 Hz), 0,92 (6H, d, J = 6,6 Hz).

IR (KBr): 1669, 1563, 1514, 1424, 1315, 1231, 1200, 1115 cm⁻¹.

HRFABMS: encontrado: 367,1068 calculado para C₁₅H₁₉O₅N₄S 367,1076.

65

(v) *N*-[3-(Dimetilamino)propil]-5-isopentil-2-[[1-(1-metil-4-nitro-1*H*-pirrol-2-il)carbonil]amino]-1,3-tiazol-4-carboxamida

Se disolvió ácido 5-isopentil-2-[[1-(1-metil-4-nitro-1*H*-pirrol-2-il)carbonil]amino]-1,3-tiazol-4-carboxílico (570 mg, 1,56 mmol; véase la etapa (iv) anterior) en DMF (2,5 ml, seco) a lo que se añadieron NMM (0,5 ml, seco), HBTU (1,18 g, 3,12 mmol) y dimetilaminopropilamina (318 mg, 3,12 mmol, Aldrich) a temperatura ambiente con agitación. Después de procesamiento estándar y purificación, se obtuvo el compuesto del subtítulo en forma de un sólido de color amarillo (660 mg, 94 %), p.f. > 230 °C.

RMN ¹H (DMSO-d₆): 8,31 (1H, d, J = 1,6 Hz), 7,96 (1H, d, J = 1,6 Hz), 3,98 (3H, s), 3,33 (2H, c, J = 6,4 Hz), 3,19 (2H, t, J = 7,7 Hz), 2,62 (3H, s), 1,84 (2H, quintuplete, J = 7,7 Hz), 1,57 (1H, septuplete, J = 6,7 Hz), 1,51 (2H, c, J = 6,5 Hz), 0,91 (6H, d, J = 6,3).

IR (KBr): 1674, 1642, 1561, 1502, 1421, 1310, 1120 cm⁻¹.

HRFABMS: encontrado: 451,2125 calculado para C₂₀H₃₁O₄N₆S 451,2127.

(vi) 2-[[4-(4-Amino-1-metil-1*H*-pirrol-2-il)carbonil]amino]-*N*-[3-(dimetil-amino)propil]-5-isopentil-1,3-tiazol-4-carboxamida

Se suspendió *N*-[3-(dimetilamino)propil]-5-isopentil-2-[[1-(1-metil-4-nitro-1*H*-pirrol-2-il)carbonil]amino]-1,3-tiazol-4-carboxamida (265 mg, 0,588 mmol; véase la etapa (v) anterior) en metanol (25 ml) a lo que se añadió Pd/C al 10 % (300 mg) a 0 °C en atmósfera de nitrógeno con agitación. La mezcla de reacción se hidrogenó durante 3 h a temperatura ambiente y presión atmosférica. El catalizador se retiró sobre Kieselguhr y el metanol se retiró a presión reducida para obtener el compuesto del título, que se usó sin purificación adicional.

Preparación 4Ácido 4-[(*E*)-2-(3-metoxifenil)etenil]benzoico(i) 4-[(Dietoxifosforil)metil]benzoato de metilo

(Véase, por ejemplo, Tetrahedron, 2002, 58, 1425-1432.)

Una mezcla de 4-(bromometil)benzoato de metilo (2,50 g, 10,9 mmol) y fosfito de trietilo (3,62 g, 21,8 mmol, 2 equivalentes morales) se calentó a 160 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 2 h. El exceso de fosfito de trietilo se retiró al vacío para obtener el compuesto del subtítulo en forma de un aceite incoloro (3,03 g, 97 %).

RMN ¹H (DMSO-d₆): 7,91 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,44 (2H, dd, J = 2,4 Hz y J = 8,4 Hz), 4,00 (4H, quintuplete, J = 6,8 Hz), 3,84 (3H, s), 3,36 (2H, d, J = 22,0 Hz), 1,16 (6H, t, J = 6,8 Hz).

(ii) 4-[(*E*)-2-(3-Metoxifenil)etenil]benzoato de metilo

A una solución de 4-[(dietoxifosforil)metil]benzoato de metilo (3,03 g, 10,6 mmol; véase la etapa (i) anterior) en THF (10 ml, seco) en una atmósfera de nitrógeno se añadió hidruro sódico (0,678 g, 60 %, 18,8 mmol). Después de enfriar la mezcla de reacción a 0 °C, se añadió cuidadosamente *m*-anisaldehído (1,54 g, 11,3 mmol en 20 ml de THF, seco) gota a gota con agitación. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y a continuación se inactivó con agua. Después de neutralización con HCl diluido, se separaron las dos fases. La fase de agua se extrajo con acetato de etilo y las fases orgánicas se combinaron, se secaron (MgSO₄), se filtraron y el disolvente se retiró a presión reducida para obtener un sólido de color blanco. TLC mostró dos bandas (R_F = 0,80 y R_F = 0,10, 20 % de acetato de etilo/*n*-hexano). Los dos compuestos se separaron usando cromatografía en columna sobre gel de sílice (20 % de acetato de etilo/*n*-hexano).

La primera fracción era 4-[(*E*)-2-(3-metoxifenil)etenil]-benzoato de metilo (1,57 g, 55 %), aislado en forma de un sólido de color blanco, p.f. = 92-94 °C.

RMN ¹H (DMSO-d₆): 7,96 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,74 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,42-7,21 (4H, m), 6,88 (1H, m), 3,85 (3H, s), 3,80 (3H, s).

IR (KBr): 1708, 1595, 1438, 1280, 1244, 1174, 1105, 1033, 965, 865, 784, 697 cm⁻¹.

HREIMS: encontrado 268,1100 calculado para C₁₇H₁₆O₃ 268,1099.

(iii) Ácido 4-[(*E*)-2-(3-metoxifenil)etenil]benzoico

En línea con la etapa (ii) anterior, la segunda fracción que se aisló usando cromatografía en columna sobre gel de sílice (20 % de acetato de etilo/*n*-hexano) era ácido 4-[(*E*)-2-(3-metoxifenil)etenil]benzoico (0,250 g, 9 %), aislado en forma de un sólido de color blanco, p.f. = 200-205 °C.

RMN ¹H (DMSO-d₆): 12,88 (1H, a), 7,94 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,72 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,37 (2H, d, J = 3,6 Hz), 7,31 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,22 (2H, m), 6,88 (1H, m), 3,80 (3H, s).

IR (KBr): 1674, 1596, 1429, 1317, 1280, 1242, 1180, 1036, 948, 849, 770 cm⁻¹.

HREIMS: 254,0945 calculado para C₁₆H₁₄O₃ 254,0977.

Preparación 5Ácido 4-[(E)-2-(3-quinolinil)etenil]benzoico5 (i) 4-[(E)-2-(3-Quinolinil)etenil]benzoato de metilo

A una solución de 4-[(dietoxifosforil)metil]benzoato de metilo (0,911 g, 3,18 mmol; véase la Preparación 4 (i) anterior) en THF (10 ml, seco) en una atmósfera de nitrógeno se añadió hidruro sódico (0,678 g, 60 %, 18,8 mmol). Después de enfriar la mezcla de reacción a 0 °C, se añadió cuidadosamente quinolina-3-aldehído (0,500 g, 3,18 mmol) en THF (10 ml, seco) gota a gota con agitación. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y a continuación se inactivó con agua. Después de neutralización con HCl diluido, las dos fases se separaron, la fase de agua se extrajo con acetato de etilo y las fases orgánicas se combinaron, se secaron (MgSO₄), se filtraron y el disolvente se retiró a presión reducida para obtener un sólido de color blanco. El producto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando 25 % de acetato de etilo/*n*-hexano (R_F = 0,50) para obtener el compuesto del subtítulo (0,900 g, 98 %), en forma de un sólido de color blanco, p.f. = 92-94 °C.

RMN ¹H (DMSO-d₆): 9,25 (2H, d, J = 2,0 Hz), 8,54 (2H, d, J = 2,0 Hz), 8,01 (2H, m), 7,82 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,75 (1H, t, J = 6,8 Hz), 7,64 (2H, d, J = 3,6 Hz), 7,63 (1H, t, J = 8,1 Hz), 3,87 (3H, s).

IR (KBr): 1716, 1598, 1460, 1273, 1173, 750 cm⁻¹.

HREIMS: encontrado: 289,1104 calculado para C₁₉H₁₅NO₂ 289,1103.

20 (ii) Ácido 4-[(E)-2-(3-quinolinil)-etenil]benzoico

Se suspendió 4-[(E)-2-(3-quinolinil)etenil]benzoato de metilo (0,840 mg, 3,36 mmol; véase la etapa (i) anterior) en metanol (10 ml) y agua (20 ml) a lo que se añadió solución de hidróxido sódico (NaOH 0,580 g, 14,5 mmol en 10 ml de agua) con agitación. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 h. Al principio se disolvió el material de partida y a continuación apareció un precipitado de color blanco. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo y a continuación se añadió HCl diluido gota a gota con agitación vigorosa hasta que se alcanzó pH 2. El compuesto del título se formó en forma de un material sólido de color amarillo, que se retiró por filtración, se lavó con agua y se secó al vacío a 60 °C (0,640 g, 69 %), p.f. = 287-290 °C.

RMN ¹H (DMSO-d₆): 12,91 (1H, a), 9,25 (1H, d, J = 2,1 Hz), 8,54 (1H, d, J = 2,1 Hz), 8,03-7,97 (4H, m), 7,69-7,59 (3H, m).

IR (KBr): 1694, 1586, 1541, 1423, 1310, 1272, 1172, 962, 767, 687 cm⁻¹.

HREIMS: encontrado: 275,0948 calculado para C₁₈H₁₃NO₂ 275,0946.

35 Preparación 6Ácido 4-[(E)-2-(1-metil-1H-pirrol-2-il)etenil]benzoico, sal de litio40 (i) 4-[(E)-2-(1-Metil-1H-pirrol-2-il)etenil]benzoato de metilo

A una solución de 4-[(dietoxifosforil)metil]benzoato de metilo (0,820 g, 2,86 mmol; véase la Preparación 4 (i) anterior) en THF (10 ml, seco) en una atmósfera de nitrógeno se añadió hidruro sódico (0,573 g, 60 %, 14,3 mmol). Después de enfriar la mezcla de reacción a 0 °C, se añadió cuidadosamente *N*-metilpirrol-2-aldehído (0,312 g, 2,86 mmol en 10 ml de THF, seco) gota a gota con agitación. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y a continuación se inactivó con agua. Después de neutralización con HCl diluido, las dos fases se separaron. La fase de agua se extrajo con acetato de etilo y las fases orgánicas se combinaron, se secaron (MgSO₄), se filtraron y el disolvente se retiró a presión reducida para obtener un sólido de color amarillo. El producto se purificó por cromatografía en columna sobre alúmina usando un 2 % de acetato de etilo/*n*-hexano (R_F = 0,20) y se aumentó gradualmente a un 10 % para obtener el compuesto del subtítulo (0,140 g, 20 %), en forma de un sólido de color amarillo, p.f. = 95-98 °C.

RMN ¹H (DMSO-d₆): 7,91 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,68 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,35 (1H, d, J = 16,4 Hz), 6,95 (1H, d, J = 16,4 Hz), 6,83 (1H, t, J = 2,0 Hz), 6,56 (1H, dd, J = 1,5 Hz y J = 3,7 Hz), 6,06 (1H, t, J = 3,1 Hz), 3,84 (3H, s), 3,71 (3H, s).

IR (KBr): 1704, 1597, 1420, 1270, 1175, 1107, 955, 767, 745 cm⁻¹.

HREIMS: encontrado: 241,1106 calculado para C₁₅H₁₅NO₂ 241,1103.

55 (ii) Ácido 4-[(E)-2-(1-metil-1H-pirrol-2-il)etenil]benzoico, sal de litio

Se suspendió 4-[(E)-2-(1-metil-1H-pirrol-2-il)etenil]benzoato de metilo (40 mg, 0,166 mmol; véase la etapa (i) anterior) en una mezcla de metanol (1 ml) y solución de hidróxido de litio (16 mg de LiOH en 2 ml de agua). La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante una noche con agitación. Esta solución se liofilizó y el compuesto del título se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Preparación 7Ácido 3-[(E)-2-(3-metoxifenil)etenil]benzoico5 (i) 3-[(Dietoxifosforil)metil]benzoato de metilo

Una mezcla de 3-(bromometil)benzoato de metilo (2,51 g, 10,9 mmol) y fosfito de trietilo (3,62 g, 21,8 mmol, 2 equivalentes molares) se calentó a 160 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 2 h. El exceso fosfito de trietilo se retiró al vacío para obtener el compuesto del subtítulo en forma de un aceite incoloro (3,03 g, 97 %).

10 RMN ¹H (DMSO-d₆): 7,91 (1H, s), 7,84 (1H, d, J = 6,7 Hz), 7,56 (1H, d, J = 6,7 Hz), 7,46 (1H, t, J = 8,0 Hz), 4,00 (4H, quintuplete, J = 6,8 Hz), 3,85 (3H, s), 3,36 (2H, d, J = 22,0 Hz), 1,16 (6H, t, J = 6,8 Hz).
IR (KBr): 1722, 1590, 1442, 1289, 1251, 1197, 1103, 1035, 966, 847, 803, 753 cm⁻¹.
HREIMS: Encontrado: 296,1179 calculado para C₁₅H₂₁O₄P 296,1177.

15 (ii) Metil-3-[(E)-2-(3-metoxifenil)etenil]benzoato

A una solución de 3-[(dietoxifosforil)metil]benzoato de metilo (1,02 g, 3,56 mmol; véase la etapa (i) anterior) en THF (5 ml, seco) en una atmósfera de nitrógeno se añadió hidruro sódico (0,212 g, 60 %, 18,8 mmol). Después de enfriar la mezcla de reacción a 0 °C, se añadió cuidadosamente *m*-anisaldehído (0,485 g, 3,56 mmol) en THF (10 ml, seco) gota a gota con agitación. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y a continuación se inactivó con agua. Después de neutralización con HCl diluido, las dos fases se separaron. La fase de agua se extrajo con acetato de etilo y las fases orgánicas se combinaron, se secaron (MgSO₄), se filtraron y el disolvente se retiró a presión reducida. El producto se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice (R_F = 0,80, 20 % de acetato de etilo/*n*-hexano) para obtener el compuesto del subtítulo en forma de un sólido de color blanco (0,747 g, 78 %), p.f. = 92-94 °C.

25 RMN ¹H (DMSO-d₆): 8,16 (1H, s), 7,91 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,86 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,55-7,20 (6H, m), 6,87 (1H, dd, J = 1,7 Hz y J = 8,0 Hz), 3,88 (3H, s), 3,80 (3H, s).
IR (KBr): 1710, 158, 1467, 1440, 1267, 1161, 792, 744, 686 cm⁻¹.
HREIMS: encontrado: 268,1101 calculado para C₁₇H₁₆O₃ 268,1099.

30

(iii) Ácido 3-[(E)-2-(3-metoxifenil)etenil]benzoico

Se suspendió metil-3-[(E)-2-(3-metoxifenil)etenil]benzoato (0,740 mg, 2,75 mmol; véase la etapa (ii) anterior) en metanol (10 ml) y agua (20 ml) a lo que se añadió solución de hidróxido de litio (LiOH 0,199 g, 8,27 mmol en 10 ml de agua) con agitación. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo y a continuación se añadió HCl diluido gota a gota con agitación vigorosa hasta que se alcanzó pH 2. Se retiró por filtración un producto en forma de un material sólido de color blanco, se lavó con agua y se secó al vacío a 60 °C para obtener el compuesto del título (0,235 g, 34 %), p.f. = 195-198 °C.

35 RMN ¹H (DMSO-d₆): 8,12 (1H, s), 7,78 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,63 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,37-7,18 (7H, m), 6,83 (1H, dd, J = 1,7 Hz y J = 8,0 Hz), 3,80 (3H, s).
IR (KBr): 1684, 1586, 1541, 1423, 1310, 1272, 961, 767, 687 cm⁻¹.
HREIMS: encontrado: 254,0935 calculado para C₁₆H₁₄O₃ 254,0943.

45 Preparación 8Ácido 1-metil-4-[(E)-2-(4-nitrofenil)etenil]-1H-pirrol-2-carboxílico(i) 4-Nitrobencilfosfonato de dietilo

50 Una mezcla de bromuro de 4-nitrobencilo (2,05 g, 0,949 mmol) y fosfito de trietilo (2,23 g, 1,34 mmol) se calentó a 160 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 2 h. El exceso de fosfito de trietilo se retiró al vacío para obtener el compuesto del subtítulo en forma de un aceite de color marrón (2,50 g, 96 %).

55 RMN ¹H (DMSO-d₆): 8,20 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,57 (2H, dd, J = 2,4 Hz y J = 8,8 Hz), 3,97 (4H, c, J = 7,0 Hz), 3,48 (2H, d, J = 22,4 Hz), 1,18 (6H, t, J = 7,0 Hz).
IR (KBr): 2982, 2910, 1601, 1521, 1392, 1347, 1254, 1028, 959, 864, 777, 695 cm⁻¹.
HREIMS: Encontrado 273,0765 calculado para C₁₁H₁₆O₅NP 273,0766.

(ii) Etil-1-metil-4-[(E)-2-(4-nitrofenil)etenil]-1H-pirrol-2-carboxilato

60 A una solución de 4-nitrobencilfosfonato de dietilo (0,525 g, 1,92 mmol; véase la etapa (i) anterior) en THF (5 ml, seco) en una atmósfera de nitrógeno se añadió hidruro sódico (0,115 g, 60 %, 2,88 mmol). Después de enfriar la mezcla de reacción a 0 °C, se añadió cuidadosamente 4-formil-1-metil-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo (0,348 g, 1,92 mmol) en THF (10 ml, seco) gota a gota con agitación. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y a continuación se inactivó con agua. Después de neutralización con HCl diluido, las dos fases se separaron. La fase de agua se extrajo con acetato de etilo y las fases orgánicas se combinaron, se secaron (MgSO₄), se filtraron y el disolvente se retiró a presión reducida. Se recogió un sólido de color amarillo y se trituró

65

con metanol templado para obtener un sólido de color amarillo (288 mg). Las aguas madre se recogieron y se purificaron usando cromatografía en columna sobre gel de sílice ($R_F = 0,50$, 50 % de acetato de etilo/*n*-hexano) para obtener material adicional (100 mg). El compuesto del subtítulo se aisló en forma de un sólido de color amarillo (0,388 g, 40 %), p.f. = 165-168 °C.

- 5 RMN (DMSO- d_6): 8,19 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,73 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,40 (1H, d, $J = 1,5$ Hz), 7,34 (1H, d, $J = 16,3$ Hz), 7,20 (1H, d, $J = 1,5$ Hz), 7,09 (1H, d, $J = 16,3$ Hz), 4,26 (2H, c, $J = 7,1$ Hz), 3,87 (3H, s), 1,28 (3H, t, $J = 7,1$ Hz).
IR (KBr): 1680, 1632, 1588, 1546, 1508, 1338, 1249, 1142, 1101, 980, 849, 760 cm^{-1} .
HREIMS: encontrado 300,1111 calculado para $C_{16}H_{16}O_4N_2$ 300,1110.

10 (iii) Ácido 1-metil-4-[(*E*)-2-(4-nitrofenil)etenil]-1*H*-pirrol-2-carboxílico

Se suspendió etil-1-metil-4-[(*E*)-2-(4-nitrofenil)etenil]-1*H*-pirrol-2-carboxilato (0,100 mg, 0,333 mmol; véase la etapa (ii) anterior) en etanol (4 ml), THF (8 ml) y agua (20 ml) a lo que se añadió solución de hidróxido sódico (NaOH 0,190 g, 4,75 mmol en 10 ml de agua) con agitación. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y a continuación se añadió $HCl_{(conc.)}$ gota a gota con agitación vigorosa hasta que se alcanzó pH 2. Se retiró por filtración un material sólido de color amarillo, se lavó con agua y se secó al vacío a 60 °C para proporcionar el compuesto del título (50 mg, 55 %), p.f. = 212-215 °C (descomposición).

- 15 RMN 1H (DMSO- d_6): 12,37 (1H, a), 8,18 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,72 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,36 (1H, d, $J = 1,5$ Hz), 7,34 (1H, d, $J = 16,3$ Hz), 7,15 (1H, d, $J = 1,5$ Hz), 7,04 (1H, d, $J = 16,3$ Hz), 3,86 (3H, s).
20 IR (KBr): 1671, 1634, 1588, 1505, 1449, 1337, 1281, 1255, 1184, 1145, 1105, 833, 802, 742, 688 cm^{-1} .
HREIMS: encontrado 272,0795 calculado para $C_{14}H_{12}O_4N_2$ 272,0797.

Preparación 9

25 Ácido 4-[(*E*)-2-(4-piridinil)etenil]benzoico

Se colocaron 4-carboxibenzaldehído (2,03 g, 13,3 mmol, Aldrich) y 4-picolina (1,24 g, 13,3 mmol, Aldrich) en un matraz de fondo redondo, a lo que se añadieron 20 ml de anhídrido acético. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 24 h. El sólido se filtró y el sólido se lavó con ácido acético y a continuación con agua antes de secarse al vacío a 50 °C durante una noche para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (426 mg, 14 %).

- 30 RMN 1H (DMSO- d_6): 7,40 (1H, d, $J = 16$ Hz), 7,60 (2H, d, $J = 6$ Hz), 7,62 (1H, d, $J = 16$ Hz), 7,77 (2H, d, $J = 8$ Hz), 7,97 (2H, d, $J = 8$ Hz), 8,57 (2H, d, $J = 6$ Hz), 10,10 (1H, s).
35 IR (KBr): 1606, 1690, 2995 cm^{-1} .
HRFABMS: Encontrado 226,2424 calculado para $C_{14}H_{11}NO_2$ 225,2426.

Preparación 10

40 (1-Metil-4-nitro-1*H*-pirrol-2-il)metilfosfonato de dietilo

40 (i) 1-Metil-4-nitro-1*H*-pirrol-2-carbaldehído

(Véase, por ejemplo, Sucking, C. J., Khalaf, A.I., Pitt A.R., Scobie, M., Tetrahedron, 2000, 56, 5225.)

- 45 Se añadió gota a gota HNO_3 (70 %) (1,6 ml) a anhídrido acético (8 ml) a -25 °C, y se mantuvo en agitación durante un período adicional de 20 min. Esta solución se añadió gota a gota a una solución de 1-metilpirrol-2-carboxaldehído (Aldrich) (1,74 g, 15,96 mmol), en anhídrido acético (12 ml) a -25 °C y se dejó que volviera a TA durante 2 h. La solución se enfrió a -40 °C, momento en el que se formó un precipitado. El precipitado se recogió y se lavó con hexano y a continuación se secó a presión reducida hasta el compuesto del subtítulo (0,540 g, 22 %).
p.f. = 157-159 °C, (Lit = 158-160 °C).

- 50 RMN 1H ($CDCl_3$): 4,04 (3H, s, CH_3), 7,43 (1H, d, Ar-H, $J = 1,6$ Hz), 7,68 (1H, d, Ar-H, $J = 1,6$ Hz).
IR (KBr): 3139 ν (N-Me), 3125 ν (Ar-H), 2958 ν (C-H (COH)), 1671 ν (C=O), 1504, 1311 ν (N=O) cm^{-1} .
Anal. Calc. para $C_6H_6O_3N_2$ C, 46,76; H, 3,92; N, 18,18; O, 31,14, Encontrado: C, 46,29; H, 3,68; N, 17,47.

55 (ii) (1-Metil-4-nitro-1*H*-pirrol-2-il)metanol

Se puso 1-metil-4-nitro-1*H*-pirrol-2-carbaldehído (0,400 g, 2,08 mmol; véase la etapa (i) anterior) en 50 ml de etanol anhidro en atmósfera de N_2 . Se añadió $NaBH_4$ (0,040 g, 1,04 mmol) en pequeñas porciones durante 5 min y la solución se mantuvo en agitación durante 20 min. Se añadió lentamente agua (10 ml) para interrumpir la reacción. A continuación se extrajeron los componentes orgánicos con acetato de etilo (2 x 20 ml) y las fracciones orgánicas resultantes se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y el disolvente se retiró a presión reducida para proporcionar el compuesto del subtítulo en forma de un sólido de color marrón claro (0,318 g, 98 %).
p.f. = 89-90 °C, (Lit = 90,5-91,5 °C).

- 60 IR (KBr): 3521 ν (O-H), 3131 ν (N-Me), 2934, 2888 ν (Ar-H), 1490, 1412 ν (C=C), 1520, 1337 ν (N=O) cm^{-1} .
65 RMN 1H ($CDCl_3$): 3,67 (3H, s, N-Me), 4,40 (2H, d, CH_2 , $J = 5,4$ Hz), 5,18 (1H, t, OH, $J = 3,0$ Hz), 6,57 (1H, d, Ar-H, $J = 1,6$ Hz), 7,92 (1H, d, Ar-H, $J = 1,6$ Hz).

(iii) (1-Metil-4-nitro-1*H*-pirrol-2-il)metilfosfonato de dietilo

Se recogió (1-metil-4-nitro-1*H*-pirrol-2-il)metanol (0,100 g, 0,64 mmol; véase la etapa (ii) anterior) en DCM (5 ml), y se añadió lentamente SOCl₂ (5 ml), a continuación la solución se calentó a reflujo durante 15 min y el exceso de SOCl₂ se retiró a presión reducida. El residuo se calentó en P(OEt)₃ (3 ml) durante 1 h a 160 °C y el exceso de P(OEt)₃ se retiró a continuación a alto vacío (1,5 mmHg a 70 °C) para formar el compuesto del título inicialmente en forma de un aceite de color marrón, que solidificó después de 48 h a 0-4 °C en forma de un sólido cristalino de color marrón (0,173 g, 98 %).

IR (NaCl): 3137 ν (N-Me), 2985 ν (Ar-H), 1556, 1438 ν (C=C), 1519, 1346 ν (N=O), 1308 ν (P=O), 1163 δ (P-O-C) cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃): 1,20 (6H, t, CH₃, J = 6,8 Hz), 3,08 (2H, d, (CH₂)P, J = 20,4 Hz), 3,65 (3H, s, N-Me), 4,01 (4H, c, (CH₂)CH₃, J = 6,8 Hz), 6,54 (1H, d, Ar-H, J = 1,6 Hz), 7,39 (1H, d, Ar-H, J = 1,6 Hz), δ_P $\delta^{31}P$ (CDCl₃), 23,44.

HRFABMS: Encontrado 276,0875 calculado para C₁₀H₁₇N₂O₅P 276,0873.

Preparación 11

4-Formil-1-metil-1*H*-pirrol-2-carboxilato de etilo(i) 2-Tricloroacetil-*N*-metilpirrol

(Véase, por ejemplo, Suckling, C. J., Khalaf, A.I., Pitt A.R., Scobie, M., Tetrahedron, 2000, 56, 5225.)

Se puso cloruro de tricloroacetilo (36,2 g, 200,65 mmol) en DCM (130 ml) en un matraz de fondo redondo a temperatura ambiente en atmósfera de N₂. A continuación se añadió gota a gota una solución de *N*-metilpirrol (16,2 g, 200,32 mmol) (Aldrich) en DCM (70 ml) durante 2,5 h y la solución se mantuvo en agitación durante una noche. A continuación se retiró el disolvente a presión reducida para proporcionar un producto en bruto, que se filtró a través de una columna de sílice usando DCM como eluyente para proporcionar el compuesto del subtítulo en forma de un sólido de color amarillo (31,690 g, 70 %). p.f. = 62-64 °C, (Lit = 64-65 °C).

IR (KBr): 3137, 3119 ν (N-Me), 3005, 2952 ν (C-H), 1655 ν (C=O), 1238, 1124 ν (C-O), 742 δ (C-H) cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃): 3,98 (3H, s, CH₃), 6,23 (1H, dd, Ar-H, J = 2,6 Hz y J = 3,9 Hz), 5,97 (1H, d, Ar-H, J = 1,6 Hz), 7,51 (1H, c, Ar-H, J = 7,2 Hz), ¹³C (CDCl₃): 38,68 (CH₃), 96,52 (CCl₃), 109,07 (C), 122,02 (C-H), 124,18 (C-H), 133,80 (C-H), 173,04 (C=O).

(ii) 1-Metil-1*H*-pirrol-2-carboxilato de etilo

(Véase, por ejemplo, Suckling, C. J., Khalaf, A.I., Pitt A.R., Scobie, M., Tetrahedron, 2000, 56, 5225.)

Se pusieron 2-tricloroacetil-*N*-metilpirrol (1,47 g, 6,51 mmol; véase la etapa (i) anterior) y EtOH (20 ml) en un matraz de fondo redondo, a lo que se añadió NaOEt (0,33 g, 6,52 mmol) y la mezcla resultante se calentó a reflujo y se agitó durante 1 h. La reacción se interrumpió con agua (10 ml) y se extrajo con DCM (2 x 20 ml). Las fracciones de DCM se combinaron, se secaron (MgSO₄), y se redujeron al vacío para proporcionar el compuesto del subtítulo en forma de un aceite de color amarillo (0,926 g, 93 %).

IR (KBr), 3136 ν (N-Me), 2980 ν (C-H), 1713 ν (C=O), 1244, 1114 ν (C-O), 599 δ (C-H) cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃): 1,35 (3H, t, CH₂ (CH₃), J = 7,2 Hz), 3,93 (3H, s, CH₃), 4,27 (2H, c, CH₂, J = 7,2 Hz), 6,11 (1H, dd, Ar-H, J = 2,6 Hz y J = 4,0 Hz), 6,78 (1H, t, CH₂, J = 2,1 Hz), 6,94 (1H, dd, Ar-H, J = 2,6 Hz y J = 4,0 Hz).

(iii) 4-Formil-1-metil-1*H*-pirrol-2-carboxilato de etilo

Se añadieron 1-metil-1*H*-pirrol-2-carboxilato de etilo (3,69 g, 28,24 mmol; véase la etapa (ii) anterior) y AlCl₃ (8,02 g, 60,11 mmol) a una solución de nitrometano (40 ml), y 1,2-dicloroetano (40 ml) a -30 °C. Se añadió rápidamente diclorometil metil éter (2,5 ml, 28 mmol) en 1,2-dicloroetano (10 ml) a la solución y la mezcla se mantuvo en agitación a -30 °C durante 16 h. La solución se vertió a continuación sobre hielo (50 g) y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo a continuación con éter (50 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron y el disolvente se retiró a presión reducida, para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido cristalino de color marrón/negro (4,77 g, 94 %). p.f. = 69-71 °C, (Lit = 66-68 °C).

IR (NaCl): 3129 ν (N-Me), 2981 ν (Ar-H), 2767, 2719 ν (C-H (CHO)), 1676 ν (C=O), 1541, 1500, 1471 ν (C=C) 1260, 1210 ν (C-O), 1437 δ (CH₃, CH₂) cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃): 1,36 (3H, t, CH₂ (CH₃), J = 7,2 Hz), 3,98 (3H, s, N-Me), 4,32 (2H, c, (CH₂) CH₃, J = 7,2 Hz), 7,37 (2H, m, 2 (Ar-H)), 9,76 (1H, s, CO (H)).

Preparación 12

Ácido 1-metil-4-[(*E*)-2-(3-quinolinil)etenil]-1*H*-pirrol-2-carboxílico(i) 3-Quinolinilmetanol

Se disolvió 3-quinolinilacetaldehído (Aldrich) (1,04 g, 6,64 mmol) en etanol anhidro (20 ml), a continuación se añadió

NaBH₄ (0,250 g, 3,95 mmol) en pequeñas porciones durante 10 min y la solución resultante se mantuvo en agitación durante un período adicional de 30 min. A continuación se añadió agua (20 ml) y la solución resultante se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄), se filtraron y el disolvente se retiró a presión reducida para obtener el compuesto del subtítulo.

5

(ii) Cloruro de 3-(clorometil)quinolinio

Se disolvió 3-quinolinilmetanol (que se preparó en la etapa (i) anterior) en DCM (2 ml) y se añadió SOCl₂ (5 ml) (gota a gota inicialmente) a la solución, que a continuación se calentó a reflujo durante 1 h. A continuación se retiraron el DCM y el exceso de SOCl₂ a presión reducida para proporcionar el compuesto del subtítulo, que se empleó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

10

(iii) 3-Quinolinilmetilfosfonato de dietilo

Se disolvió cloruro de 3-(clorometil)quinolinio (que se preparó en la etapa (ii) anterior) en agua (5 ml) y se lavó con Na₂CO₃ (1 M), y a continuación la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 15 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄ y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se disolvió a continuación en POEt₃ (3 ml) y la solución se calentó a reflujo durante 1 h. A continuación se retiró el exceso de POEt₃ a alto vacío para proporcionar el compuesto del subtítulo en forma de un aceite viscoso de color naranja (1,816 g, 98 %).

15

20

ν_{\max} KBr/cm⁻¹, 3056, 2982, 2931, 2907 ν (C-H), 1606 ν (C=N), 1571, 1495, 1443 ν (C=C), 1253 ν (P=O), 1052 δ (P-O-C).

δ_{H} ¹H (CDCl₃), 1,25 (6H, m, 2 (CH₃)), 3,30 (2H, d, CH₂ (J = 21,9 Hz)), 4,06 (4H, m, 2 (CH₂)), 7,55 (1H, t, Ar-H (J = 7,2 Hz)), 7,70 (1H, t, Ar-H (J = 7,2 Hz)), 7,81 (1H, d, Ar-H (J = 8,0 Hz)), 8,09 (1H, d, Ar-H (J = 8,0 Hz)), 8,12 (1H, s, Ar-H), 8,81 (1H, s, Ar-H), δ_{P} ³¹P (CDCl₃), 25,77.

25

LREIMS: Encontrado 280,10 (M+H) calculado para C₁₄H₁₈NO₃P 279,10.

(iv) 1-Metil-4-[(E)-2-(3-quinolinil)etenil]-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo

30

Se disolvió 3-quinolinilmetilfosfonato de dietilo (0,503 g, 1,93 mmol; véase la etapa (iii) anterior) en THF anhidro (2 ml) y a continuación se añadió NaH (0,273 g, 11,37 mmol) en pequeñas porciones a la solución y la mezcla resultante se dejó envejecer a continuación durante un período adicional de 10 min. Se añadió gota a gota 4-formil-1-metil-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo (0,313 g, 1,92 mmol; véase la Preparación 11 anterior) en THF anhidro (3 ml) y la solución se mantuvo en agitación durante 16 h. Se añadió agua (5 ml) a la mezcla (gota a gota inicialmente) momento en el que el compuesto del subtítulo precipitó en forma de un sólido de color amarillo (0,201 g, 34 %). p.f. = 134-137 °C.

35

ν_{\max} KBr/cm⁻¹, 3001, 2924 ν (C-H), 2854 ν (N-Me) 1699 ν (C=O), 1636 ν (C=C alqueno), 1600 1546, 1494, 1436 ν (C=C), 1367 δ (C-H).

δ_{H} ¹H (CDCl₃), 1,30 (3H, t, CH₃ (J = 7,2 Hz)), 3,88 (3H, s, N-CH₃), 4,25 (2H, c, CH₂ (J = 7,0 Hz)), 7,08 (1H, d, C=C (J = 16,4 Hz)), 7,19 (1H, d, Ar-H (J = 1,6 Hz)), 7,35 (2H, m, Ar-H), 7,58 (1H, t, Ar-H (J = 7,2 Hz)), 7,68 (1H, t, Ar-H (J = 7,2 Hz)), 7,92 (1H, d, Ar-H (J = 8,0 Hz)), 7,97 (1H, d, Ar-H (J = 8,0 Hz)), 8,32 (1H, s, Ar-H), 9,10 (1H, d, Ar-H (J = 2,0 Hz)).

40

HRFABMS: Encontrado 306,1371 calculado para C₁₉H₁₈N₂O₂ 306,1368.

45

(v) Ácido 1-metil-4-[(E)-2-(3-quinolinil)etenil]-1H-pirrol-2-carboxílico

Se suspendió 1-metil-4-[(E)-2-(3-quinolinil)etenil]-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo (0,137 g, 0,44 mmol; véase la etapa (iv) anterior) en etanol (2 ml) y se añadió NaOH (0,052 g, 1,32 mmol) en agua (5 ml) a la solución y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró mientras estaba caliente y a continuación se enfrió a 0 °C. A continuación se añadió gota a gota HCl diluido hasta que el compuesto del título precipitó en forma de un sólido de color amarillo (0,076 g, 62 %). p.f. > 230 °C.

50

ν_{\max} KBr/cm⁻¹: 3462 ν (O-H), 2982 ν (N-Me), 2824 ν (Ar-H), 2854 ν (N-Me) 1685 ν (C=O), 1639 ν (C=C alqueno), 1603 1552, 1494 ν (C=C).

55

δ_{H} ¹H (DMSO): 3,86 (3H, s, N-CH₃), 6,78 (1H, d, Ar-H (J = 1,6 Hz)), 6,88 (1H, d, C=C alqueno (J = 16,4 Hz)), 6,97 (1H, d, Ar-H (J = 1,6 Hz)), 7,30 (1H, d, C=C alqueno (J = 16,4 Hz)), 7,56 (1H, t, Ar-H (J = 7,2 Hz)), 7,65 (1H, d, Ar-H (J = 7,2 Hz)), 7,90 (1H, d, Ar-H (J = 8,0 Hz)), 7,95 (1H, d, Ar-H (J = 8,0 Hz)), 8,28 (1H, s, Ar-H), 9,08 (1H, s, Ar-H).

60

HRFABMS: Encontrado 278,1054 calculado para C₁₇H₁₄N₂O₂ 278,1055.

Preparación 13

Ácido 1-metil-4-[(E)-2-(2-quinolinil)etenil]-1H-pirrol-2-carboxílico

65

(i) 2-Quinolinilmetilfosfonato de dietilo

El compuesto del subtítulo se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al que se ha descrito en la Preparación 12 (iii) anterior, usando cloruro de 2-(clorometil)quinolinio en lugar de cloruro de 3-(clorometil)quinolinio.

5 Rendimiento = 1,790 g, 97 %.

ν_{\max} KBr/cm⁻¹: 3059, 2982, 2930, 2907 ν (C-H), 1618 ν (C=N), 1599, 1562, 1478, 1442 ν (C=C), 1254 ν (P=O), 1027 δ (P-O-C).

δ_{H} ¹H (CDCl₃), 1,26 (6H, m, 2 (CH₃)), 3,67 (2H, d, CH₂ (J = 22,4 Hz)), 4,11 (4H, m, 2 (CH₂)), 7,52 (2H, m, Ar-H), 7,70 (1H, t, Ar-H (J = 7,2 Hz)), 7,81 (1H, d, Ar-H (J = 8,0 Hz)), 8,05 (1H, d, Ar-H (J = 8,0 Hz)), 8,12 (1H, d, Ar-H (J = 8,0 Hz)), δ_{P} ³¹P (CDCl₃), 25,35.

10 HRFABMS: Encontrado 280,1098 (M+H) calculado para C₁₄H₁₈NO₃P 279,1024.

(ii) Cloruro de trifenil(2-quinolinilmetil)fosfonio

15 Se disolvió cloruro de 2-(clorometil)quinolinio (0,669 g, 1,52 mmol) (Aldrich) en agua (5 ml) y se lavó con Na₂CO₃ (1 M). La fase acuosa se extrajo a continuación con acetato de etilo (2 x 15 ml). El extracto de acetato de etilo se secó (MgSO₄) y el acetato de etilo se retiró a presión reducida. El residuo se disolvió en tolueno (10 ml) y PPh₃ (0,324 g, 1,52 mmol) para proporcionar una solución que se calentó a continuación a reflujo durante 18 h antes de enfriarse a 0 °C. El precipitado que se formó se filtró y se secó para proporcionar el compuesto del subtítulo en forma de un sólido de color blanco.

Rendimiento = 0,468 g, 31,3 %, p.f. > 230 °C

ν_{\max} KBr/cm⁻¹: 3053, 2990, 2964, 2903 ν (C-H), 1615 ν (C=N), 1591, 1561, 1485, 1473 ν (P-C), 1436 ν (C=C).

δ_{H} ¹H (DMSO), 5,76 (2H, d, CH₂ (J = 15,1 Hz)), 7,5 (1H, d, Ar-H, J = 8,4), 7,55 (2H, t, Ar-H (J = 7,0 Hz)), 7,71 (6H, m, Ar-H), 7,83 (10H, m, Ar-H), 8,35 (1H, d, Ar-H (J = 8,5 Hz)).

25 δ_{P} ³¹P (CDCl₃), 25,35.

HRFABMS: Encontrado 404,1570 (M⁺) calculado para C₂₈H₂₃NP⁺ 404,1563.

(iii) 1-Metil-4-4[(E)-2-(2-quinolinil)etenil]-1H-pirrol-2-carboxilato de etiloALTERNATIVA I

El compuesto del subtítulo se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al que se ha descrito en la Preparación 12 (iv) anterior, usando 2-quinolinilmetilfosfonato de dietilo (véase la etapa (i) anterior) en lugar de 3-quinolinilmetilfosfonato de dietilo.

35

Rendimiento = 0,248 g, 42 %, p.f. = 140-142 °C.

ALTERNATIVA II

40 Una solución de cloruro de trifenil(2-quinolinilmetil)fosfonio (0,40 g, 0,9 mmol; véase la etapa (ii) anterior) en THF (10 ml) se colocó en un matraz de fondo redondo a TA en atmósfera de N₂. Se añadió gota a gota BuLi (325 μ l, 2,5 M en hexanos, 0,8 mmol), con agitación vigorosa y la solución se mantuvo en agitación durante un período adicional de 1 h. A continuación se añadió gota a gota 4-formil-1-metil-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo (0,175 g, 0,9 mmol) en THF (10 ml) durante 10 min, y la solución se mantuvo en agitación durante una noche. A continuación se retiró el disolvente a presión reducida y el residuo seco se cargó sobre sílice, y el producto se eluyó usando acetato de etilo:hexano 1:2.

Rendimiento = 0,062 g, 22 %, p.f. = 138-140 °C.

ν_{\max} KBr/cm⁻¹: 2997, 2894 ν (C-H), 2854, ν (N-Me) 1689 ν (C=O), 1629 ν (C=C alqueno), 1552, 1488, 1428 ν (C=C), 1359 δ (C-H).

50 δ_{H} ¹H (CDCl₃), 1,38 (3H, t, 2 (CH₃) (J = 7,2 Hz)), 3,95 (3H, s, N-CH₃), 4,31 (2H, c, CH₂ J = 7,0 Hz)), 7,02 (1H, d, Ar-H (J = 1,6 Hz)), 7,11 (1H, d, (H) C=CH (J = 16,4 Hz)), 7,28 (1H, d, Ar-H (J = 1,6 Hz)), 7,48 (1H, t, Ar-H (J = 7,2 Hz)), 7,55 (2H, m, Ar-H), 7,72 (1H, m, Ar-H), 7,88 (1H, d, Ar-H (J = 8,0 Hz)), 8,08 (2H, m, Ar-H).

HRFABMS: Encontrado 306,1370 calculado para C₁₉H₁₈N₂O₂ 306,1368.

(iv) Ácido 1-metil-4-[(E)-2-(2-quinolinil)etenil]-1H-pirrol-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al que se ha descrito en la Preparación 12 (v) anterior, usando 1-metil-4-[(E)-2-(2-quinolinil)etenil]-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo (véase la etapa (ii) anterior) en lugar de 1-metil-4-[(E)-2-(3-quinolinil)etenil]-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo.

60 Rendimiento = 0,095 g, 78 %, p.f. > 230 °C.

ν_{\max} KBr/cm⁻¹: 3423 ν (O-H) 2978 ν (N-Me), 2822 ν (Ar-H), 2864 ν (N-Me) 1680 ν (C=O), 1628 ν (C=C alqueno), 1598, 1554, 1489 ν (C=C).

δ_{H} ¹H (CDCl₃): 3,87 (3H, s, N-CH₃), 6,84 (1H, d, Ar-H (J = 1,6 Hz)), 6,92 (1H, d, C=C alqueno (J = 16,4 Hz)), 7,13 (1H, d, Ar-H (J = 1,6 Hz)), 7,48 (1H, t, Ar-H (J = 7,2 Hz)), 7,62 (1H, d, C=C alqueno (J = 16,4 Hz)), 7,70 (2H, m, Ar-H), 7,89 (2H, m, Ar-H), 8,22 (1H, d, Ar-H (J = 8,0 Hz)).

65

HRFABMS: Encontrado 278,1054 calculado para $C_{17}H_{14}N_2O_2$ 278,1055.

Preparación 14

5 Ácido 2-[(E)-2-(2-quinolinil)etenil]-1,3-tiazol-4-carboxílico

(i) 2,2-Dietoxiacetamida

(Véase, por ejemplo, Inami, K., Shiba, T., *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1985**, 58, 352.)

10 Se añadió dietoxiacetato de etilo (Aldrich) (10 ml, 56,41 mmol) a NH_4OH concentrado (50 ml) y la mezcla se mantuvo en agitación hasta que se obtuvo una solución homogénea (40 horas). A continuación se retiró el disolvente a presión reducida para proporcionar el compuesto del subtítulo en forma de unas agujas finas de color blanco (8,209 g, 99 %).

p.f. = 47-51 °C.

15 ν_{max} KBr/cm⁻¹: 3495, 3298 ν (N-H), 2898 ν (C-H), ν (N-Me) 1673 ν (C=O), 1317 δ (C-O).
 δ_H ¹H (CDCl₃): 1,11 (6H, t, 2 (CH₃) (J = 8,0 Hz)), 4,55 (4H, m, 2 (CH₂)), 4,64 (1 H, s, C-H), 7,25 (2H, d, NH₂ (J = 188,0 Hz)).

LREIMS: Encontrado 148,00 (M+H) calculado para $C_6H_{13}NO_3$ 147,09.

20 (ii) Dietoxiacetonitrilo

(Véase, por ejemplo, Inami, K., Shiba, T., *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1985**, 58, 352.)

25 Se disolvió 2,2-dietoxiacetamida (7,13 g, 49,04 mmol; véase la etapa (i) anterior) en tolueno (50 ml), se añadió NEt_3 (10,4 ml) seguido de P_2O_5 (9,04 g, 64,32 mmol) y la mezcla se agitó durante 1 h. El disolvente se retiró por destilación a presión atmosférica, a continuación el aparato destilación se puso a presión reducida y se continuó la destilación. El compuesto del subtítulo se recogió en forma de un líquido transparente incoloro (4,049 g, 64 %).

p.f. = 100 °C a 12-15 mmHg.

ν_{max} KBr/cm⁻¹: 2983, 2937, 2896 ν (C-H), 2247 ν (N=C), 1067 δ (C-O).

δ_H ¹H (CDCl₃): 1,27 (6H, t, 2 (CH₃) (J = 8,0 Hz)), 3,73 (4H, m, 2 (CH₂)), 5,31 (1H, s, C-H).

30 LREIMS: Encontrado 130,13 (M+H) calculado para $C_6H_{11}NO_2$ 129,08.

(iii) 2,2-Dietoxietanotioamida

(Véase, por ejemplo, Inami, K., Shiba, T., *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1985**, 58, 352.)

35 Se puso dietoxiacetonitrilo (0,050 g, 0,5 mmol; véase la etapa (ii) anterior) en un vial de microondas de 10 ml, y a continuación se añadieron metanol (5 ml) y $(NH_4)_2S$ (54 μ l, 0,5 mmol (solución al 40 % en peso en agua)). El vial se calentó a continuación a 80 °C a 100 W durante 15 min y a continuación se dejó enfriar la reacción a TA. A continuación se retiró el disolvente a presión reducida y el residuo se disolvió en acetato de etilo (15 ml) y se extrajo con agua (2 x 10 ml) y salmuera (2 x 5 ml). La fase orgánica se secó a continuación ($MgSO_4$), se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del subtítulo en forma de un sólido de color blanco/blanquecino (0,081 g, 99 %). p.f. = 92-94 °C.

ν_{max} KBr/cm⁻¹: 3335, 3171 ν (N-H), 2976, 2885 ν (C-H), 2247 ν (N=C), 1645, 1449 ν (C=S), 1019 δ (C-O).

δ_H ¹H (CDCl₃): 1,26 (6H, t, 2 (CH₃) (J = 8,0 Hz)), 3,71 (4H, m, 2 (CH₂)), 5,05 (1H, s, C-H), 7,70 (2H, d, N-H).

45 (iv) 2-(Dietoximetil)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

(Véase, por ejemplo, Inami, K., Shiba, T., *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1985**, 58, 352.)

50 Se disolvieron 2,2-dietoxietanotioamida (0,654 g, 6,03 mmol; véase la etapa (iii) anterior) y bromopiruvato de etilo (Aldrich) (1,28 g, 6,10 mmol) en etanol (10 ml) en presencia de tamices moleculares de 4 Å (1 g). La mezcla se calentó a reflujo durante 45 min y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se disolvió a continuación en acetato de etilo (20 ml) y se extrajo con solución saturada de $NaHCO_3$ (2 x 20 ml), y salmuera (2 x 20 ml). La fracción orgánica se secó a continuación ($MgSO_4$), se filtró y el disolvente se retiró a presión reducida para proporcionar el compuesto del subtítulo (1,452 g, 93 %).

55 ν_{max} KBr/cm⁻¹: 3108 ν (Ar-H), 2981, 2885, 2856 ν (C-H), 1735 ν (C=O), 1505 ν (C=N), 1042 δ (C-O).

δ_H ¹H (CDCl₃): 1,29 (9H, m, 2 (CH₃)), 3,71 (4H, m, 2 (CH₂)), 4,47 (2H, c, CH₂ (J = 7,8 Hz)), 5,70 (1H, s, C-H), 8,19 (1H, s, Ar-H).

HRFABMS: Encontrado 260,0956 (M+H) calculado para $C_{11}H_{17}NO_4S$ 259,0878.

60 (v) 2-Formil-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

(Véase, por ejemplo, Inami, K., Shiba, T., *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1985**, 58, 352.)

65 Se recogió 2-(dietoximetil)-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo (1,34 g, 5,17 mmol; véase la etapa (iv) anterior) en acetona (100 ml) y a continuación se añadió una solución 1 N de HCl (12,8 ml). La solución se calentó a reflujo

durante 45 min y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se disolvió a continuación en acetato de etilo (40 ml) y se extrajo con solución saturada de NaHCO₃ (2 x 40 ml) y salmuera (2 x 40 ml). La fracción orgánica se secó a continuación (MgSO₄), se filtró y el disolvente se retiró a presión reducida para proporcionar el compuesto del subtítulo en forma de un sólido de color marrón claro (0,937 g, 98 %). p.f. = 65-67 °C (Lit = 67-68 °C).

- 5 ν_{\max} KBr/cm⁻¹: 3116 ν (Ar-H), 2983, 2910, 2814 ν (C-H), 1,73 ν (C=O), 1513 ν (C=N), 1060 δ (C-O).
 δ_{H} ¹H (CDCl₃): 1,47 (3H, t, CH₃ (J = 8,0 Hz)), 4,50 (2H, c, CH₂ (J = 8,0 Hz)), 8,52 (1H, d, Ar-H (J = 1,2 Hz)), 10,08 (1H, d, Ar-COH (J = 1,2 Hz)).
 HRFABMS: Encontrado 186,0228 (M+H) calculado para C₇H₇NO₃S 185,0147.

10 (vi) 2-[(E)-2-(2-Quinolinil)etenil]-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo

Se disolvió 2-quinolinilmetilfosfonato de dietilo (0,580 g, 2,08 mmol; véase la Preparación 13 (i) anterior) en THF anhidro (2 ml), a continuación se añadió NaH (0,273 g, 11 mmol) en pequeñas porciones y la solución resultante se mantuvo en agitación durante 10 min. Se añadió gota a gota 2-formil-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo (0,387 g, 2,08 mmol; véase la etapa (v) anterior) en THF anhidro (3 ml) y la solución se mantuvo en agitación durante 16 h. A continuación se añadió agua (5 ml) (gota a gota inicialmente), momento en el que el compuesto del subtítulo precipitó en forma de un sólido de color marrón claro/amarillo.

- 15 Rendimiento = 0,232 g, 36 %, p.f. = 183-186 °C.
 ν_{\max} KBr/cm⁻¹: 3124, 3043 ν (Ar-H), 2955, 2925, 2899, 2853 ν (C-H), 1730 ν (C=O), 1612, 1627 ν (C=C alqueno),
 20 1592, 1553, 1479 ν (C=C).
 δ_{H} ¹H (CDCl₃): 1,34 (3H, t, CH₃ (J = 8,0 Hz)), 4,34 (2H, c, CH₂ (J = 8,0 Hz)), 7,62 (1H, t, Ar-H (J = 7,2 Hz)), 7,74 (1H, d, C=C alqueno (J = 16,1 Hz)), 7,79 (1H, t, Ar-H (J = 6,8 Hz)), 7,98 (3H, m, Ar-H), 8,05 (1H, d, C=C alqueno (J = 16,1 Hz)), 8,42 (1H, d, Ar-H (J = 8,5 Hz)), 8,56 (1H, s, Ar-H).
 HRFABMS: Encontrado 310,0772 calculado para C₁₇H₁₄N₂O₂S 310,0776.

25 (vii) Ácido 2-[(E)-2-(2-quinolinil)etenil]-1,3-tiazol-4-carboxílico

Se suspendió 2-[(E)-2-(2-quinolinil)etenil]-1,3-tiazol-4-carboxilato de etilo (0,137 g, 0,44 mmol; véase la etapa (vi) anterior) en etanol (2 ml), se añadió NaOH (0,052 g, 1,32 mmol) en agua (5 ml) y la solución se calentó a reflujo a continuación durante 2 h. A continuación se filtró en caliente la mezcla de reacción y a continuación se enfrió a 0 °C, después de lo cual se añadió gota a gota HCl diluido hasta que precipitó el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (0,103 g, 83 %). p.f. = 218-220 °C.

- 30 ν_{\max} KBr/cm⁻¹: 3469 ν (O-H), 3105, 3068 ν (Ar-H), 2923, 2853, ν (C-H), 1715 ν (C=O), 1640, 1632 ν (C=C alqueno),
 35 1599, 1541, 1493 ν (C=C), 1320 δ (C-O).
 δ_{H} ¹H (CDCl₃): 7,74 (1H, t, Ar-H (J = 7,2 Hz)), 7,76 (1H, d, C=C alqueno (J = 16,1 Hz)), 7,93 (1H, t, Ar-H (J = 7,2 Hz)),
 8,11 (1H, d, Ar-H (J = 8,5 Hz)), 8,05 (1H, d, Ar-H (J = 8,5 Hz)), 8,19 (2H, m, Ar-H), 8,24 (1H, d, C=C alqueno (J = 16,1 Hz)), 8,58 (1H, s, Ar-H), 8,65 (1H, d, Ar-H (J = 8,5 Hz)).
 HRFABMS: Encontrado 282,0465 calculado para C₁₇H₁₄N₂O₂ 282,0463.

40 Preparación 15

Ácido 4-[(E)-2-(2-quinolinil)etenil]benzoico

A una solución de 4-[(dietoxifosforil)metil]benzoato de metilo (910 mg, 3,18 mmol; véase la Preparación 4 (i) anterior) en THF (20 ml, seco) en una atmósfera de nitrógeno se añadió hidruro sódico (520 mg, dispersión al 60 % en aceite, 13,00 mmol) a 0 °C. Se disolvió 2-quinolinacetaldehído (500 mg, 3,18 mmol) en THF (10 ml, seco) y a continuación se añadió gota a gota a la mezcla de reacción a 0 °C en atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y a continuación se inactivó con agua. El nivel de pH de la mezcla se ajustó a pH 4 mediante la adición gota a gota de HCl_(conc.) con agitación a 0 °C. El material sólido de color amarillo formado se recogió por filtración y se suspendió en metanol (5 ml), a lo que se añadió una solución de hidróxido sódico (572 mg, 10 ml de agua). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 3 h y se formó un sólido de color amarillo. La mezcla de reacción se extrajo con éter (100 ml) y el material sólido se disolvió. La fase acuosa se recogió y se enfrió a 0 °C. Se añadió gota a gota HCl concentrado con agitación hasta pH 4, momento en el que se formó un precipitado. El precipitado de color amarillo se recogió, se lavó con agua y se secó para obtener el compuesto del título (403 mg, 46 %, ácido carboxílico), p.f. = 265-268 °C (descomposición).

- 55 RMN ¹H (DMSO-d₆): 13,01 (1H, a), 8,50 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,07 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,02-7,96 (5H, m), 7,87 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,84 (1H, t, J = 7,2 Hz), 7,67-7,61 (d, J = 16,5 Hz y t, J = 6,5 Hz).
 IR (KBr): 3383, 2593, 1716, 1628, 1603, 1416, 1324, 1209, 1105, 970, 845, 747 cm⁻¹.
 HRCIMS: Encontrado: 276,1022 calculado para C₁₈H₁₄O₂N 276,1025.

60 Preparación 16

Ácido 4-[(E)-2-(2-cloro-3-quinolinil)etenil]benzoico

- 65 El compuesto del título se preparó de acuerdo con un procedimiento análogo al que se ha descrito en la Preparación

15 anterior, usando 2-cloro-3-quinolinacarbaldéido en lugar de 2-quinolinacarbaldéido para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (495 mg, 61 %), p.f. = 190 °C (ablandamiento) y a continuación sublimó aproximadamente a 270 °C.

RMN ¹H (DMSO-d₆): 13,00 (1H, a), 8,92 (1H, s), 8,08 (1H, d, J = 7,6 Hz), 8,03-7,95 (3H, m), 7,84-7,77 (3H, m), 7,70-7,55 (3H, m).

IR (KBr): 3383, 2593, 1716, 1628, 1603, 1416, 1324, 1209, 747 cm⁻¹.

HREIMS: Encontrado: 309,0558 calculado para C₁₈H₁₂³⁵ClNO₂ 309,0556.

Preparación 17

Sal sódica del ácido 4-[(E)-2-(2-naftil)etenil]benzoico o 4-[(E)-2-(naftaleno-6-il)vinil]benzoato sódico

(i) 4-[(E)-2-(2-Naftil)etenil]benzoato de metilo

A una solución de 4-[(dietoxifosforil)metil]benzoato de metilo (916 mg, 3,20 mmol; véase la Preparación 4 (i) anterior) en THF (20 ml, seco) en atmósfera de nitrógeno se añadió hidruro sódico (520 mg, dispersión al 60 % en aceite, 13,00 mmol) a 0 °C. Se disolvió 2-naftaldehído (500 mg, 3,20 mmol) en THF (10 ml, seco) y a continuación se añadió gota a gota a la mezcla de reacción a 0 °C en atmósfera de N₂ y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, seguido de inactivación con agua. El nivel de pH de la mezcla se ajustó a pH 4 mediante la adición gota a gota de HCl_(conc.) con agitación a 0 °C. El análisis por TLC mostró que era el producto requerido (282 mg). La extracción de la fase de agua con acetato de metilo seguido de secado (MgSO₄) proporcionó el compuesto del subtítulo (cantidad total de 846 mg, 92 %), p.f. = 195-198 °C.

RMN ¹H (DMSO-d₆): 8,07 (1H, s), 7,99 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,95-7,90 (3H, d y m, J = 6,3 Hz), 7,81 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,63 (1H, d, J = 16,4 Hz), 7,55-7,48 (3H, d y m, J = 16,4 Hz), 3,87 (3H, s).

IR (KBr): 1718, 1601, 1455, 1439, 1411, 1284, 1193, 1179, 1110, 962, 869, 819, 748, 700 cm⁻¹.

HREIMS: Encontrado: 288,1151 calculado para C₂₀H₁₆O₂ 288,1150.

(ii) Sal sódica del ácido 4-[(E)-2-(2-naftil)etenil]benzoico o 4-[(E)-2-(naftaleno-6-il)vinil]benzoato sódico

Se suspendió 4-[(E)-2-(2-naftil)etenil]benzoato de metilo (280 mg, 0,972 mmol; véase la etapa (i) anterior) en metanol (2 ml) y se añadió solución de hidróxido sódico (NaOH 550 mg, 13,75 mmol en 10 ml de agua). La mezcla de reacción se calentó, con agitación, a reflujo durante una noche. El disolvente se retiró a presión reducida y el sólido de color blanco resultante se trituró con agua y se filtró para obtener el compuesto del título (285 mg, 99 %). p.f. > 230 °C.

RMN ¹H (DMSO-d₆): 8,15-7,75 (8H, m), 7,60-7,35 (5H, m).

IR (KBr): 3393, 1717, 1583, 1535, 1418, 1283, 1102, 957, 865, 824, 741 cm⁻¹.

HREIMS: Encontrado: 229,1015 calculado para C₁₈H₁₃ 229,1017 (se produjo la descarboxilación en la sonda).

Preparación 18

2-[[[4-Amino-1-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil]amino]-5-isopentil-N-[2-(4-morfolinil)etil]-1,3-tiazol-4-carboxamida

(i) 5-Isopentil-2-[[[1-metil-4-nitro-1H-pirrol-2-il)carbonil]amino]-N-[2-(4-morfolinil)etil]-1,3-tiazol-4-carboxamida

Se disolvió ácido 5-isopentil-2-[[[1-metil-4-nitro-1H-pirrol-2-il)carbonil]amino]-1,3-tiazol-4-carboxílico (330 mg, 0,90 mmol; véase la Preparación 3 (iv) anterior) en DMF (2,5 ml, seco), a lo que se añadieron NMM (0,1 ml, seco), 2-(4-morfolinil)etanamina (117 mg, 0,90 mmol) y HBTU (682 mg, 1,80 mmol) a temperatura ambiente con agitación. La agitación se continuó a temperatura ambiente durante 24 h y a continuación la mezcla de reacción se extrajo con solución de hidróxido sódico (381 mg, 9,52 mmol en 10 ml de agua) y acetato de etilo (3 x 50 ml). Las fases orgánicas se recogieron, se secaron (MgSO₄) y el disolvente se retiró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna usando acetato de etilo/metanol que contenía un 1 % de TEA como eluyente (R_F = 0,15). El compuesto del subtítulo se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo pálido (400 mg, 93 %). p.f. 189-192 °C.

RMN ¹H (DMSO-d₆): 12,48 (1H, a), 8,30 (1H, d, J = 1,6 Hz), 7,95 (1H, d, J = 1,6 Hz), 7,66 (1H, t, J = 5,6 Hz), 3,98 (3H, s), 3,59 (4H, t, J = 4,4 Hz), 3,40 (2H, c, J = 6,2 Hz), 3,20 (2H, t, J = 7,7 Hz), 2,69 (3H, s), 2,45-2,40 (4H, m), 1,61-1,48 (3H, m), 0,92 (6H, d, J = 6,4 Hz).

IR (KBr): 3404, 1661, 1559, 1474, 1310, 1292, 1110, 841 cm⁻¹

HRFABMS: Encontrado: 479,2074 calculado para C₂₁H₃₁O₅N₆S 479,2077.

(ii) 2-[[[4-Amino-1-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil]amino]-5-isopentil-N-[2-(4-morfolinil)etil]-1,3-tiazol-4-carboxamida

Se disolvió 5-isopentil-2-[[[1-metil-4-nitro-1H-pirrol-2-il)carbonil]amino]-N-[2-(4-morfolinil)etil]-1,3-tiazol-4-carboxamida (400 mg, 0,836 mmol; véase la etapa (i) anterior) en metanol (25 ml) a lo que se añadió Pd/C al 10 % (300 mg) a 0 °C (en atmósfera de N₂) con agitación. La mezcla de reacción se hidrogenó durante 4 h a temperatura ambiente y presión atmosférica para obtener el compuesto del título, que se usó sin purificación adicional.

Preparación 19Ácido 6-[(E)-2-[4-(metilsulfanil)fenil]etenil]nicotínico5 (i) 6-[(E)-2-(4-(Metilsulfanil)fenil)etenil]nicotinato de metilo

Una mezcla de 4-(metilsulfanil)benzaldehído (250 mg, 1,52 mmol), 6-metilnicotinato de metilo (230 mg, 1,52 mmol), anhídrido acético (310 mg, 3,04 mmol) y una cantidad catalítica de cloruro de cinc se calentó a reflujo durante 12 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente antes de añadir hielo picado seguido de solución al 10 % de hidróxido sódico (gota a gota con agitación) hasta que la mezcla fue básica (pH 8). Se añadió diclorometano y las fases se separaron. Las fases orgánicas combinadas se recogieron, se secaron (MgSO₄) y se concentraron a presión reducida para obtener el producto en bruto en forma de un sólido de color marrón. La mezcla en bruto se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo/*n*-hexano, 1:1, R_F = 0,80), seguido de recristalización en metanol para obtener el compuesto del subtítulo en forma de cristales de color amarillo pálido (251 mg, 58 %). p.f. = 157-159 °C.

RMN ¹H (DMSO-d₆): 9,04 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,26 (1H, dd, J = 2,2 Hz y J = 8,2 Hz), 7,81 (1H, d, J = 16,0 Hz), 7,65 (3H, d, J = 8,3 Hz), 7,38 (1H, d, J = 16,0 Hz), 7,29 (2H, d, J = 8,4 Hz), 3,15 (3H, s), 2,49 (3H, s).

IR (KBr): 1712, 1586, 1435, 1280, 1114, 978, 849, 813, 774, 733 cm⁻¹.

HRCIMS: Encontrado: 286,0899 calculado para C₁₆H₁₆O₂NS 286,0902.

20 (ii) Ácido 6-[(E)-2-[4-(metilsulfanil)fenil]etenil]nicotínico

Se suspendió 6-[(E)-2-[4-(metilsulfanil)fenil]etenil]nicotinato de metilo (80 mg, 0,280 mmol; véase la etapa (i) anterior) en metanol (4 ml) y una solución de hidróxido sódico (250 mg, en agua 10 ml) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 4 h. El disolvente se retiró a presión reducida y la fase acuosa se extrajo con DCM. La fase acuosa se enfrió a 0 °C con hielo y a continuación se añadió gota a gota HCl (conc.) con agitación hasta pH 4, momento en el que se formó un precipitado. El material sólido se filtró, se lavó con agua y se secó a presión reducida para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (75 mg, 99 %). p.f. = 250-253 °C.

RMN ¹H (DMSO-d₆): 9,02 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,23 (1H, dd, J = 2,2 Hz y J = 8,2 Hz), 7,79 (1H, d, J = 16,0 Hz), 7,63 (3H, m), 7,37 (1H, d, J = 16,0 Hz), 7,29 (2H, d, J = 8,4 Hz), 4,49 (3H, s).

IR (KBr): 3419, 2920, 2500, 1698, 1565, 1493, 1381, 1287, 1142, 1090, 967, 809, 775, 786 cm⁻¹.

HRFABMS Encontrado: 272,0739 calculado para C₁₅H₁₄O₂NS 272,0745.

35 Preparación 20Ácido 2-[(E)-2-[4-(metilsulfanil)fenil]etenil]-6-quinolinacarboxílico

Una mezcla de 4-(metilsulfanil)benzaldehído (220 mg, 1,33 mmol), ácido 2-metil-6-quinolinacarboxílico (250 mg, 1,33 mmol), anhídrido acético (310 mg, 3,04 mmol), cloruro de cinc (cantidad catalítica) y xileno (1 ml) se calentó a 140 °C durante una noche. Precipitó un material sólido de color amarillo y se trituró con agua y acetato de etilo que contenía un 5 % de metanol y a continuación se filtró. El compuesto del título se secó a presión reducida a 50 °C durante una noche y proporcionó un sólido de color amarillo (270 mg, 63 %). p.f. = 294-297 °C (descomposición), R_F = 0,50 (acetato de etilo, fluorescente bajo lámpara UV).

RMN ¹H (DMSO-d₆): 13,12 (1H, a), 8,61 (1H, d, J = 1,8 Hz), 8,53 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,19 (1H, dd, J = 1,8 Hz y J = 8,7 Hz), 8,03 (8,7 Hz), 7,93 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,90 (1H, d, J = 16,2 Hz), 7,72 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,49 (1H, d, J = 16,3 Hz), 7,33 (2H, J = 8,4 Hz), 2,52 (3H, s).

IR (KBr): 3422, 2918, 2534; 1681, 1615, 1586, 1493, 1472, 1290, 1185, 1089, 960, 820, 756 cm⁻¹.

HRCIMS: Encontrado: 322,0905 calculado para C₁₉H₁₆O₂NS 322,0902.

50 Preparación 21Ácido 6-[(E)-2-(4-metoxifenil)etenil]nicotínico55 (i) 6-[(E)-2-(4-Metoxifenil)etenil]nicotinato de metilo

Se calentaron 4-metoxibenzaldehído (210 mg, 1,52 mmol), 6-metilnicotinato de metilo (230 mg, 1,52 mmol), anhídrido acético (310 mg, 3,04 mmol) y una cantidad catalítica de cloruro de cinc a 140 °C con agitación durante 12 h. Se añadieron acetato de etilo y salmuera a la mezcla de reacción enfriada y el producto se extrajo. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron (MgSO₄) y el disolvente se retiró a presión reducida. El producto en bruto se aplicó a una columna de gel de sílice y el producto se eluyó con acetato de etilo/*n*-hexano (1:1, R_F = 0,60, fluorescente bajo lámpara UV). Las fracciones que contenían el producto requerido se recogieron y los disolventes se retiraron a presión reducida para obtener el compuesto del subtítulo en forma de un sólido de color amarillo (87 mg, 21 %).

p.f. = 170-173 °C [p.f. ref. = 170 °C: Cluzan, R. y Katz, L. The Boots Company Ltd. Patente US N° 4.009.174, 1977].

RMN ¹H (DMSO-d₆): 9,04 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,25 (1H, dd, J = 2,2 Hz y J = 8,2 Hz), 7,81 (1H, d, J = 16,0 Hz), 7,67-

7,62 (3H, m), 7,28 (1H, d, J = 16,0 Hz), 7,00 (2H, d, J = 8,8 Hz), 3,88 (3H, s), 3,80 (3H, s).
 IR (KBr): 1717, 1606, 1591, 1511, 1433, 1290, 1254, 1175, 1111, 1020, 844, 818, 760, 734 cm⁻¹.
 HRCIMS: Encontrado: 270,1127 calculado para C₁₆H₁₆O₃N 270,1130.

5 (ii) Ácido 6-[(E)-2-(4-metoxifenil)etenil]nicotínico

Se disolvió 6-[(E)-2-(4-metoxifenil)etenil]nicotinato de metilo (80 mg, 0,297 mmol; véase la etapa (i) anterior) en metanol (5 ml) a lo que se añadió solución de hidróxido sódico (145 mg en 10 ml de agua). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 3 h. El disolvente se retiró a presión parcialmente reducida y la solución restante se enfrió a 0 °C. Se añadió gota a gota ácido clorhídrico (conc.) con agitación vigorosa hasta pH 4, momento en el que se formó un precipitado. El material sólido de color amarillo se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó a presión reducida a 50 °C para obtener el compuesto del título (59 mg, 78 %).

p.f. = 230-233 °C (sublimó aproximadamente a 200 °C).

RMN ¹H (DMSO-d₆): 9,03 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,29 (1H, dd, J = 2,1 Hz y J = 8,2 Hz), 7,90-7,65 (4H, m), 7,29 (1H, d, J = 16,0 Hz), 7,01 (2H, m), 3,80 (3H, s).

IR (KBr): 1717, 1681, 1635, 1595, 1513, 1292, 1250, 1173, 1023, 825 cm⁻¹.

HRFABMS: Encontrado: 256,0972 calculado para C₁₅H₁₄O₃N 256,0974.

20 Preparación 22

Ácido 2-[(E)-2-(4-metoxifenil)etenil]-6-quinolinacarboxílico

Una mezcla de ácido 2-metil-6-quinolinacarboxílico (200 mg, 0,936 mmol), 4-metoxibenzaldehído (228 mg, 0,936 mmol), anhídrido acético (630 mg, 6,18 mmol) y una cantidad catalítica de cloruro de cinc se calentó a 140 °C durante 12 h con agitación. La mezcla de reacción enfriada se extrajo con agua y acetato de etilo. La fase orgánica se recogió, se secó (MgSO₄) y el disolvente se retiró a presión reducida para obtener un sólido de color marrón oscuro. Este material se aplicó a una columna de sílice y el producto se eluyó con acetato de etilo/*n*-hexano (1/4). Las fracciones que contenía el producto necesario (R_F = 0,20, acetato de etilo/*n*-hexano 2/1, fluorescente bajo lámpara UV) se recogieron y los disolventes se retiraron a presión reducida. El residuo en forma de un sólido de color amarillo se trituró con *n*-hexano y se filtró para obtener el compuesto del título (71 mg, 25 %), p.f. = 274-277 °C (sublimó aproximadamente a 240 °C).

RMN ¹H (DMSO-d₆): 13,11 (1H, a), 8,60 (1H, d, J = 1,8 Hz), 8,51 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,19 (1H, dd, J = 1,9 Hz y J = 8,8 Hz), 7,91 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,89 (1H, d, J = 16,4 Hz), 7,72 (2H, d, 8,8 Hz), 7,38 (1H, d, J = 16,3 Hz), 7,02 (2H, d, J = 8,8 Hz), 3,81 (3H, s).

IR (KBr): 1682, 1615, 1593, 1510, 1467, 1289, 1252, 1170, 1030, 968, 830 cm⁻¹.

HREIMS. Encontrado: 305,1055 Calculado para C₁₉H₁₅NO₃ 305,1052.

Preparación 23

40 1-Metil-N-[1-metil-5-({[1-metil-5-({[2-(4-morfolinil)etil]amino}carbonil)-1H-pirrol-3-il]amino}carbonil)-1H-pirrol-3-il]-4-amino-1H-pirrol-2-carboxamida

45 (i) 1-Metil-N-[1-metil-5-({[1-metil-5-({[2-(4-morfolinil)etil]amino}carbonil)-1H-pirrol-3-il]amino}carbonil)-1H-pirrol-3-il]-4-nitro-1H-pirrol-2-carboxamida

Se disolvió 1-metil-4-[(1-metil-4-nitro-1H-pirrol-2-il)carbonil]amino)-N-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-pirrol-2-carboxamida (0,343 g, 0,85 mmol; véase la Preparación 1 (iv) anterior) en metanol (10 ml) y se enfrió a 0 °C, a continuación se añadió Pd/C (200 mg) en pequeñas porciones y la solución se agitó en atmósfera de H₂ durante 3 h. La solución se filtró a continuación y el disolvente se retiró a presión reducida. A continuación se añadió una solución de cloruro de 1-metil-4-nitro-1H-pirrol-2-carbonilo (160 g, 0,85 mmol) en DCM (10 ml) y se mantuvo en agitación durante 1 h a TA, el disolvente se retiró a presión reducida, y el producto en bruto obtenido se separó sobre sílice basificada usando una solución 1:1 de metanol y acetato de etilo para proporcionar el compuesto del subtítulo.

Rendimiento = 0,259 g, 58 %, p.f. > 230 °C.

ν_{max} KBr/cm⁻¹: 3334, 3279 ν (N-H), 3135, 3068 ν (Ar-H), 2929, 2867, ν (C-H), 1671, 1633 ν (C=O), 1535, 1308 ν (N=O), 1115 δ (C-O).

δ_H ¹H (DMSO): 3,13 (2H, m, CH₂), 3,25 (2H, m, CH₂), 3,58 (4H, m, (CH₂)-O-(CH₂)), 3,74 (2H, m, CH₂), 3,82 (3H, s, N-Me), 3,86 (3H, s, N-Me), 3,96 (3H, s, N-Me), 6,98 (1H, d, Ar-H (J = 1,6 Hz)), 7,05 (1H, d, Ar-H (J = 1,6 Hz)), 7,22 (1H, d, Ar-H (J = 1,6 Hz)), 7,26 (1H, d, Ar-H (J = 1,6 Hz)), 7,60 (1H, d, Ar-H (J = 1,6 Hz)), 8,18 (1H, d, Ar-H (J = 1,6 Hz)), 8,28 (1H, t, N-H (J = 5,6 Hz)), 9,97 (1H, s, NH), 10,12 (1H, s, NH).

LREIMS: Encontrado 527,42 (M+H) calculado para C₂₄H₃₀N₈O₆ 526,25.

65 (ii) 1-Metil-N-[1-metil-5-({[1-metil-5-({[2-(4-morfolinil)etil]amino}carbonil)-1H-pirrol-3-il]amino}carbonil)-1H-pirrol-3-il]-4-amino-1H-pirrol-2-carboxamida

Se suspendió 1-metil-N-[1-metil-5-({[1-metil-5-({[2-(4-morfolinil)etil]amino}carbonil)-1H-pirrol-3-il]amino}carbonil)-1H-pirrol-3-il]-4-nitro-1H-pirrol-2-carboxamida (156 mg, 0,33 mmol; véase la etapa (i) anterior) en metanol (25 ml) a lo

que se añadió Pd/C al 10 % (108 mg) a 0 °C en atmósfera de nitrógeno con agitación. La mezcla de reacción se hidrogenó durante 5 h a temperatura ambiente y presión atmosférica. El catalizador se retiró sobre Kieselguhr y el metanol se retiró a presión reducida para obtener el compuesto del título, que se usó sin purificación adicional.

5 Ejemplo 1

4-((4-((4-[(E)-2-(3-Metoxifenil)etenil]benzoil)amino)-1-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil)amino)-1-metil-N-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-pirrol-2-carboxamida, sal de trifluoroacetato

- 10 A 4-amino-1-metil-N-[1-metil-5-(((2-(4-morfolinil)etil)amino)carbonil)-1H-pirrol-3-il]-1H-pirrol-2-carboxamida (46 mg, 0,124 mmol; véase la Preparación 1 anterior) en DMF (1 ml), se añadieron HBTU (100 mg, 0,264 mmol), y ácido 4-[(E)-2-(3-metoxifenil)etenil]benzoico (32 mg, 0,124 mmol; véase la Preparación 4 anterior) a temperatura ambiente con agitación. La mezcla de reacción se dejó reposar a temperatura ambiente durante una noche. El producto se purificó por HPLC (no se requirió procesamiento) para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color
- 15 amarillo pálido (26 mg, 29 %) sin punto de fusión definido.
 RMN ¹H (DMSO-d₆): 10,32 (1H, s), 9,97 (1H, s), 9,68 (1H, a), 8,23 (1H, t, 5,6 Hz), 7,97 (2H, d, 8,4 Hz), 7,75 (2H, d, J = 5,6 Hz); 7,3-7,29 (4H, m), 7,22 (2H, m), 7,12 (1H, d, J = 1,5 Hz), 7,00 (1H, d, J = 1,5 Hz), 6,90 (1H, dd, J = 1,5 Hz y J = 3,7 Hz), 3,99 (2H, m), 3,88 (3H, s), 3,83 (3H, s), 3,81 (3H, s), 3,67-3,55 (6H, m), 3,27 (2H, m), 3,14 (2H, m).
 IR (KBr): 1681, 1642, 1577, 1464, 1435, 1404, 1266, 1202, 1134 cm⁻¹.
 20 HRFABMS: encontrado: 611,2971 calculado para C₃₄H₃₉N₆O₅ 611,2982.

Ejemplo 2

25 1-Metil-4-((1-metil-4-((4-[(E)-2-(3-quinolinil)etenil]benzoil)amino)-1H-pirrol-2-il)carbonil)amino)-N-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-pirrol-2-carboxamida, sal de trifluoroacetato

- A 4-amino-1-metil-N-[1-metil-5-(((2-(4-morfolinil)etil)amino)-carbonil)-1H-pirrol-3-il]-1H-pirrol-2-carboxamida (46 mg, 0,124 mmol; véase la Preparación 1 anterior) en DMF (1 ml), se añadieron HBTU (100 mg, 0,264 mmol), y ácido 4-[(E)-2-(3-quinolinil)etenil]benzoico (34 mg, 0,123 mmol; véase la Preparación 5 anterior) a temperatura ambiente con agitación. La mezcla de reacción se dejó reposar a temperatura ambiente durante una noche. El producto se purificó por HPLC (no se requirió procesamiento) para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo
- 30 pálido (36 mg, 39 %) sin punto de fusión definido.
 RMN ¹H (DMSO-d₆): 10,35 (1H, s), 9,98 (1H, s), 9,55 (1H, a), 9,28 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,59 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,23 (1H, t, J = 8,0 Hz), 8,05-7,97 (5H, m), 7,83-7,75 (4H, m), 7,70-7,60 (4H, m), 7,34 (1H, d, J = 1,7 Hz), 7,21 (1H, d, J = 1,7 Hz), 7,13 (1H, d, J = 1,7 Hz), 7,01 (1H, d, J = 1,7 Hz), 4,03-3,99 (2H, m), 3,88 (3H, s), 3,83 (3H, s), 3,69-3,63 (2H, m), 3,59-3,54 (4H, m), 3,28 (2H, m), 3,15 (2H, m).
 IR (KBr): 1681, 1642, 1577, 1464, 1435, 1404, 1266, 1202, 1134 cm⁻¹.
 HRFABMS: encontrado: 632,2982 calculado para C₃₆H₃₈N₇O₄ 632,2985.

40 Ejemplo 3

1-Metil-N-[1-metil-5-(((2-(4-morfolinil)etil)amino)carbonil)-1H-pirrol-3-il]-4-((4-[(E)-2-(1-metil-1H-pirrol-2-il)etenil]benzoil)amino)-1H-pirrol-2-carboxamida; sal de trifluoroacetato

45 (i) 1-Metil-4-((1-metil-4-amino-1H-pirrol-2-il)carbonil)amino)-N-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-pirrol-2-carboxamida

- Se suspendió 1-metil-4-((1-metil-4-nitro-1H-pirrol-2-il)carbonil)amino)-N-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-pirrol-2-carboxamida (86 mg, 0,212 mmol; véase la Preparación 1 (iv) anterior) en metanol (25 ml) a lo que se añadió Pd/C al 10 % (80 mg) a 0 °C en atmósfera de nitrógeno con agitación. La mezcla de reacción se hidrogenó durante 4 h a temperatura ambiente y presión atmosférica. El catalizador se retiró sobre Kieselguhr y el metanol se retiró a presión reducida para obtener la amina, que se disolvió en DMF (1 ml, seco). La amina resultante se utilizó en la siguiente etapa sin purificación.

55 (ii) 1-Metil-N-[1-metil-5-(((2-(4-morfolinil)etil)amino)carbonil)-1H-pirrol-3-il]-4-((4-[(E)-2-(1-metil-1H-pirrol-2-il)etenil]benzoil)amino)-1H-pirrol-2-carboxamida, sal de trifluoroacetato

- Se suspendió ácido 4-[(E)-2-(1-metil-1H-pirrol-2-il)etenil]benzoico, sal de litio (39 mg, 0,166 mmol; véase la Preparación 6 anterior) en DMF (1 ml, seco) a lo que se añadió HBTU (315 mg, 0,830 mmol) seguido de la solución de amina de la etapa (i) anterior. La mezcla de reacción se mantuvo en agitación a temperatura ambiente durante una noche. El producto se purificó por HPLC (no se requirió procesamiento) para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (23 mg, 16 %) sin punto de fusión definido.
- 60 RMN ¹H (DMSO-d₆): 10,26 (1H, s), 9,96 (1H, s), 9,55 (1H, a), 8,22 (1H, a), 7,93 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,68 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,32 (2H, m), 7,20 (1H, s), 7,11 (1H, s), 7,00 (1H, s), 6,95 (1H, d, J = 16,2 Hz), 6,82 (1H, s), 6,53 (1H, s), 6,06 (1H, t, J = 3,1 Hz), 4,02 (2H, m), 3,87 (3H, s), 3,83 (3H, s), 3,72 (3H, s), 3,69-3,66 (2H, m), 3,63-3,53 (4H, m), 3,26-3,23 (2H, m), 3,14-3,11 (2H, m).
- 65

IR (KBr): 1681, 1642, 1577, 1464, 1435, 1404, 1266, 1202, 1134 cm^{-1} .
HRFABMS: encontrado: 584,2984 calculado para $\text{C}_{32}\text{H}_{38}\text{N}_7\text{O}_4$ 584,2985.

Ejemplo 4

5 *N*-[5-([3-(Dimetilamino)propil]amino)carbonil]-1-metil-1*H*-pirrol-3-il]-4-([4-[(*E*)-2-(3-metoxifenil)etenil]benzoilamino)-1-metil-1*H*-pirrol-2-carboxamida, sal de trifluoroacetato

10 A 4-[[4-amino-1-metil-1*H*-pirrol-2-il]carbonil]amino)-*N*-[3-(dimetil-amino)propil]-1-metil-1*H*-pirrol-2-carboxamida (41 mg, 0,124 mmol; véase la Preparación 2 anterior) en DMF (1 ml), se añadieron HBTU (141 mg, 0,372 mmol), y ácido 4-[(*E*)-2-(3-metoxifenil)etenil]benzoico (47 mg, 0,186 mmol; véase la Preparación 4 anterior) a temperatura ambiente con agitación. La mezcla de reacción se dejó reposar a temperatura ambiente durante una noche. El producto se purificó por HPLC (no se requirió procesamiento) para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (66 mg, 51 %) sin punto de fusión definido.

15 RMN ^1H (DMSO- d_6): 10,32 (1H, s), 9,94 (1H, s), 9,38 (1H, s), 8,15 (1H, t, $J = 5,8$ Hz), 7,98 (2H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,75 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,37 (2H, d, $J = 1,5$ Hz), 7,33 (2H, m), 7,21 (2H, m), 7,19 (1H, d, $J = 1,5$ Hz), 7,11 (1H, d, $J = 1,5$ Hz), 6,95 (1H, d, $J = 1,5$ Hz), 8,89 (1H, m), 3,87 (3H, s), 3,82 (3H, s), 3,81 (3H, s), 3,25 (2H, c, $J = 6,1$ Hz), 3,06 (2H, m), 2,79 (6H, d, $J = 4,8$ Hz), 1,84 (2H, quintuplete, $J = 6,7$ Hz).

20 IR (KBr): 1681, 1642, 1581, 1540, 1464, 1435, 1404, 1266, 1202, 1134 cm^{-1} .
HRFABMS: encontrado: 583,3036 calculado para $\text{C}_{33}\text{H}_{39}\text{O}_4\text{N}_6$ 583,3033.

Ejemplo 5

25 *N*-[5-([3-(Dimetilamino)propil]amino)carbonil]-1-metil-1*H*-pirrol-3-il]-1-metil-4-([4-[(*E*)-2-(3-quinolinil)etenil]benzoil]amino)-1*H*-pirrol-2-carboxamida, sal de trifluoroacetato

30 A 4-[[4-amino-1-metil-1*H*-pirrol-2-il]carbonil]amino)-*N*-[3-(dimetilamino)propil]-1-metil-1*H*-pirrol-2-carboxamida (41 mg, 0,124 mmol; véase la Preparación 2 anterior) en DMF (1 ml), se añadieron HBTU (141 mg, 0,372 mmol), y ácido 4-[(*E*)-2-(3-quinolinil)etenil]benzoico (51 mg, 0,186 mmol; véase la Preparación 5 anterior) a temperatura ambiente con agitación. La mezcla de reacción se dejó reposar a temperatura ambiente durante una noche. El producto se purificó por HPLC (no se requirió procesamiento) para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (15 mg, 19 %) sin punto de fusión definido.

35 RMN ^1H (DMSO- d_6): 10,35 (1H, s), 9,95 (1H, s), 9,34 (1H, a), 9,27 (1H, d, $J = 1,9$ Hz), 8,57 (1H, d, $J = 1,9$ Hz), 8,15 (1H, t, $J = 5,7$ Hz), 8,02 (2H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,83 (2H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,76 (1H, dt, $J = 1,4$ Hz y $J = 6,9$ Hz), 7,66 (3H, m), 7,34 (1H, d, $J = 1,5$ Hz), 7,19 (1H, d, $J = 1,5$ Hz), 7,12 (1H, d, $J = 1,5$ Hz), 6,95 (1H, d, $J = 1,5$ Hz), 3,88 (3H, s), 3,82 (3H, s), 3,26 (2H, c, $J = 6,4$ Hz), 3,10 (2H, m), 2,79 (6H, d, $J = 4,9$ Hz), 1,84 (2H, quintuplete, $J = 7,9$ Hz).

40 IR (KBr): 1681, 1642, 1577, 1464, 1436, 1404, 1266, 1202, 1134 cm^{-1} .
HRFABMS: encontrado: 604,3038 calculado para $\text{C}_{35}\text{H}_{38}\text{O}_3\text{N}_7$ 604,3036.

Ejemplo 6

45 *N*-[5-([3-(Dimetilamino)propil]amino)carbonil]-1-metil-1*H*-pirrol-3-il]-4-([3-[(*E*)-2-(3-metoxifenil)etenil]benzoil] amino)-1-metil-1*H*-pirrol-2-carboxamida, sal de trifluoroacetato

50 A 4-[[4-amino-1-metil-1*H*-pirrol-2-il]carbonil]amino)-*N*-[3-(dimetilamino)propil]-1-metil-1*H*-pirrol-2-carboxamida (41 mg, 0,124 mmol; véase la Preparación 2 anterior) en DMF (1 ml), se añadieron HBTU (141 mg, 0,372 mmol), y ácido 3-[(*E*)-2-(3-metoxifenil)etenil]benzoico (47 mg, 0,186 mmol; véase la Preparación 7 anterior) a temperatura ambiente con agitación. La mezcla de reacción se dejó reposar a temperatura ambiente durante una noche. El producto se purificó por HPLC (no se requirió procesamiento) para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (67 mg, 52 %) sin punto de fusión definido.

55 RMN ^1H (DMSO- d_6): 10,37 (1H, s), 9,95 (1H, s), 9,40 (1H, a), 8,17 (2H, m), 7,83 (1H, d, $J = 7,9$ Hz), 7,79 (1H, d, $J = 7,9$ Hz), 7,52 (1H, t, $J = 7,7$ Hz), 7,36-7,29 (4H, m), 7,22 (2H, m), 7,19 (1H, d, $J = 1,5$ Hz), 6,95 (1H, d, $J = 1,5$ Hz), 6,89 (1H, m), 3,88 (3H, s), 3,82 (3H, s), 3,81 (3H, s), 3,25 (2H, c, $J = 6,0$ Hz), 3,06 (2H, m), 2,79 (6H, d, $J = 4,9$ Hz), 1,84 (2H, quintuplete, $J = 7,9$ Hz).

IR (KBr): 1682, 1641, 1578, 1464, 1436, 1404, 1266, 1202, 1134 cm^{-1} .
HRFABMS: encontrado: 583,3029 calculado para $\text{C}_{33}\text{H}_{39}\text{O}_4\text{N}_6$ 583,3033.

Ejemplo 7

60 *N*-[5-([3-(Dimetilamino)propil]amino)carbonil]-1-metil-1*H*-pirrol-3-il]-1-metil-4-([4-[(*E*)-2-(4-piridinil)etenil]benzoil]amino)-1*H*-pirrol-2-carboxamida, sal de trifluoroacetato

(i) 1-Metil-4-[(1-metil-4-amino-1*H*-pirrol-2-il)carbonil]amino)-*N*-[3-(dimetilamino)propil]-1*H*-pirrol-2-carboxamida

65 Se suspendió 1-metil-4-[(1-metil-4-nitro-1*H*-pirrol-2-il)carbonil]amino)-*N*-[3-(dimetilamino)propil]-1*H*-pirrol-2-carboxamida (59 mg, 0,156 mmol; véase la Preparación 2 (ii) anterior) en metanol (25 ml) a lo que se añadió Pd/C al

10 % (59 mg) a 0 °C en atmósfera de nitrógeno con agitación. La mezcla de reacción se hidrogenó durante 3 h a temperatura ambiente y presión atmosférica. El catalizador se retiró sobre Kieselguhr y el metanol se retiró a presión reducida para obtener la amina, que se disolvió en DMF (1,5 ml, seco) y se usó sin purificación adicional.

5 (ii) *N*-[5-([3-(Dimetilamino)propil]amino)carbonil]-1-metil-1*H*-pirrol-3-il]-1-metil-4-([4-[(*E*)-2-(4-piridinil)etenil]benzoil]amino)-1*H*-pirrol-2-carboxamida, sal de trifluoroacetato

A la solución de amina (de la etapa (i) anterior), se añadieron HBTU (121 mg, 0,32 mmol), ácido 4-[(*E*)-2-(4-piridinil)etenil]benzoico (36 mg, 0,16 mmol; véase la Preparación 9 anterior) y NMM (0,30 ml, seco) a temperatura ambiente con agitación. La mezcla de reacción se mantuvo en agitación a temperatura ambiente durante una noche. El producto se purificó por HPLC (no se requirió procesamiento) para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (33 mg, 34 %), sin punto de fusión definido.

RMN ¹H (DMSO-d₆): 10,38 (1H, s), 9,94 (1H, s), 9,28 (1H, a, TFA), 8,15 (1H, t, J = 5,8 Hz), 8,03 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,89 (1H; d, J = 4,9 Hz), 7,85 (2H, d, J = 11,6 Hz), 7,53 (2H, d, J = 16,4 Hz), 7,33 (1H, d, J = 1,5 Hz), 7,18 (1H, d, J = 1,5 Hz), 7,12 (1H, d, J = 1,5 Hz), 6,96 (1H, d, J = 1,5 Hz), 3,87 (3H, s), 3,82 (3H, s), 3,25 (2H, c, J = 6,1 Hz), 3,06 (2H, m), 2,79 (6H, d, J = 4,8 Hz), 1,84 (2H, quintuplete, J = 6,7 Hz).

IR (KBr): 1623, 1638, 1679, 3000, 3430 cm⁻¹.

HRFABMS: encontrado: 554,2882 Calculado para C₃₁H₃₆N₇O₃ 554,2880.

20 Ejemplo 8

N-[5-([5-([3-Dimetilamino)propil]amino)carbonil]-1-metil-1*H*-pirrol-3-il]amino]carbonil]-1-metil-1*H*-pirrol-3-il]-1-metil-4-[(*E*)-2-(4-nitrofenil)etenil]-1*H*-pirrol-2-carboxamida, sal de trifluoroacetato

Se añadieron ácido 1-metil-4-[(*E*)-2-(4-nitrofenil)etenil]-1*H*-pirrol-2-carboxílico (40 mg, 0,146 mmol; véase la Preparación 8 anterior) y HBTU (111 mg, 0,292 mmol) a una solución en DMF (1,5 ml) de 4-[[4-amino-1-metil-1*H*-pirrol-2-il]carbonil]amino]-*N*-[3-(dimetil-amino)propil]-1-metil-1*H*-pirrol-2-carboxamida (41 mg, 0,146 mmol; véase la Preparación 2 anterior) a temperatura ambiente con agitación. La mezcla de reacción se mantuvo a temperatura ambiente durante una noche y a continuación se purificó por HPLC sin necesidad de procesamiento. Las fracciones que contenían el material requerido se recogieron y se liofilizaron para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color naranja (15,1 mg, 15 %) sin punto de fusión definido.

RMN ¹H (DMSO-d₆): 10,03 (1H, s), 9,91 (1H, s), 9,21 (1H, a), 8,19 (2H, d, J = 8,8 Hz), 8,14 (1H, t, J = 5,5 Hz), 7,75 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,41 (1H, d, J = 16,2 Hz), 7,31 (1H, d, J = 1,5 Hz), 7,23 (2H, d, J = 1,5 Hz), 7,17 (1H, d, J = 1,5 Hz), 7,07 (1H, d, J = 1,5 Hz), 6,95 (1H, d, J = 1,5 Hz), 6,94 (1H, d, J = 16,2 Hz), 3,90 (3H, s), 3,86 (3H, s), 3,82 (3H, s), 3,25 (2H, c, 5,9 Hz), 3,06 (2H, m), 2,79 (6H, d, J = 4,5 Hz), 1,90 (2H, quintuplete, J = 7,7 Hz).

IR (KBr): 1663, 1551, 1401, 1288, 1202, 750 cm⁻¹.

HRFABMS: Encontrado: 601,2888 calculado para C₃₁H₃₇N₈O₅ 601,2887.

Ejemplo 9

40

N-[3-(Dimetilamino)propil]-5-isopentil-2-([1-metil-4-([4-[(*E*)-2-(3-quinolinil)etenil]benzoil]amino)-1*H*-pirrol-2-il]carbonil]amino)-1,3-tiazol-4-carboxamida, sal de trifluoroacetato

A 4-[[4-amino-1-metil-1*H*-pirrol-2-il]carbonil]amino]-*N*-[3-(dimetil-amino)propil]-1-metil-1*H*-pirrol-2-carboxamida (49 mg, 0,118 mmol; véase la Preparación 2 anterior) en DMF (1 ml), se añadieron HBTU (90 mg, 0,188 mmol), y ácido 4-[(*E*)-2-(3-quinolinil)etenil]benzoico (33 mg, 0,188 mmol; véase la Preparación 5) a temperatura ambiente con agitación. La mezcla de reacción se dejó reposar a temperatura ambiente durante una noche. El producto se purificó por HPLC (no se requirió procesamiento) para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (21 mg, 31 %) sin punto de fusión definido.

RMN ¹H (DMSO-d₆): 12,11 (1H, s), 10,45 (1H, s), 9,33 (1H, a), 9,28 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,59 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,03 (4H, m), 7,96 (1H, t, J = 6,2 Hz), 7,83 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,77 (1H, t, J = 7,1 Hz), 7,65 (3H, m), 7,54 (1H, d, J = 1,5 Hz), 7,46 (1H, d, J = 1,5 Hz), 3,92 (3H, s), 3,36 (2H, c, J = 6,4 Hz), 3,19 (2H, t, J = 7,7 Hz), 3,06 (2H, m), 2,80 (6H, d, J = 4,8 Hz), 1,84 (2H, quintuplete, J = 6,7 Hz), 1,63-1,50 (3H, m), 0,93 (6H, d, J = 6,3 Hz).

IR (KBr): 1681, 1642, 1581, 1540, 1464, 1435, 1404, 1266, 1202, 1134 cm⁻¹.

HRFABMS: Encontrado: 678,3228 calculado para C₃₈H₄₄N₇O₃S 678,3226.

Ejemplo 10

60

1-Metil-*N*-[1-metil-5-([1-metil-5-([2-(4-morfolinil)etil]amino)carbonil]-1*H*-pirrol-3-il]amino)carbonil]-1*H*-pirrol-3-il]-4-[(*E*)-2-(3-quinolinil)etenil]-1*H*-pirrol-2-carboxamida, sal de trifluoroacetato

A 4-amino-1-metil-*N*-[1-metil-5-([2-(4-morfolinil)etil]amino)carbonil]-1*H*-pirrol-3-il]-1*H*-pirrol-2-carboxamida (46 mg, 0,124 mmol; véase la Preparación 1 anterior) en DMF (1 ml) se añadieron HBTU (83 mg, 0,22 mmol), y ácido 1-metil-4-[(*E*)-2-(3-quinolinil)etenil]-1*H*-pirrol-2-carboxílico (31 mg, 0,11 mmol; véase una Preparación 12 anterior) y 4-metilmorfolina (25 µl, 0,22 mmol), y la solución resultante se mantuvo en agitación durante 16 h antes de purificarse por HPLC, y las fracciones de productos se liofilizaron para proporcionar el compuesto del título en forma de un

sólido de color naranja (0,023 g, 26 %). p.f. = sin p.f. definido.

ν_{\max} NaCl/cm⁻¹: 3404 ν (N-H), 3118 ν (N-Me), 2926 ν (Ar-H), 1676, 1616 ν (C-O), 1553, 1465 ν (C=C), 1257 ν (C-N) 1132 ν (C-O-C), 720 δ (C-H).

δ_{H} ¹H (CDCl₃): 3,18 (2H, m, CH₂), 3,38 (2H, m, CH₂), 3,56 (4H, m, CH₂), 3,83 (3H, s, NMe), 3,87 (3H, s, NMe), 3,91 (3H, s, NMe), 4,00 (2H, m, CH₂), 7,00 (2H, m, Ar-H y (CH=CH)), 7,08 (1H, d, Ar-H (J = 1,6 Hz)), 7,21 (1H, d, Ar-H (J = 1,6 Hz)), 7,25 (3H, m, Ar-H), 7,42 (1H, d, (CH=CH) (J = 16,4 Hz)), 7,62 (1H, t, Ar-H (J = 7,2 Hz)), 7,72 (1H, t, Ar-H (J = 7,2 Hz)), 7,98 (2H, m, Ar-H), 8,25 (1H, t, NH (J = 5,6 Hz)), 8,43 (1H, s, Ar-H), 9,16 (1H, s, Ar-H), 9,86 (1H, s (H N⁺), 9,96 (1H, s, NH), 10,04 (1H, s, NH).

HRFABMS: Encontrado 635,3083 calculado para C₃₅H₃₉N₈O₄ 635,3094.

Ejemplo 11

1-Metil-N-[1-metil-5-([2-(4-morfolinil)etil]amino)carbonil]-1H-pirrol-3-il]-4-[[1-metil-4-[(E)-2-(2-quinolinil)etenil]-1H-pirrol-2-il]carbonil]-amino]-1H-pirrol-2-carboxamida, sal de trifluoroacetato

A 4-amino-1-metil-N-[1-metil-5-([2-(4-morfolinil)etil]amino)carbonil]-1H-pirrol-3-il]-1H-pirrol-2-carboxamida (46 mg, 0,124 mmol; véase la Preparación 1 anterior) en DMF (1 ml) se añadieron HBTU (83 mg, 0,22 mmol), ácido 1-metil-4-[(E)-2-(2-quinolinil)etenil]-1H-pirrol-2-carboxílico (31 mg, 0,11 mmol; véase la Preparación 13 anterior) y 4-metilmorfolina (25 μ l, 0,22 mmol), la solución resultante se mantuvo en agitación durante 16 h antes de purificarse por HPLC y las fracciones de productos se liofilizaron para proporcionar el compuesto del título (0,027 g, 26 %). p.f. = sin p.f. definido.

ν_{\max} NaCl/cm⁻¹: 3407 ν (N-H), 3122 ν (N-Me), 2924 ν (Ar-H), 1678, 1619 ν (C=O), 155, 1464 ν (C=C), 1247 ν (C-N) 1131 ν (C-O-C), 722 δ (C-H).

δ_{H} ¹H (CDCl₃): 3,17 (2H, m, CH₂), 3,39 (2H, m, CH₂), 3,57 (4H, m, CH₂), 3,82 (3H, s, NMe), 3,85 (3H, s, NMe), 3,90 (3H, s, NMe), 4,00 (2H, m, CH₂), 7,00 (1H, d, Ar-H (J = 1,6 Hz)), 7,10 (2H, m, Ar-H y (H) C=CH), 7,21 (1H, d, Ar-H (J = 1,6 Hz)), 7,27 (1H, d, Ar-H (J = 1,6 Hz)), 7,34 (1H, d, Ar-H (J = 1,6 Hz)), 7,45 (1H, d, Ar-H (J = 1,6 Hz)), 7,62 (2H, m, Ar-H), 7,83 (2H, m, Ar-H), 8,02 (3H, m, Ar-H), 8,25 (1H, t, N-H (J = 5,6 Hz)), 8,50 (1H, s, NH⁺), 9,89 (1H, s, NH⁺), 9,97 (1H, s, NH), 10,12 (1H, s, NH).

LREIMS: Encontrado 635,27 calculado para C₃₅H₄₁N₈O₄ 635,31.

Ejemplo 12

N-[1-Metil-5-([1-metil-5-([2-(4-morfolinil)etil]amino)carbonil]-1H-pirrol]-3-il]amino]carbonil-1H-pirrol-3-il]-2-[(E)-2-(2-quinolinil)etenil]-1,3-tiazol-4-carboxamida, sal de trifluoroacetato

A 4-amino-1-metil-N-[1-metil-5-([2-(4-morfolinil)etil]amino)carbonil]-1H-pirrol-3-il]-1H-pirrol-2-carboxamida (50 mg, 0,12 mmol; véase la Preparación 1 anterior) en DMF (1 ml) se añadieron HBTU (83 mg, 0,22 mmol), ácido 2-[(E)-2-(2-quinolinil)etenil]-1,3-tiazol-4-carboxílico (35 mg, 0,12 mmol; véase la Preparación 14 anterior) y 4-metilmorfolina (25 μ l, 0,22 mmol) y la solución resultante se mantuvo en agitación durante 16 h antes de purificarse por HPLC y las fracciones de productos se liofilizaron para proporcionar el compuesto del título (0,020 g, 21 %). p.f. = sin p.f. definido.

ν_{\max} NaCl/cm⁻¹: 3421 ν (N-H), 3116 ν (N-Me), 2928 ν (Ar-H), 1677, 1647, 1638 ν (C=O), 1556, 1465 ν (C=C), 1241 ν (C-N) 1204, 1131 ν (C-O-C), 722 δ (C-H).

δ_{H} ¹H (CDCl₃): 3,17 (2H, m, CH₂), 3,39 (2H, m, CH₂), 3,57 (4H, m, CH₂), 3,84 (3H, s, NMe), 3,88 (3H, s, NMe), 4,00 (2H, m, CH₂), 7,00 (1H, d, Ar-H (J = 1,6 Hz)), 7,22 (2H, m, Ar-H), 7,35 (1H, d, Ar-H (J = 1,6 Hz)), 7,63 (1H, t, Ar-H (J = 6,9 Hz)), 7,80 (1H, t, Ar-H (J = 6,9 Hz)), 7,90 (1H, d, (H) C=CH (J = 16,2 Hz)), 7,96 (1H, d, Ar-H (J = 8,6 Hz)), 8,01 (2H, m, Ar-H), 8,09 (1H, d, (H) C=CH (J = 16,2 Hz)), 8,24 (1H, t, N-H (J = 5,6 Hz)), 8,40 (1H, s, Ar-H), 8,45 (1H, d, Ar-H (J = 8,6 Hz)), 9,66 (1H, s, NH⁺), 9,98 (1H, s, N-H), 10,39 (1H, s, N-H), MS m/z calc. para M 634,30, encontrado 635,27 (M+H).

LREIMS: Encontrado 639,20 calculado para C₃₃H₃₅N₈O₄S 639,25.

Ejemplo 13

1-Metil-N-[1-metil-5-metil-5-([2-(4-morfolinil)etil]amino)carbonil]-1H-pirrol-3-il]-4-[(4-[(E)-2-(2-naftil)etenil]benzoil]amino)-1H-pirrol-2-carboxamida, sal de trifluoroacetato

A 4-amino-1-metil-N-[1-metil-5-([2-(4-morfolinil)etil]amino)carbonil]-1H-pirrol-3-il]-1H-pirrol-2-carboxamida (46 mg, 0,124 mmol; véase la Preparación 1 anterior) en DMF (1 ml), se añadieron sal sódica del ácido 4-[(E)-2-(2-naftil)etenil]benzoico (37 mg, 0,124 mmol; véase la Preparación 17 anterior) y HBTU (94 mg, 0,248 mmol) a temperatura ambiente con agitación. La mezcla de reacción se dejó reposar a temperatura ambiente durante una noche. El producto se purificó por HPLC (no se requirió procesamiento) para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido después de liofilización (20 mg, 22 %) sin punto de fusión definido.

RMN ¹H (DMSO-d₆): 10,33 (1H, s), 9,97 (1H, s), 9,5 (1H, a), 8,22 (1H, t, J = 4,5 Hz), 8,06 (1H, s), 8,00-7,92 (6H, m), 7,81 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,60-7,47 (4H, m), 7,34 (1H, d, J = 1,6 Hz), 7,21 (1H, d, J = 1,6 Hz), 7,13 (1H, d, J = 1,6 Hz), 7,01 (1H, d, J = 1,6 Hz), 4,02 (2H, m), 3,90 (3H, s), 3,84 (3H, s), 3,72-3,54 (6, m), 3,28-3,12 (4H, m).

IR (KBr): 1681, 1642, 1581, 1540, 1464, 1435, 1404, 1266, 1202, 1134 cm⁻¹.
HRFABMS: Encontrado: 631,3030 calculado para C₃₇H₃₉N₆O₄ 631,3028.

Ejemplo 14

5

4-[(4-[(E)-2-(2-(1H-1,2,3-Benzotriazol-1-iloxi)-3-quinolinil)etenil]benzoil)-amino]-1-metil-N-[1-metil-5-([(2-(4-morfolinil)etil)amino]carbonil)-1H-pirrol-3-il]-1H-pirrol-2-carboxamida, sal de trifluoroacetato

A 4-amino-1-metil-N-[1-metil-5-([(2-(4-morfolinil)etil)amino]carbonil)-1H-pirrol-3-il]-1H-pirrol-2-carboxamida (46 mg, 0,124 mmol; véase la Preparación 1 anterior) en DMF (1 ml), se añadieron ácido 4-[(E)-2-(2-cloro-3-quinolinil)etenil]benzoico (38 mg, 0,124 mmol; véase la Preparación 16 anterior) y HBTU (94 mg, 0,248 mmol) a temperatura ambiente con agitación. La mezcla de reacción se dejó reposar a temperatura ambiente durante una noche. El producto se purificó por HPLC (no se requirió procesamiento) para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido después de liofilización (19 mg, 17 %) sin punto de fusión definido.

15 RMN ¹H (DMSO-d₆): 10,39 (1H, s), 9,97 (1H, s), 9,55 (1H, s), 9,03 (1H, s), 8,24 (2H, d, J = 8,3 Hz), 8,08-8,02 (3H, m), 7,93-7,89 (2H, m), 7,85-7,77 (3H, m), 7,66-7,54 (4H, m), 7,37 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,34 (1H, d, J = 1,6 Hz), 7,21 (1H, d, J = 1,6 Hz), 7,14 (1H, d, J = 1,6 Hz), 7,01 (1H, d, J = 1,6 Hz), 4,02 (2H, m), 3,88 (3H, s), 3,86 (3H, s), 3,69-3,53 (6H, m), 3,27-3,14 (4H, m).

20 IR (KBr): 1681, 1642, 1581, 1540, 1464, 1435, 1404, 1266, 1202, 1134 cm⁻¹.
HRFABMS: Encontrado: 765,3267 calculado para C₄₂H₄₁N₁₀O₅ 765,3261.

Ejemplo 15

25 1-Metil-N-[1-metil-5-([(2-(4-morfolinil)etil)amino]carbonil)-1H-pirrol-3-il]-4-[(E)-2-(2-quinolinil)etenil]benzoil) amino)-1H-pirrol-2-carboxamida, sal de trifluoroacetato

A 4-amino-1-metil-N-[1-metil-5-([(2-(4-morfolinil)etil)amino]carbonil)-1H-pirrol-3-il]-1H-pirrol-2-carboxamida (46 mg, 0,124 mmol; véase la Preparación 1 anterior) en DMF (1 ml), se añadieron ácido 4-[(E)-2-(2-quinolinil)etenil]benzoico (34 mg, 0,124 mmol; véase la Preparación 15 anterior) y HBTU (94 mg, 0,248 mmol) a temperatura ambiente con agitación. La mezcla de reacción se dejó reposar a temperatura ambiente durante una noche. El producto se purificó por HPLC (no se requirió procesamiento) para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido después de liofilización (16 mg, 20 %) sin punto de fusión definido.

30 RMN ¹H (DMSO-d₆): 10,39 (1H, s), 10,08 (1H, a), 9,99 (1H, s), 8,42 (1H, d, 8,7 Hz), 8,27 (1H, t, sin resolver), 8,03-7,88 (8H, m), 7,78 (1H, t, J = 7,0 Hz), 7,65-7,57 (2H, m), 7,35 (1H, d, J = 1,6 Hz), 7,23 (1H, d, J = 1,6 Hz), 7,13 (1H, s), 6,99 (1H, d, J = 1,6 Hz), 4,01 (2H, m), 3,88 (3H, s), 3,83 (3H, s), 3,75-3,69 (4H, m), 3,60-3,40 (6H, m).

35 IR (KBr): 1681, 1642, 1581, 1540, 1464, 1435, 1404, 1266, 1202, 1134 cm⁻¹.
HRFABMS: Encontrado: 632,2996 calculado para C₃₈N₇O₄ 632,2985.

Ejemplo 16

40

5-Isopentil-2-([(1-metil-4-[(E)-2-(3-quinolinil)etenil]benzoil)amino]-1H-pirrol-2-il]carbonil)amino)-N-[2-(4-morfolinil)etil]-1,3-tiazol-4-carboxamida, sal de trifluoroacetato

A 2-([(4-amino-1-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil]amino)-5-isopentil-N-[2-(4-morfolinil)etil]-1,3-tiazol-4-carboxamida (75 mg, 0,167 mmol; véase la Preparación 18 anterior) en DMF (1 ml), se añadieron ácido 4-[(E)-2-(3-quinolinil)etenil]benzoico (46 mg, 0,167 mmol; véase la Preparación 5 anterior) y HBTU (126 mg, 0,334 mmol) a temperatura ambiente con agitación. La mezcla de reacción se dejó reposar a temperatura ambiente durante una noche. El producto se purificó por HPLC (no se requirió procesamiento) para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido después de liofilización (33 mg, 24 %) sin punto de fusión definido.

50 RMN ¹H (DMSO-d₆): 12,09 (1H, s), 10,46 (1H, s), 9,71 (1H, a), 9,28 (1H, d, J = 1,6 Hz), 8,58 (1H, s), 8,10 (1H, t, J = 5,8 Hz), 8,03 (4H, m), 7,83 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,77 (1H, dt, J = 8,2 Hz y J = 1,4 Hz), 7,71-7,60 (3H, m), 7,54 (1H, d, J = 1,6 Hz), 7,45 (1H, d, J = 1,6 Hz), 4,02 (2H, m), 3,93 (3H, s), 3,70-3,54 (6H, m), 3,31-3,15 (6H, m), 1,64-1,51 (3H, m), 0,93 (6H, d, J = 6,3 Hz).

55 IR (KBr): 1671, 1552, 1288, 1202, 1134, 834, 799, 721 cm⁻¹.
HRFABMS: Encontrado: 706,3179 calculado para C₃₉H₄₄O₄N₇S 706,3176.

Ejemplo 17

60 2-([(4-[(E)-2-(2-Cloro-3-quinolinil)etenil]benzoil)amino]-1-metil-1H-pirrol-2-il]carbonil)amino)-5-isopentil-N-[2-(4-morfolinil)etil]-1,3-tiazol-4-carboxamida, sal de trifluoroacetato

A 2-([(4-amino-1-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil]amino)-5-isopentil-N-[2-(4-morfolinil)etil]-1,3-tiazol-4-carboxamida (75 mg, 0,167 mmol; véase la Preparación 18 anterior) en DMF (1 ml), se añadieron sal sódica de ácido 4-[(E)-2-(2-naftil)etenil]benzoico (46 mg, 0,167 mmol; véase la Preparación 16 anterior) y HBTU (126 mg, 0,334 mmol) a temperatura ambiente con agitación. La mezcla de reacción se dejó reposar a temperatura ambiente durante una noche. El producto se purificó por HPLC (no se requirió procesamiento) para obtener el compuesto del título en

forma de un sólido de color amarillo pálido después de liofilización (12 mg, 9 %) sin punto de fusión definido.

RMN ¹H (DMSO-d₆): 12,08 (1H, s), 10,49 (1H, s), 9,72 (1H, a), 9,03 (1H, s), 8,24 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,08-7,99 (3H, m), 7,94-7,88 (1H, m), 7,85-7,79 (2H, m), 7,66-7,56 (3H, m), 7,54 (1H, d, J = 1,6 Hz), 7,46 (1H, d, J = 1,6 Hz), 7,37 (1H, d, J = 7,9 Hz), 4,02 (2H, m), 3,93 (3H, s), 3,70-3,54 (6H, m), 3,31-3,15 (6H, m), 1,64-1,51 (3H, m), 0,93 (6H, d, J = 6,3 Hz).

IR (KBr): 1663, 1551, 1502, 1401, 1288, 1202, 1137, 778, 750 cm⁻¹.

HRFABMS: Encontrado: 740,2786 calculado para C₃₉H₄₃O₄N₇³⁵ CIS 740,2737.

Ejemplo 18

2-[[[4-[(4-[(E)-2-[2-(1H-1,2,3-Benzotriazol-1-iloxi)-3-quinolinil]etenil]benzoil]amino]-1-metil-1H-pirrol-2-il]carbonil]amino]-5-isopentil-N-[2-(4-morfolinil)etil]-1,3-tiazol-4-carboxamida, sal de trifluoroacetato

El compuesto del título se aisló, mediante purificación por HPLC de la mezcla de reacción que se ha descrito en el Ejemplo 17 anterior, en forma de un sólido de color amarillo (19 mg, 12 %) sin punto de fusión definido.

RMN ¹H (DMSO-d₆): 12,09 (1H, s), 10,49 (1H, s), 9,68 (1H, a), 9,03 (1H, s), 8,93 (1H, s), 8,23 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,09-7,95 (6H, m), 7,90-7,77 (6H, m), 7,70 (1H, t, J = 7,0 Hz), 7,65-7,57 (4H, m), 7,55 (1H, d, J = 1,6 Hz), 7,46 (1H, d, J = 1,6 Hz), 7,37 (1H, d, J = 9,1 Hz), 12,08 (1H, s), 10,49 (1H, s), 9,72 (1H, a), 9,03 (1H, s), 8,24 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,08-7,99 (3H, m), 7,94-7,88 (1H, m), 7,85-7,79 (2H, m), 7,66-7,56 (3H, m), 7,54 (1H, d, J = 1,6 Hz), 7,46 (1H, d, J = 1,6 Hz), 7,37 (1H, d, J = 7,9 Hz), 4,02 (2H, m), 3,93 (3H, s), 3,70-3,54 (6H, m), 3,31-3,15 (6H, m), 1,64-1,51 (3H, m), 0,93 (6H, d, J = 6,3 Hz).

IR (KBr): 1663, 1551, 1502, 1401, 1288, 1202, 1137, 778, 750 cm⁻¹.

HRFABMS: Encontrado: 839,3455 calculado para C₄₅H₄₇O₅N₁₀S 839,3452.

Ejemplo 19

5-Isopentil-2-[[[1-metil-4-[(4-[(E)-2-(2-quinolinil)etenil]benzoil]amino)-1H-pirrol-2-il]carbonil]amino]-N-[2-(4-morfolinil)etil]-1,3-tiazol-4-carboxamida, sal de trifluoroacetato

A 2-[[[4-amino-1-metil-1H-pirrol-2-il]carbonil]amino]-5-isopentil-N-[2-(4-morfolinil)etil]-1,3-tiazol-4-carboxamida (75 mg, 0,167 mmol; véase la Preparación 18 anterior) en DMF (1 ml), se añadieron ácido 4-[(E)-2-(2-cloro-3-quinolinil)etenil]benzoico (46 mg, 0,167 mmol; véase la Preparación 15 anterior) y HBTU (126 mg, 0,334 mmol) a temperatura ambiente con agitación. La mezcla de reacción se dejó reposar a temperatura ambiente durante una noche. El compuesto del título se purificó por HPLC (no se requirió procesamiento) para obtener el material deseado en forma de un sólido de color naranja después de liofilización (25 mg, 18 %) sin punto de fusión definido.

RMN ¹H (DMSO-d₆): 12,09 (1H, s), 10,49 (1H, s), 9,82 (1H, a), 8,45 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,11 (1H, t, J = 5,7 Hz), 8,05 (2H, d, J = 8,3 Hz), 8,00-7,93 (4H, m), 7,92 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,79 (1H, dd, J = 8,3 y J = 1,3 Hz), 7,62 (2H, m), 7,55 (1H, d, J = 1,6 Hz), 7,45 (1H, d, J = 1,6 Hz), 4,02 (3H, m), 3,93 (3H, s), 3,71 (3H, m), 3,56 (2H, m), 3,30 (2H, m), 3,22-3,14 (4H, m), 1,63-1,51 (3H, m), 0,93 (6H, d, J = 6,4 Hz).

IR (KBr): 1663, 1551, 1502, 1401, 1288, 1202, 1137, 778, 750 cm⁻¹.

HRFABMS: Encontrado: 706,3180 calculado para C₃₉H₄₄O₄N₇S 706,3175.

Ejemplo 20

5-Isopentil-2-[[[1-metil-4-[(4-[(E)-2-(2-naftil)etenil]benzoil]amino)-1H-pirrol-2-il]carbonil]amino]-N-[2-(4-morfolinil)etil]-1,3-tiazol-4-carboxamida, sal de trifluoroacetato

A 2-[[[4-amino-1-metil-1H-pirrol-2-il]carbonil]amino]-5-isopentil-N-[2-(4-morfolinil)etil]-1,3-tiazol-4-carboxamida (75 mg, 0,167 mmol; véase la Preparación 18 anterior) en DMF (1 ml), se añadieron sal sódica del ácido 4-[(E)-2-(2-naftil)etenil]benzoico (50 mg, 0,167 mmol; véase la Preparación 17 anterior) y HBTU (126 mg, 0,334 mmol) a temperatura ambiente con agitación. La mezcla de reacción se dejó reposar a temperatura ambiente durante una noche. El compuesto del título se purificó por HPLC (no se requirió procesamiento) para obtener el material deseado en forma de un sólido pálido después de liofilización (19 mg, 14 %) sin punto de fusión definido.

RMN ¹H (DMSO-d₆): 12,08 (1H, s), 10,43 (1H, s), 9,59 (1H, a), 8,10-8,07 (2H, m), 8,01 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,94-7,91 (4H, m), 7,81 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,55-7,45 (6H, m), 4,02 (3H, m), 3,93 (3H, s), 3,66 (3H, m), 3,57 (2H, m), 3,30 (2H, m), 3,22-3,15 (4H, m), 1,63-1,51 (3H, m), 0,93 (6H, d, J = 6,4 Hz).

IR (KBr): 1663, 1551, 1502, 1401, 1288, 1202, 1137, 778, 750 cm⁻¹.

HRFABMS: Encontrado: 705,3221 calculado para C₄₀H₄₅O₄N₆S 705,3223.

Ejemplo 21

5-Isopentil-2-[[[1-metil-4-[[[1-metil-4-[(E)-2-(4-nitrofenil)etenil]-1H-pirrol-2-il]carbonil]amino]-1H-pirrol-2-il]carbonil]amino]-N-[2-(4-morfolinil)etil]-1,3-tiazol-4-carboxamida, sal de trifluoroacetato

A 2-[[[4-amino-1-metil-1H-pirrol-2-il]carbonil]amino]-5-isopentil-N-[2-(4-morfolinil)etil]-1,3-tiazol-4-carboxamida (75 mg, 0,167 mmol; véase la Preparación 18 anterior) en DMF (1 ml), se añadieron ácido 1-metil-4-[(E)-2-(4-

nitrofenil)etenil]-1H-pirrol-2-carboxílico (46 mg, 0,167 mmol; véase la Preparación 8 anterior) y HBTU (126 mg, 0,334 mmol) a temperatura ambiente con agitación. La mezcla de reacción se dejó reposar a temperatura ambiente durante una noche. El producto se purificó por HPLC (no se requirió procesamiento) para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color naranja después de liofilización (19 mg, 14 %) sin punto de fusión definido.

- 5 RMN ¹H (DMSO-d₆): 12,05 (1H, s), 10,15 (1H, s), 9,78 (1H, a), 8,20 (2H, d, J = 8,8 Hz), 8,09 (1H, t, J = 5,7 Hz), 7,76 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,46 (1H, d, J = 1,6 Hz), 7,41 (1H, d, J = 16,3 Hz), 7,39 (1H, d, J = 1,6 Hz), 7,32 (1H, d, J = 1,6 Hz), 7,27 (1H, J = 1,6 Hz), 6,95 (1H, d, J = 16,3 Hz), 4,02 (3H, m), 3,90 (6H, s), 3,66 (3H, m), 3,57 (2H, m), 3,30 (2H, m), 3,22-3,15 (4H, m), 1,63-1,51 (3H, m), 0,93 (6H, d, J = 6,4 Hz).
 10 IR (KBr): 1663, 1551, 1502, 1401, 1288, 1202, 1137, 778, 750 cm⁻¹.
 HRFABMS: Encontrado: 702,2950 calculado para C₃₅H₄₂O₆N₈S 702,2948.

Ejemplo 22

- 15 6-[(E)-2-(4-Metoxifenil)etenil]-N-[1-metil-5-({[1-metil-5-({[2-(4-morfolinil)etil]amino)carbonil]-1H-pirrol-3-il]amino)carbonil]-1H-pirrol-3-il]nicotinamida, sal de trifluoroacetato

(i) 4-Amino-1-metil-N-[1-metil-5-({[3-(4-morfolinil)etil]amino)carbonil]-1H-pirrol-3-il]-1H-pirrol-2-carboxamida

- 20 Se disolvió 1-metil-4-[(1-metil-4-nitro-1H-pirrol-2-il)carbonil]amino-N-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-pirrol-2-carboxamida (200 mg, 0,495 mmol; véase la Preparación 1 (iv) anterior) en metanol (25 ml) a 0 °C en atmósfera de nitrógeno. Se añadió Pd/C al 10 % (170 mg) en porciones con agitación en atmósfera de nitrógeno a 0 °C. La mezcla de reacción se hidrogenó durante 4 h a temperatura ambiente y presión atmosférica. El catalizador se retiró sobre Kieselguhr y el disolvente se retiró a presión reducida para obtener el compuesto del subtítulo. Este se disolvió en DMF (1 ml, seco) y se dividió en cuatro partes iguales que se usaron, sin purificación adicional, para preparar los compuestos del título de los Ejemplos 22 a 25.

(ii) 6-[(E)-2-(4-Metoxifenil)etenil]-N-[1-metil-5-({[1-metil-5-({[2-(4-morfolinil)etil]amino)carbonil]-1H-pirrol-3-il]amino)carbonil]-1H-pirrol-3-il]nicotinamida, sal de trifluoroacetato

- 30 A la primera porción de la solución de DMF obtenida en la etapa (i) anterior, se añadió lo siguiente a temperatura ambiente con agitación: HBTU (94 mg, 0,248 mmol) y ácido 6-[(E)-2-(4-metoxifenil)etenil]nicotínico (32 mg, 0,124 mmol; véase la Preparación 21 anterior). La mezcla de reacción se mantuvo en agitación a temperatura ambiente durante una noche, y a continuación el producto se purificó por HPLC para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color naranja (29 mg, 32 %) sin punto de fusión definido.
- 35 IR (KBr): 3427, 1673, 1588, 1402, 1253, 1202, 1174, 832, 720 cm⁻¹.
 RMN ¹H (DMSO-d₆): 10,48 (1H, s), 9,98 (2H, s y a), 9,07 (1H, s), 8,28 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,26 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,77 (1H, d, J = 16,0 Hz), 7,67 (3H, d, J = 8,8 Hz), 7,35 (1H, d, J = 1,6 Hz), 7,27 (1H, d, J = 16,0 Hz), 7,22 (1H, d, J = 1,6 Hz), 7,12 (1H, d, J = 1,6 Hz), 7,01 (3H, m), 4,01 (2H, m), 3,88 (3H, s), 3,83 (3H, s), 3,80 (3H, s), 3,73 (2H, m), 3,56 (4H, m), 3,27 (2H, m), 2,99 (2H, m).
 40 HRFABMS: Encontrado: 611,2990 calculado para C₃₄H₃₉O₅N₆ 611,2982.

Ejemplo 23

- 45 2-[(E)-2-(4-Metoxifenil)etenil]-N-[1-metil-5-({[1-metil-5-({[2-(4-morfolinil)etil]amino)carbonil]-1H-pirrol-3-il]amino)carbonil]-1H-pirrol-3-il]-6-quinolinacarboxamida, sal de trifluoroacetato

- 50 A la segunda porción de la solución de DMF obtenida en el Ejemplo 22, etapa (i) anterior, se añadió lo siguiente a temperatura ambiente con agitación: HBTU (94 mg, 0,248 mmol) y ácido 2-[(E)-2-(4-metoxifenil)etenil]-6-quinolinacarboxílico (38 mg, 0,124 mmol; véase la Preparación 22 anterior). La mezcla de reacción se mantuvo en agitación a temperatura ambiente durante una noche, y a continuación el producto se purificó por HPLC para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color naranja (60 mg, 63 %) sin punto de fusión definido.
- 55 IR (KBr): 3422, 1672, 1583, 1514, 1249, 1203, 1173, 1133, 833, 720 cm⁻¹.
 RMN ¹H (DMSO-d₆): 10,58 (1H, s), 10,00 (1H, s), 9,84 (1H, a), 8,55 (1H, d, J = 1,6 Hz), 8,53 (1H, d, J = 8,7 Hz), 8,28 (2H, m), 8,09 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,98 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,94 (1H, d, J = 16,2 Hz), 7,73 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,41 (1H, t, J = 4,6 Hz), 7,38 (1H, d, J = 1,6 Hz), 7,23 (1H, d, J = 1,6 Hz), 7,16 (1H, d, J = 1,6 Hz), 7,04 (3H, m), 4,02 (2H, m), 3,89 (3H, s), 3,84 (3H, s), 3,82 (3H, s), 3,73 (2H, m), 3,56 (4H, m), 3,27 (2H, m), 3,14 (2H, m).
 HRFABMS: Encontrado: 662,3089 Calculado para C₃₇H₄₀O₅N₇ 662,3091.

Ejemplo 24

- 60 N-[1-Metil-({[1-metil-5-({[2-(4-morfolinil)etil]amino)carbonil]-1H-pirrol-3-il]amino)carbonil]-1H-pirrol-3-il]-2-[(E)-2-[4-(metilsulfanil)-fenil]etenil]-6-quinolinacarboxamida, sal de trifluoroacetato

- 65 A la tercera porción de la solución de DMF obtenida en el Ejemplo 22, etapa (i) anterior, se añadió lo siguiente a temperatura ambiente con agitación: HBTU (94 mg, 0,248 mmol) y ácido 2-[(E)-2-[4-(metilsulfanil)fenil]etenil]-6-quinolinacarboxílico (40 mg, 0,124 mmol; véase la Preparación 20 anterior). La mezcla de reacción se mantuvo en

agitación a temperatura ambiente durante una noche, y a continuación el producto se purificó por HPLC para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color naranja (43 mg, 43 %) sin punto de fusión definido.

IR (KBr): 3424, 1673, 1581, 1514, 1250, 1203, 1173, 1133, 833, 720 cm^{-1} .

RMN ^1H (DMSO- d_6): 10,57 (1H, s), 10,00 (1H, s), 9,67 (1H, a), 8,55 (1H, d, J = 1,6 Hz), 8,50 (1H, d, J = 8,7 Hz), 8,28 (2H, m), 8,09 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,96 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,91 (1H, d, J = 16,2 Hz), 7,72 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,50 (1H, t, J = 4,6 Hz), 7,38 (1H, d, J = 1,6 Hz), 7,34 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,22 (1H, d, J = 1,6 Hz), 7,16 (1H, d, J = 1,6 Hz), 7,01 (1H, d, J = 1,6 Hz), 4,02 (2H, m), 3,89 (3H, s), 3,84 (3H, s), 3,73 (2H, m), 3,56 (4H, m), 3,27 (2H, m), 3,14 (2H, m), 3,53 (3H, s).

HRFABMS: Encontrado: 677,2788 Calculado para $\text{C}_{37}\text{H}_{39}\text{N}_7\text{O}_4\text{S}$ 677,2784.

Ejemplo 25

N-[1-metil-5-([2-(4-morfolinil)etil]amino)carbonil]-1H-pirrol-3-il]amino]carbonil]-1H-pirrol-3-il]-6-((E)-2-[4-(metilsulfanil)-fenil]etenil]nicotinamida, sal de trifluoroacetato

A la cuarta porción de la solución de DMF obtenida en el Ejemplo 22, etapa (i) anterior, se añadió lo siguiente a temperatura ambiente con agitación: HBTU (94 mg, 0,248 mmol) y ácido 6-((E)-2-[4-(metilsulfanil)fenil]etenil]nicotínico (34 mg, 0,124 mmol; véase la Preparación 19 anterior). La mezcla de reacción se mantuvo en agitación a temperatura ambiente durante una noche, y a continuación el producto se purificó por HPLC para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color naranja (39 mg, 42 %) sin punto de fusión definido.

IR (KBr): 3424, 1673, 1581, 1514, 1250, 1203, 1173, 1133, 833, 720 cm^{-1} .

RMN ^1H (DMSO- d_6): 10,49 (1H, s), 9,99 (1H, s), 9,76 (1H, a), 9,08 (1H, s), 8,29-8,24 (2H, m), 7,78 (1H, d, J = 16 Hz), 7,68 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,66 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,36-7,29 (4H, m), 7,21 (1H, d, J = 1,5 Hz), 7,11 (1H, d, J = 1,5 Hz), 6,99 (1H, d, J = 1,5 Hz), 4,02 (2H, m), 3,89 (3H, s), 3,84 (3H, s), 3,73 (2H, m), 3,56 (4H, m), 3,27 (2H, m), 3,14 (2H, m), 2,52 (3H, s).

HRFABMS: Encontrado: 628,2710 Calculado para $\text{C}_{33}\text{H}_{38}\text{O}_4\text{N}_7\text{S}$ 628,2706.

Ejemplo 26

Los compuestos del título de los ejemplos mostraron actividad microbicida frente a un número de microorganismos diferentes, como se detalla en la Tabla 1 a continuación.

Organismos

Bacterias

Staphylococcus aureus Cepa 1 (BSAC04(1)) (aislado clínico de Glasgow Royal Infirmary)
Staphylococcus aureus Cepa 2 (NCTC 6571)
Streptococcus faecalis (NCTC 775)
Mycobacter fortuitum (NCTC 10394)

Hongos

Candida albicans (NCPF3179)
Aspergillus niger (IMI 1745)

Tabla 1: Concentraciones inhibitorias mínimas (MIC) para los compuestos del título de los ejemplos expresadas en μM y ($\mu\text{g/ml}$)

Ej.	<i>S. aureus</i> 1	<i>S. aureus</i> 2	<i>St. faecalis</i>	<i>M. fortuitum</i>	<i>C. albicans</i>	<i>A. niger</i>
1	2,7 (2,0)	11,0 (8,0)	69 (50)	na	na	138 (100)
2	0,16 (0,12)	0,32 (0,25)	33,5 (25)	67 (50)	33,5 (25)	67 (50)
3	5,7 (4,0)	22,9 (16,0)	16,4 (12,5)	na	na	143 (100)
4	8,9 (6,25)	17,9 (12,5)	na	na	143 (100)	72 (50)
5	35 (25)	35 (25)	70 (50)	na	na	70 (50)
6	nt	72 (50)	72 (50)	na	na	143 (100)
7	24 (16)	75 (50)	37 (25)	na	na	na
8	na	70 (50)	70 (50)	na	na	140 (100)
9	na	63 (50)	na	126 (100)	126 (100)	126 (100)

ES 2 443 720 T3

10	5,3 (4)	na	15 (12,5)	116 (100)	116 (100)	na
11	4,6 (4)	na	na	na	134 (100)	na
12	10 (8)	na	na	na	na	na
13	nt	68 (50)	136 (100)	na	na	136 (100)
14	nt	57 (50)	114 (100)	na	114 (100)	57 (50)
15	nt	134 (100)	na	na	134 (100)	134 (100)
16	nt	na	na	122 (100)	61 (50)	122 (100)
17	nt	na	na	117 (100)	117 (100)	na
18	nt	na	na	169 (100)	169 (100)	na
19	nt	na	na	na	na	122 (100)
22	0,69 (0,5)	17,2 (12,5)	8,6 (6,3)	69 (50)	34 (25)	69 (50)
23	5,2 (4)	na	32 (25)	129 (100)	129 (100)	64 (50)
24	5,1 (4)	126 (100)	26 (100)	na	126 (100)	126 (100)
25	0,67 (0,5)	67 (50)	34 (25)	135 (100)	67 (50)	135 (100)

Clave

na = no activo a 100 mg/ml (es decir, MIC > 100 mg/ml)

nt = no ensayado

Ejemplo 27

- 5 Los compuestos del título del Ejemplo 2 y el Ejemplo 22 mostraron actividad microbicida frente a un número de cepas diferentes de *Staphylococcus aureus*, como se detalla a continuación en la Tabla 2. BSAC03/04/05 (1) - (10) se refiere a cepas clínicas recogidas de *S. aureus* en la Scottish Clinical Isolates Collection.

Tabla 2: Concentraciones inhibitorias mínimas (MIC) para los compuestos de los Ejemplos 2 y 22 expresadas en μM y ($\mu\text{g/ml}$)

Cultivo BSAC		FÁRMACO	
Año	Número	Ejemplo 22	Ejemplo 2
2003	1	0,5	0,25
2003	2	4	0,25
2003	3	0,5	0,25
2003	4	0,5	0,12
2003	5	0,5	0,12
2003	6	1	0,12
2003	7	0,5	0,12
2003	8	0,5	0,06
2003	9	2	0,25
2003	10	0,5	0,25
2004	1	0,5	0,25
2004	2	4	0,5
2004	3	2	0,5
2004	4	2	0,25
2004	5	0,5	0,12
2004	6	0,5	0,25

ES 2 443 720 T3

2004	7	1	0,12
2004	8	1	0,25
2004	9	2	0,12
2004	10	1	0,12
2005	1	2	0,25
2005	2	8	1
2005	3	2	0,12
2005	4	0,5	0,25
2005	5	4	0,25
2005	6	0,5	0,12
2005	7	0,5	0,25
2005	8	4	0,5
2005	9	2	0,25
2005	10	1	0,12

Ejemplo 28

5 Determinación de la dosis eficaz mínima del compuesto del título del Ejemplo 2 en un modelo de infección de *S. aureus*.

Se infectaron ratones con *S. aureus* LS-1 (50 millones de cfu mediante inyección iv) y se trataron con dosis graduadas del compuesto del Ejemplo 2 (inyección iv en 30 minutos). Cada grupo contenía 5 ratones y comprendía lo siguiente:

10

- Grupo 1: *S. aureus* LS-1 solo
- Grupo 2: *S. aureus* LS-1 más 60 mg/kg del compuesto del Ejemplo 2
- Grupo 3: *S. aureus* LS-1 más 40 mg/kg del compuesto del Ejemplo 2
- Grupo 4: *S. aureus* LS-1 más 20 mg/kg del compuesto del Ejemplo 2
- 15 Grupo 5: *S. aureus* LS-1 más 10 mg/kg del compuesto del Ejemplo 2

Se evaluó diariamente en los ratones la pérdida de peso, el desarrollo de articulaciones hinchadas y la morbilidad/mortalidad. Los resultados se resumen en las Tablas 3 a 5.

Tabla 3: Desarrollo de articulaciones hinchadas después de la infección

	Días posteriores a la infección					
	2	3	4	5	6	7
Grupo 1	4/20 (20)	4/20 (20)	6/16 (37,5)	7/16 (44,5)	6/16 (37,5)	6/16 (37,5)
Grupo 2	0/20 (0)	0/20 (0)	0/16 (0)	0/16 (0)	0/16 (0)	0/16 (0)
Grupo 3	0/20 (0)	0/20 (0)	2/20 (10)	3/20 (15)	3/20 (15)	3/20 (15)
Grupo 4	1/20 (5)	1/20 (5)	2/20 (10)	1/16 (6,3)	6/20 (30)	4/12 (33)
Grupo 5	1/20 (5)	1/20 (5)	2/20 (10)	2/20 (10)	5/16 (31)	4/12 (33)

20

Tabla 4: Tasa de mortalidad de ratones después de la infección

	Días posteriores a la infección					
	2	3	4	5	6	7
Grupo 1	0/5	0/5	1/5	1/5	2/5	2/5
Grupo 2	0/5	0/5	1/5	1/5	1/5	1/5

Grupo 3	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
Grupo 4	0/5	0/5	0/5	1/5	2/5	3/5
Grupo 5	0/5	0/5	0/5	0/5	1/5	2/5

Tabla 5: Pérdida de peso de ratones después de la infección

	Peso medio del ratón (g) después del		
	Día 2	Día 5	Día 7
Grupo 1	27,4	24,0	23,5
Grupo 2	27,1	26,3	26,1
Grupo 3	27,0	26,4	26,0
Grupo 4	27,6	25,4	25,1
Grupo 5	26,9	23,0	22,6

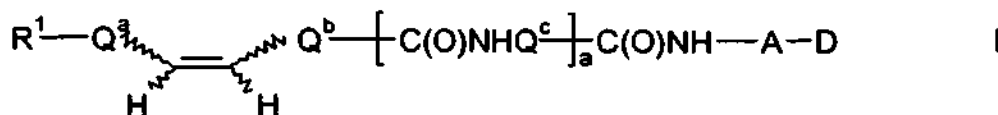
Abreviaturas

5	a	= ancho (con respecto a RMN)
	CE	= electroforesis capilar
	cfu	= unidades formadoras de colonias
	d	= doblete (con respecto a RMN)
	DCM	= diclorometano
10	DMF	= N,N-dimetilformamida
	DMSO	= dimetilsulfóxido
	ADN	= ácido desoxirribonucleico
	ADNcd	= ácido desoxirribonucleico de doble cadena
	eq.	= equivalentes
15	FRET	= transferencia de energía por resonancia de fluorescencia
	h	= hora(s)
	HBTU	= hexafluorofosfato de <i>O</i> -benzotriazol-1-il- <i>N,N,N,N</i> -tetrametiluronio
	HCl	= ácido clorhídrico
	HOBT	= 1-hidroxibenzotriazol
20	HPLC	= cromatografía líquida de alto rendimiento
	HREIMS	= espectrometría de masas de alta resolución por ionización electrónica
	HRFABMS	= espectrometría de masas de alta resolución por bombardeo atómico rápido
	IR	= infrarrojo (con respecto a espectroscopía)
	iv	= intravenoso
25	LRESMS	= espectrometría de masas de baja resolución por electronebulización
	m	= multiplete (con respecto a RMN)
	Me	= metilo
	min.	= minuto(s)
	MIC	= concentración inhibitoria mínima
30	p.f.	= punto de fusión
	MS	= espectroscopía de masas
	ν_{\max}	= número de onda (con respecto a espectroscopía infrarroja)
	NMM	= <i>N</i> -metilmorfolina
	RMN	= resonancia magnética nuclear
35	Pd/C	= paladio sobre carbono
	c	= cuadrplete (con respecto a RMN)
	ta/TA	= temperatura ambiente
	s	= singlete (con respecto a RMN)
	t	= triplete (con respecto a RMN)
40	TEA	= trietilamina
	THF	= tetrahidrofurano
	TFA	= ácido trifluoroacético

Los prefijos *n*-, *s*-, *i*-, *t*- y *terc*- poseen sus significados habituales: normal, secundario, *iso*, y terciario.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I,



5

en la que
las líneas onduladas indican estereoquímica *cis* o *trans* opcional;

R^1 representa H, NO_2 o $-N(R^{2a})R^{2b}$;

10 a representa 1, 2 o 3;

A representa alquileno C_{2-6} ;

D representa Het^1 o $-N(R^{3a})R^{3b}$;

15 Het^1 representa un grupo heterocíclico de cinco a siete miembros que contiene al menos un átomo de N y opcionalmente uno o más heteroátomos seleccionados entre N, O y S, estando el grupo heterocíclico opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre alquilo C_{1-4} y alcoxi C_{1-4} ;

R^{3a} y R^{3b} representan alquilo C_{1-4} ;

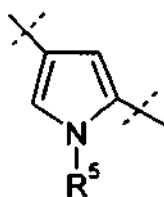
Q^a y Q^b representan independientemente

20 naftilo (opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, nitro, $N(R^{2a})R^{2b}$, alquilo C_{1-3} y alcoxi C_{1-3}),

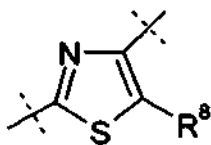
Het^3 ,

o un fragmento estructural de fórmula Ia, Id o If,

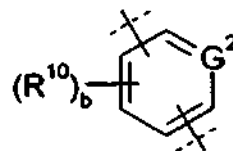
25 cada Q^c representa independientemente, en cada caso cuando se usa en el presente documento, un fragmento estructural de fórmula Ia o Id;



Ia



Id



If

en la que

30 las líneas discontinuas indican las posiciones de unión de los fragmentos;

R^5 representa alquilo C_{1-6} ;

R^8 representa H o alquilo C_{1-8} ;

R^{10} representa, independientemente en cada caso, OH, halo, nitro, $N(R^{2a})R^{2b}$, alquilo C_{1-3} y alcoxi C_{1-3} ;

b representa 0 o 1;

35 G^2 representa CH o N;

Het^3 representa un grupo heterocíclico bicíclico de nueve o diez miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados entre N, O y S, estando el grupo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre =O, halo, ciano, nitro, $N(R^{2a})R^{2b}$, Het^a , alquilo C_{1-4} y OR^a ;

40 R^a representa H, alquilo C_{1-4} , arilo (estando el último grupo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre OH, halo, ciano, nitro, $N(R^{2a})R^{2b}$, alquilo C_{1-4} y alcoxi C_{1-4}) o Het^b ;

Het^a y Het^b representan independientemente grupos heterocíclicos de cuatro a doce miembros que contienen uno o más heteroátomos seleccionados entre N, O y S, estando los grupos heterocíclicos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre =O, OH, halo, ciano, nitro, $N(R^{2a})R^{2b}$, alquilo C_{1-4} y alcoxi C_{1-4} ;

45 R^{2a} y R^{2b} representan independientemente, en cada caso cuando se usan en el presente documento, H o alquilo C_{1-2} ;

a menos que se especifique otra cosa los grupos alquilo y alquileno, así como la parte alquilo de los grupos alcoxi, pueden estar sustituidos con uno o más átomos de halo;

o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo,

50 con la condición de que el compuesto contiene al menos un grupo Q^a o Q^b que es distinto de un fragmento estructural de fórmula Ia.

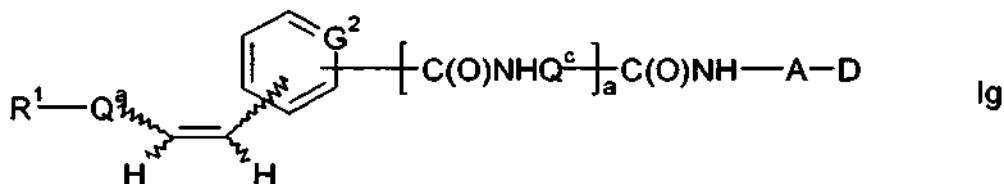
2. Un compuesto como se reivindica en la reivindicación 1, en el que Q^b representa Het³ o un fragmento estructural de fórmula Id o If.

3. Un compuesto como se reivindica en la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que:

5

Q^a y Q^b están unidos en *trans* uno respecto al otro;
a representa 2; y
cada Q^c representa independientemente un fragmento estructural de fórmula Ia o Id.

10 4. Un compuesto como se reivindica en la reivindicación 1 que es un compuesto de fórmula Ig



en la que

15 las líneas onduladas indican estereoquímica *cis* o *trans* opcional;

R¹ representa H, NO₂ o -N(R^{2a})R^{2b};

a representa 1 o 2;

Q^a representa

20 naftilo (opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, nitro, N(R^{2a})R^{2b}, alquilo C₁₋₃ y alcoxi C₁₋₃),
Het³ o
un fragmento estructural de fórmula If;

25 G² representa CH o N; y

R^{2a}, R^{2b}, Het³, Q^c, A y D son como se han definido en la reivindicación 1.

5. Un compuesto como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el compuesto es:

30 (i) 4-(((4-((E)-2-(3-metoxifenil)etenil]benzoil]amino)-1-metil-1H-pirrol-2-il]carbonil]amino)-1-metil-N-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-pirrol-2-carboxamida;

(ii) 1-metil-4-(((1-metil-4-((E)-2-(3-quinolinil)etenil]benzoil]amino)-1H-pirrol-2-il]carbonil]amino)-N-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-pirrol-2-carboxamida;

35 (iii) 1-metil-N-[1-metil-5-(((2-(4-morfolinil)etil]amino)carbonil)-1H-pirrol-3-il]-4-((E)-2-(1-metil-1H-pirrol-2-il)etenil]benzoil]amino)-1H-pirrol-2-carboxamida;

(iv) N-[5-(((3-(dimetilamino)propil]amino)carbonil)-1-metil-1H-pirrol-3-il]-4-((E)-2-(3-metoxifenil)etenil]benzoil]amino)-1-metil-1H-pirrol-2-carboxamida;

(v) N-[5-(((3-(dimetilamino)propil]amino)carbonil)-1-metil-1H-pirrol-3-il]-1-metil-4-((E)-2-(3-quinolinil)etenil]benzoil]amino)-1H-pirrol-2-carboxamida;

40 (vi) N-[5-(((3-(dimetilamino)propil]amino)carbonil)-1-metil-1H-pirrol-3-il]-4-((E)-2-(3-metoxifenil)etenil]benzoil]amino)-1-metil-1H-pirrol-2-carboxamida;

(vii) N-[5-(((3-(dimetilamino)propil]amino)carbonil)-1-metil-1H-pirrol-3-il]-1-metil-4-((E)-2-(4-piridinil)etenil]benzoil]amino)-1H-pirrol-2-carboxamida;

(viii) N-[5-(((5-(((3-(dimetilamino)propil]amino)carbonil)-1-metil-1H-pirrol-3-il]amino)carbonil)-1-metil-1H-pirrol-3-il]-1-metil-4-((E)-2-(4-nitrofenil)etenil]benzoil]amino)-1H-pirrol-2-carboxamida;

45 (ix) N-[3-(dimetilamino)propil]-5-isopentil-2-(((1-metil-4-((E)-2-(3-quinolinil)etenil]benzoil]amino)-1H-pirrol-2-il]carbonil]amino)-1,3-tiazol-4-carboxamida;

(x) 1-metil-N-[1-metil-5-(((1-metil-5-(((2-(4-morfolinil)etil]amino)carbonil)-1H-pirrol-3-il]amino)carbonil)-1H-pirrol-3-il]-4-((E)-2-(3-quinolinil)etenil]benzoil]amino)-1H-pirrol-2-carboxamida;

50 (xi) 1-metil-N-[1-metil-5-(((2-(4-morfolinil)etil]amino)carbonil)-1H-pirrol-3-il]-4-(((1-metil-4-((E)-2-(2-quinolinil)etenil]-1H-pirrol-2-il]carbonil]amino)-1H-pirrol-2-carboxamida);

(xii) N-[1-metil-5-(((1-metil-5-(((2-(4-morfolinil)etil]amino)carbonil)-1H-pirrol-3-il]amino)carbonil)-1H-pirrol-3-il]-2-((E)-2-(2-quinolinil)etenil]-1,3-tiazol-4-carboxamida;

(xiii) 1-metil-N-[1-metil-5-(((2-(4-morfolinil)etil]amino)carbonil)-1H-pirrol-3-il]-4-((E)-2-(2-naftil)etenil]benzoil]amino)-1H-pirrol-2-carboxamida;

55 (xiv) 4-((4-((E)-2-[2-(1H-1,2,3-benzotriazol-1-iloxi)-3-quinolinil]etenil]-benzoil]amino)-1-metil-N-[1-metil-5-(((2-(4-morfolinil)etil]amino)carbonil)-1H-pirrol-3-il]-1H-pirrol-2-carboxamida);

(xv) 1-metil-N-[1-metil-5-(((2-(4-morfolinil)etil]amino)carbonil)-1H-pirrol-3-il]-4-((E)-2-(2-quinolinil)etenil]benzoil]amino)-1H-pirrol-2-carboxamida;

- (xvi) 5-Isopentil-2-({[1-metil-4-({4-[(E)-2-(3-quinolinil)etenil]benzoil}-amino)-1H-pirrol-2-il]carbonil}amino)-N-[2-(4-morfolinil)etil]-1, 3-tiazol-4-carboxamida;
- (xvii) 2-({[4-({4-[(E)-2-(2-cloro-3-quinolinil)etenil]benzoil}amino)-1-metil-1H-pirrol-2-il]carbonil}amino)-5-isopentil-N-[2-(4-morfolinil)etil]-1, 3-tiazol-4-carboxamida;
- 5 (xviii) 2-({[4-({4-[(E)-2-(1H-1,2,3-benzotriazol-1-iloxi)-3-quinolinil]-etenil]benzoil}amino)-1-metil-1H-pirrol-2-il]carbonil}amino)-5-isopentil-N-[2-(4-morfolinil)etil]-1,3-tiazol-4-carboxamida;
- (xix) 5-isopentil-2-({[1-metil-4-({4-[(E)-2-(2-quinolinil)etenil]benzoil}-amino)-1H-pirrol-2-il]carbonil}amino)-N-[2-(4-morfolinil)etil]-1,3-tiazol-4-carboxamida;
- 10 (xx) 5-isopentil-2-({[1-metil-4-({4-[(E)-2-(2-naftil)etenil]benzoil}amino)-1H-pirrol-2-il]carbonil}amino)-N-[2-(4-morfolinil)etil]-1,3-tiazol-4-carboxamida;
- (xxi) 5-isopentil-2-({[1-metil-4-({[1-metil-4-[(E)-2-(4-nitrofenil)etenil]-1H-pirrol-2-il]carbonil}amino)-1H-pirrol-2-il]carbonil}amino)-N-[2-(4-morfolinil)etil]-1,3-tiazol-4-carboxamida;
- (xxii) 6-[(E)-2-(4-metoxifenil)etenil]-N-[1-metil-5-({[1-metil-5-({[2-(4-morfolinil)etil]amino)carbonil]-1H-pirrol-3-il]amino)carbonil}-1H-pirrol-3-il]nicotinamida;
- 15 (xxiii) 2-[(E)-2-(4-metoxifenil)etenil]-N-[1-metil-5-({[1-metil-5-({[2-(4-morfolinil)etil]amino)carbonil]-1H-pirrol-3-il]amino)carbonil]-1H-pirrol-3-il]-6-quinolinacboxamida;
- (xxiv) N-[1-metil-5-({[1-metil-5-({[2-(4-morfolinil)etil]amino)carbonil]-1H-pirrol-3-il]amino)carbonil]-1H-pirrol-3-il]-2-[(E)-2-[4-(metilsulfanil)-fenil]etenil]-6-quinolinacboxamida;
- 20 (xxv) N-[1-metil-5-({[1-metil-5-({[2-(4-morfolinil)etil]amino)carbonil]-1H-pirrol-3-il]amino)carbonil]-1H-pirrol-3-il]-6-[(E)-2-[4-(metilsulfanil)-fenil]etenil]nicotinamida,

o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables del mismo.

25 6. Un compuesto como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el compuesto es 1-metil-4-({[1-metil-4-({4-[(E)-2-(3-quinolinil)etenil]benzoilamino)-1H-pirrol-2-il]carbonil}amino)-N-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-pirrol-2-carboxamida, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables del mismo.

30 7. Un compuesto como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde el compuesto es 6-[(E)-2-(4-metoxifenil)etenil]-N-[1-metil-5-({[1-metil-5-({[2-(4-morfolinil)etil]amino)carbonil]-1H-pirrol-3-il]amino)carbonil]-1H-pirrol-3-il]nicotinamida, o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables del mismo.

8. Una formulación farmacéutica que incluye un compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 en una mezcla con un adyuvante, un diluyente o un vehículo farmacéuticamente aceptables.

35 9. Un compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 para su uso como producto farmacéutico.

40 10. Un compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o una formulación farmacéutica como se define en la reivindicación 8, para su uso en el tratamiento de una enfermedad que depende de la replicación del ADN para su propagación.

11. Un compuesto o una formulación farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 10, en donde la enfermedad es una infección viral, bacteriana, fúngica o microbiana de otro tipo.

45 12. Un compuesto o una formulación farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 11, en donde la enfermedad es una infección bacteriana o fúngica.

13. Un compuesto o una formulación farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 10, en donde la enfermedad es malaria.

50 14. Un compuesto o una formulación farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 11, en donde el agente inefectivo viral, bacteriano, fúngico o microbiano de otro tipo es resistente a uno o más agentes antivirales, antibacterianos, antifúngicos o antimicrobianos de otro tipo, respectivamente, que no actúan por inhibición de la replicación del ADN.

55 15. Un compuesto o una formulación farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 10, en donde el tratamiento comprende la administración, a una persona que padece la enfermedad que depende de la replicación del ADN para su propagación, de una cantidad terapéuticamente eficaz de dicho compuesto en combinación con uno o más agentes distintos que se conoce que son eficaces en el tratamiento de esa enfermedad.

60 16. Un producto de combinación que comprende los componentes:

(A) una formulación que comprende un compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7; y

65 (B) una formulación que comprende uno o más agentes químicos distintos que se conoce que son eficaces en el tratamiento de enfermedades que dependen de la replicación del ADN para su propagación.

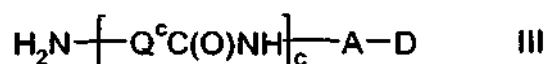
17. Un producto de combinación como se reivindica en la reivindicación 16, en el que cada uno de los componentes (A) y (B) se formulan en una mezcla con un adyuvante, un diluyente o un vehículo farmacéuticamente aceptables y en el que (A) y (B) se presentan en forma de componentes separados o en donde (A) y (B) se presentan en forma de una formulación individual.

18. Un método para inhibir la replicación del ADN, comprendiendo el método poner en contacto el ADN con una cantidad inhibitoria de un compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, con la condición de que el método no comprenda un método de tratamiento del cuerpo humano o animal mediante terapia.

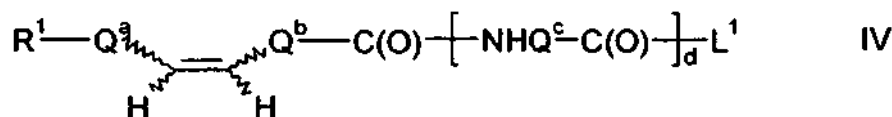
19. Un método para detectar ADNcd en una muestra, comprendiendo dicho método poner en contacto un compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 con la muestra y comparar la fluorescencia de dicho compuesto en contacto con dicha muestra con la fluorescencia de dicho compuesto aislado, indicando un cambio en la fluorescencia la presencia de ADN en la muestra.

20. Un proceso para la preparación de compuestos de fórmula I como se define en la reivindicación 1, que comprende:

(a) reacción de un compuesto de fórmula III,

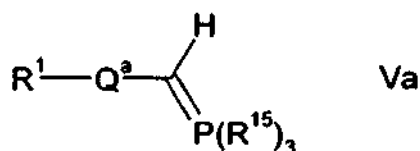


en la que Q^c, D y A son como se han definido en la reivindicación 1 y c es como se define a continuación, con un compuesto de fórmula IV,

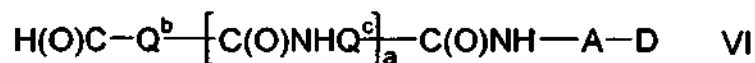


en la que L¹ representa un grupo saliente, c y d son números enteros de 0 a 3, en la que la suma de c y d es de 1 a 3 y R¹ y Q^a a Q^c son como se han definido en la reivindicación 1;

(b) reacción de un compuesto de fórmula Va,

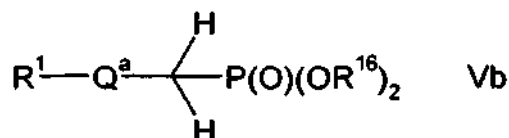


en la que R¹⁵ representa arilo (estando el último grupo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, ciano, nitro, alquilo C₁₋₄ y alcoxi C₁₋₄) o alquilo C₁₋₆), y R¹, Q^a y arilo son como se han definido en la reivindicación 1 con un compuesto de fórmula VI



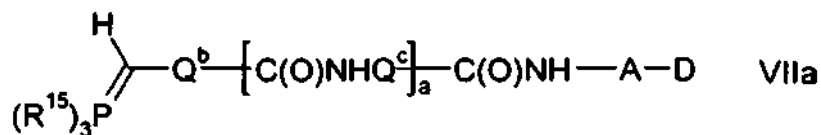
en la que A, a, D, Q^b y Q^c son como se han definido en la reivindicación 1;

(c) reacción de un compuesto de fórmula Vb,

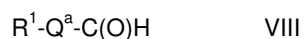


en la que R¹⁶ representa alquilo C₁₋₆, y R¹ y Q^a son como se han definido en la reivindicación 1 con una base

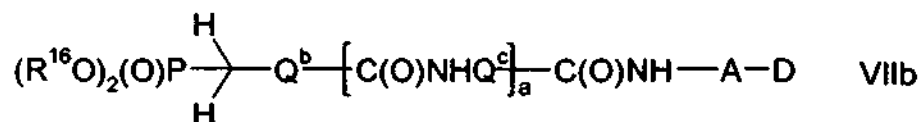
adecuada, seguido de reacción con un compuesto de fórmula VI como se ha definido anteriormente;
 (d) reacción de un compuesto de fórmula VIIa,



5
 en la que Q^b , Q^c , a , A y D son como se han definido en la reivindicación 1 y R^{15} es como se ha definido anteriormente, con un compuesto de fórmula VIII,



10
 en la que R^1 y Q^a son como se han definido en la reivindicación 1; o
 (e) reacción de un compuesto de fórmula VIIb,



15
 en la que Q^b , Q^c , a , A y D son como se han definido en la reivindicación 1 y R^{16} es como se define en el apartado (c) anterior, con una base adecuada, seguido de reacción con un compuesto de fórmula VIII como se ha definido anteriormente.