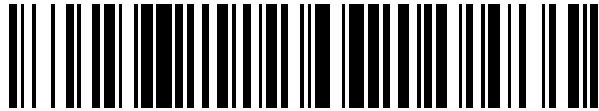


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 445 922**

51 Int. Cl.:

C07H 17/02 (2006.01)

C07H 17/08 (2006.01)

A61K 31/7056 (2006.01)

A61K 31/7076 (2006.01)

A61K 31/4184 (2006.01)

A61P 9/00 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

A61K 31/708 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.09.2003 E 12161249 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.11.2013 EP 2471803**

54 Título: **Compuestos que interaccionan con cinasas**

30 Prioridad:

06.09.2002 AU 2002951247

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

06.03.2014

73 Titular/es:

**ALCHEMIA LIMITED (100.0%)
3 Hi-Tech Court, Brisbane Technology Park
Eight Mile Plains, Queensland 4113, AU**

72 Inventor/es:

**MEUTERMANS, WIM;
SCHAFER, KARL;
WEST, MICHAEL LEO;
MULDOON, CRAIG;
FOLEY, FIONA;
BOULOC, NATALIE y
TOMETZKI, GERALD**

74 Agente/Representante:

FÚSTER OLAGUIBEL, Gustavo Nicolás

ES 2 445 922 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos que interaccionan con cinasas.

5 CAMPO DE LA INVENCION

La invención se refiere a clases de compuestos biológicamente activos que interactúan de una manera farmacéuticamente significativa con las proteínas cinasas, y en particular a la síntesis de compuestos adecuados para el tratamiento de trastornos mediados por la actividad de una proteína cinasa. Esta memoria descriptiva de la invención también incluye el tratamiento de los trastornos mencionados anteriormente. La invención también se refiere a la preparación de nuevos compuestos per se.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

15 El ámbito del descubrimiento de fármacos se ha visto transformado como consecuencia de la revolución genómica. Los avances en la comprensión de las rutas biomoleculares y las funciones que desempeñan en las enfermedades están generando un gran número de dianas para la intervención terapéutica. Las proteínas cinasas representan en la actualidad una amplia e importante clase de dianas terapéuticas.

20 Las cinasas son componentes fundamentales en casi todas las rutas de transducción de señales, dado que modulan los procesos de señalización extracelulares e intracelulares que median en acontecimientos tales como el crecimiento y la diferenciación celular, el metabolismo y la apoptosis. Para ello, las cinasas llevan a cabo la catálisis de la transferencia de un grupo fosfato del ATP a los sustratos de proteína. La función fundamental de las cinasas se acentúa por el hecho de que las cinasas representan el tercer dominio con mayor número de integrantes dentro del proteoma.

Las cinasas están implicadas en muchas enfermedades. El veinte por ciento de los oncogenes codifican para tirosina cinasas. Las cinasas desempeñan un papel fundamental en muchas leucemias, tumores y otros trastornos proliferativos. Otros estados en los que están implicadas las cinasas incluyen los trastornos inflamatorios tales como la psoriasis, las enfermedades cardiovasculares tales como la restenosis, las enfermedades inducidas por virus tales como el sarcoma de Kaposi, las enfermedades circulatorias tales como la aterosclerosis y las enfermedades fibroproliferativas. A menudo, existen cinasas específicas implicadas en estados patológicos particulares y, por consiguiente, se presentan como posibles dianas para la intervención terapéutica.

35 La familia de las cinasas incluye serina/treonina cinasas y tirosina cinasas, en donde el aminoácido hace referencia al residuo particular de un sustrato de proteína que es fosforilado. Las tirosina cinasas pueden dividirse aún más en cinasas del receptor de la tirosina y cinasas que no actúan sobre el receptor de la tirosina.

Teniendo en cuenta la tasa de generación y la naturaleza de las dianas que actualmente están siendo descifradas por los biólogos, existe la necesidad de desarrollar candidatos a fármacos, diseñados de manera racional con el propósito de interactuar con las dianas seleccionadas, tales como las cinasas.

Desde una perspectiva del descubrimiento de fármacos, los anillos de los hidratos de carbono piranosos y furanosos, y sus derivados, resultan muy adecuados como plantillas. Cada azúcar representa un armazón estructural tridimensional al que se puede unir una variedad de sustituyentes, por lo general a través de un grupo hidroxilo de conexión, aunque en ocasiones la sustitución puede realizarse a través de un grupo carboxilo o amino de conexión. Mediante la variación de los sustituyentes, su posición relativa en el armazón estructural de azúcar y el tipo de azúcar al que están acoplados los sustituyentes, es posible obtener numerosas estructuras de gran diversidad. Una característica importante a tener en cuenta con los hidratos de carbono es que la diversidad molecular se logra no solo en el tipo de sustituyentes, sino también en la presentación tridimensional. Los diferentes estereoisómeros de los hidratos de carbono que se producen de forma natural ofrecen la ventaja estructural inherente de permitir una presentación alternativa de los sustituyentes. Hemos desarrollado un sistema que permite llevar a cabo la síntesis química de estructuras de tetrahidropirano e hidratos de carbono, con una muy diversa variedad de derivados desde el punto de vista estructural y funcional, tanto de origen natural y no natural. La diversidad accesible se ve particularmente aumentada por la yuxtaposición de los aspectos tanto estructurales como funcionales de las moléculas.

Hasta la fecha, se han descrito en la literatura científica una serie de inhibidores de las cinasas. Muchos de ellos han entrado en ensayos clínicos en humanos y en dos casos, Gleevac e Iressa, se ha concedido la aprobación para el tratamiento de diversos tumores (Cohen, P., Nature Rev. Drug Discovery, 1, 309-316, 2002). La especificidad de los inhibidores de las cinasas publicados varía ampliamente y es evidente a partir del estudio de Gleevac que la especificidad hacia una única cinasa no es un requisito previo para que el inhibidor se convierta en un fármaco útil. De hecho, la inhibición de más de una cinasa puede resultar una ventaja de cara a la intervención terapéutica. A pesar de que es aceptable que exista cierto grado de flexibilidad en las cinasas diana, en general se considera conveniente disponer de una buena selectividad para la cinasa o cinasas diana en comparación con las cinasas constitutivas («housekeeping») más generales. Así pues, es necesario evaluar la selectividad y la potencia de

inhibición caso por caso.

El nivel de inhibición en ensayos basados en células también muestra una variación considerable de entre aproximadamente 0,1 micromolar y más de 100 micromolar, como se observa en los ejemplos de la siguiente tabla (se puede encontrar un estudio más detallado en: Davies et. al., Biochem. J., 351, 95-105, 2000; y Bain et. al., Biochem. J., 371, 199-204, 2003). Con frecuencia se da el caso de que el inhibidor más potente no es el inhibidor más adecuado para los fines terapéuticos.

Concentración del inhibidor	Principales 5 cinasas inhibidas y actividad residual				
ML-9 100 µM	MSK-1 14 %	ROCK-II 23 %	SmMLCK 25 %	S6K1 27 %	CDK2 38 %
LY 294002 50 µM	PI3K 13 %	CK2 18 %	PHK 44 %	GSK3β 53 %	SGK 72 %
HA1077 20 µM	ROCK-II 7 %	PRK2 15 %	MSK1 19 %	S6K1 32 %	PKA 35 %
PP2 10 µM	LCK 1 %	CDK2 3 %	CK1 6 %	SAPK2a 21 %	MKK1 55 %
Ro-31-8220 1 µM	MAPKAPK1b 2 %	MSK1 2 %	PKCα 3 %	GSK3β 5 %	S6K1 6 %

10 MSK-1 = proteína cinasa activada por mitógenos y estrés 1, ROCK-II = proteína cinasa II asociada a rho en forma de espiral; SmMLCK = cinasa de la miosina de cadena ligera del músculo liso; S6K1 = p70 S6 cinasa; CDK2 = cinasa dependiente de ciclina 2; PI3K = fosfoinositida cinasa 3; CK2 = caseína cinasa 2; PHK = fosforilasa cinasa; GSK3 = glucógeno sintetasa cinasa 3β; SGK = cinasa inducida por suero y glucocorticoides; PRK2 = cinasa 2 relacionada con la PKC; PKA = proteína cinasa A; LCK = cinasa específica de linfocitos T; CK1 = caseína cinasa 1; SAPK2a =
15 p38 cinasa; MKK1 = proteína cinasa activada por mitógenos 1; MAPKAP-K1b = proteína cinasa 1b activada por proteína cinasa activada por mitógenos; PKCα = proteína cinasa C alfa.

Se entenderá claramente que, si se hace referencia a una publicación de la técnica anterior en el presente documento, esta referencia no constituye una admisión de que la publicación forma parte del conocimiento general.

20 El documento 02/22630 da a conocer derivados de 9-(5-heteroariltetrahidrofuranil)purina que pueden ser agonistas del receptor A2a de adenosina humana. El documento WO 02/22630 no explica la inhibición de la actividad de la proteína cinasa.

25 El documento WO 98/01459 se refiere a derivados de adenina N,9-disustituidos que pueden actuar como inhibidores de las citocinas, pero no explica la inhibición de la actividad de la proteína cinasa.

El documento WO 01/77075 se refiere derivados de 2,3-dihidroisoindol-1-ona y análogos de nucleósidos que pueden inhibir de forma inesperada la inflamación mediante un mecanismo no caracterizado con mayor profundidad.

30 El documento 99/67266 da a conocer derivados de 2-(purin-9-il)-tetrahidrofuran-3,4-diol que pueden actuar como agonistas frente a algunos subtipos de receptores de adenosina. El documento WO 99/67266 no explica la inhibición de la actividad de la proteína cinasa.

35 Nair *et al.*, J. Cycl. Nucl. Res., vol. 6. pp. 189-200, 1980 explican que el compuesto muy específico monofosfato 2',3'-cíclico de metil-5'-(6-aminopurin-9-il)-5'-desoxi-beta-D-ribofuranósido interactúa con una cinasa y una fosfodiesterasa.

Loog *et al.*, Bioorgan. Medic. Chem. Lett., vol. 9, pp. 1447-1452, 1999, explican que algunos de derivados de peptidilo del ácido adenosina-5' -carboxílico pueden actuar como inhibidores de las proteína cinasas.

Loomis *et al.*, J. Biol. Chem., vol. 263, pp. 1682-1692, 1998 explican que sangivamicina es un inhibidor de la proteína cinasa C.

45 Maddry *et al.*, Bioorg. Medic. Chem. Lett., vol. 7, pp. 2109-2114, 197 explican que los derivados de nitroestireno de los 5'-glutaratos de adenosina pueden inhibir la tirosina cinasa de HER2.

Liu *et al.*, Bioorg. Medic. Chem. Lett., vol. 13, pp. 3587-3592 explican que HER2 y HER4, respectivamente, pueden ser inhibidas con una cierta selectividad por algunos ejemplos de derivados de nucleótidos sintéticos.

50 **CARACTERÍSTICAS DE LA INVENCION**

Aplicando los axiomas de esta metodología de descubrimiento de fármacos, hemos sintetizado varias clases de

nuevos quimiotipos en un esfuerzo por desarrollar candidatos a fármacos contra cinasas diana.

Se han explorado ejemplos seleccionados de cinasas de las tres clases diferentes: serina/treonina cinasa, cinasa del receptor de la tirosina y cinasa que no actúa sobre el receptor de la tirosina, con el fin de determinar la generalidad de la presente invención. Los compuestos se analizaron dentro del intervalo de concentración estándar de la industria descrito anteriormente y han demostrado ser inhibidores potentes y selectivos contra cada una de las cinasa diana seleccionadas.

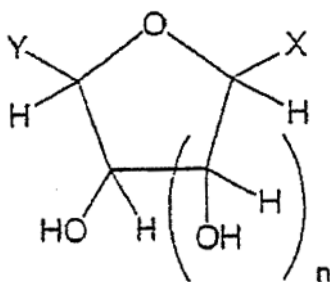
Es un objetivo general de la invención dar a conocer compuestos adecuados para el tratamiento de trastornos mediados por la actividad de las proteínas cinasas y en el tratamiento de los trastornos mencionados anteriormente.

Es un objetivo opcional de la invención dar a conocer una formulación farmacéutica que comprenda al menos un compuesto tal y como se describe en este documento o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con uno o más vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables.

Es un objetivo adicional opcional descrito en este documento dar a conocer un procedimiento para el tratamiento de un sujeto humano o animal que sufra un trastorno mediado por una actividad anómala de las proteína cinasas, procedimiento que consiste en administrar al sujeto humano o animal una cantidad eficaz de un compuesto tal y como se describe en el presente documento o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Es un objetivo adicional de la invención preparar nuevos compuestos per se.

En una forma de realización, la invención comprende el procedimiento para inhibir o modificar la actividad de las proteína cinasas, en donde el citado procedimiento no es un procedimiento para el tratamiento del cuerpo humano o animal mediante cirugía o terapia, y en donde el citado procedimiento consiste en poner en contacto una proteína cinasa con un compuesto de la fórmula I, siendo este un derivado de una forma de furanosa o piranosa de un monosacárido, o un derivado farmacéuticamente aceptable de los mismos,

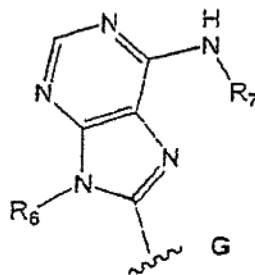
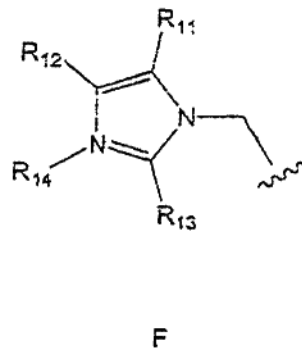
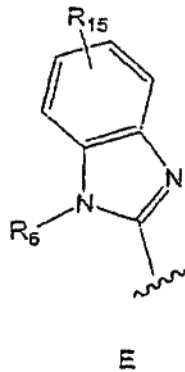
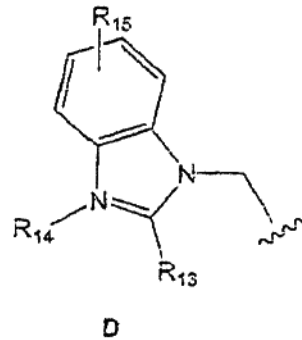
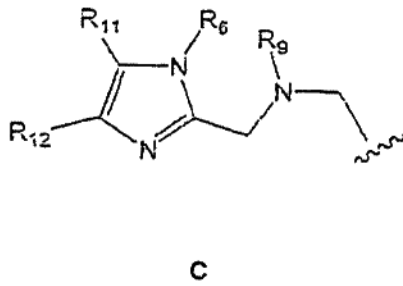
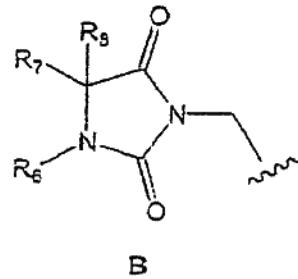
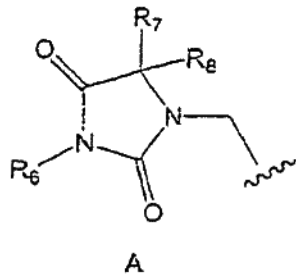


Fórmula I

en la que:

n es 1 o 2,

Y se selecciona entre el grupo compuesto por:



R6 se selecciona entre el grupo compuesto por: H, alquilo C1 a C7, alquenilo C1 a C7, alquinilo C1 a C7, heteroalquilo C1 a C7, arilo C6 a C14, heteroarilo C3 a C14, arilalquilo C6 a C14 o heteroarilalquilo C3 a C14,

5

con la condición de que R6, R7 y R8 no sean todos H,

R9 se selecciona entre H, o -(CO)-R6,

10 R7, R8, R11, R12, R14 se seleccionan independientemente entre el grupo compuesto por: H, alquilo C1 a C7, alquenilo C1 a C7, alquinilo C1 a C7, acilo C1 a C7, heteroalquilo C1 a C7, arilo C6 a C14, arilacilo C6 a C14, heteroarilo C6 a C14, heteroarilacilo C6 a C14, arilalquilo C6 a C14 y heteroarilalquilo C6 a C14,

R13 se selecciona entre el grupo compuesto por: fenilo no sustituido, bencilo no sustituido, fenilo sustituido, bencilo sustituido, H, alquilo C1 a C7, alquenilo C1 a C7, alquinilo C1 a C7, acilo C1 a C7, heteroalquilo C1 a C7, arilo C6 a C14, arilacilo C6 a C14, heteroarilo C6 a C14, heteroarilacilo C6 a C14, arilalquilo C6 a C14 o heteroarilalquilo C6 a C14, -S-R6 y -O-R6,

5

R15 no está presente o es al menos un sustituyente en el anillo aromático que se selecciona independientemente entre el grupo compuesto por: OH, NO, NO₂, NH₂, N₃, halógeno, CF₃, CHF₂, CH₂F, nitrilo, alcoxi, ariloxi, amidina, guanidinio, ácido carboxílico, éster de ácido carboxílico, amida de ácido carboxílico, arilo, cicloalquilo, heteroalquilo, heteroarilo, aminoalquilo, aminodialquilo, aminotrialquilo, aminoacilo, carbonilo, imina sustituida o no sustituida,

10

y en la que

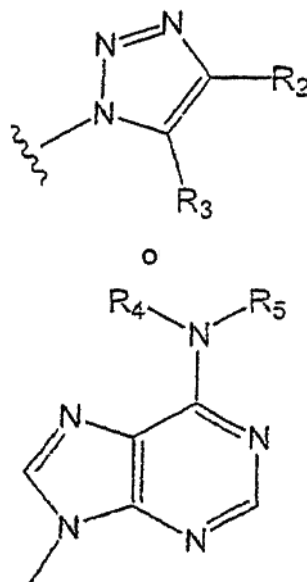
15 R7 y R8 se pueden combinar para formar una estructura cíclica,

R6 y uno de R7 o R8 se pueden combinar para formar una estructura cíclica,

R11 y R12 se pueden combinar para formar una estructura cíclica,

20

X se selecciona entre:



25 R3 se selecciona entre el grupo compuesto por: alquilo C1 a C7, alquenilo C1 a C7, alquinilo C1 a C7, heteroalquilo C1 a C7, arilo C6 a C14, heteroarilo C3 a C14, arilalquilo C6 a C14 y heteroarilalquilo C3 a C14,

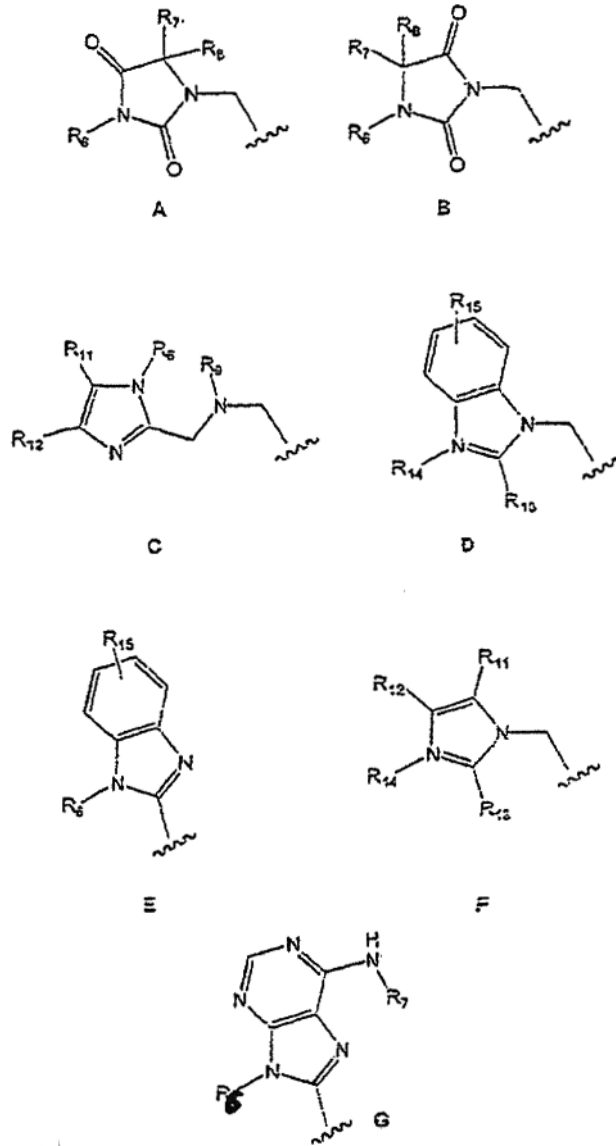
R4 se selecciona entre el grupo compuesto por: H, alquilo C1 a C7, alquenilo C1 a C7, alquinilo C1 a C7, heteroalquilo C1 a C7, arilo C6 a C14, heteroarilo C3 a C14, arilalquilo C6 a C14 y heteroarilalquilo C3 a C14,

30

R5 se selecciona entre el grupo compuesto por: H, alquilo C1 a C7, alquenilo C1 a C7, alquinilo C1 a C7, heteroalquilo C1 a C7, arilo C6 a C14, heteroarilo C3 a C14, arilalquilo C6 a C14 o heteroarilalquilo C3 a C14, acilo C1 a C7, arilacilo C6 a C14 y heteroarilacilo C3 a C14,

35 R2 se selecciona entre el grupo compuesto por: -(C=O)-R3, -(C=O)-OR4 y -(C=O)-NH-R4,

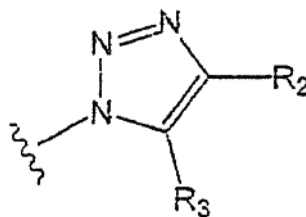
Y se selecciona entre:



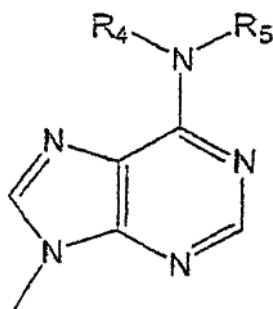
Al menos uno de R2-R14 puede estar sustituido, y estos sustituyentes y los sustituyentes del radical heterocíclico de 5 o 6 miembros sustituido y el radical heterocíclico de 9 o 10 miembros sustituido se pueden seleccionar entre el grupo compuesto por: OH, NO, NO₂, NH₂, N₃, halógeno, CF₃, CHF₂, CH₂F, nitrilo, alcoxi, ariloxi, amidina, guanidinio, ácido carboxílico, éster de ácido carboxílico, amida de ácido carboxílico, arilo, cicloalquilo, heteroalquilo, heteroarilo, aminoalquilo, aminodialquilo, aminotrialquilo, aminoacilo, carbonilo, imina sustituida o no sustituida, sulfato, sulfonamida, fosfato, fosforamida, hidrazida, hidroxamato, ácido hidroxámico, heteroariloxi, aminoalquilo, alquilo, aminoheteroarilo, tioalquilo, tioarilo o tiorheteroarilo, que opcionalmente pueden estar sustituidos adicionalmente.

10

X puede comprender



15 X puede comprender



Y puede comprender A, según lo descrito anteriormente.

5 Y puede comprender B, según lo descrito anteriormente.

Y puede comprender C, según lo descrito anteriormente.

Y puede comprender D, según lo descrito anteriormente.

10

Y puede comprender E, según lo descrito anteriormente.

Y puede describir F, según lo descrito anteriormente.

15 Y puede comprender G, según lo descrito anteriormente.

La proteína cinasa puede comprender una serina o treonina cinasa.

La proteína cinasa puede comprender una tirosina cinasa.

20

La proteína cinasa puede comprender una o más de las isoformas de la proteína cinasa C.

La proteína cinasa puede comprender Tie-2, también conocida como TEK, HPK-6, TIE-2 VMCM o VMCM1,

25 La proteína cinasa puede comprender c-Kit, también conocida como SCFR, CD117 o PBT,

La proteína cinasa puede comprender VEGF-R2/KDR también conocida como VEGFR2, VEGFR-2, VEGFR, Hs.KDR, Hs.12337, FLK1 o FLK-1,

30 La proteína cinasa puede comprender EGF-R, también conocida como ERBB1, ERBB o EGFRvIII,

La proteína cinasa puede comprender Abl, también conocida como c-abl, c-ABL, JTK7, p150 o ABL1,

La proteína cinasa puede comprender MET, también conocida como HGFR, C-MET o RCCP2,

35

La proteína cinasa puede comprender CDK2, también conocida como p34CDK2, p33CDK2 o p33CDK2,

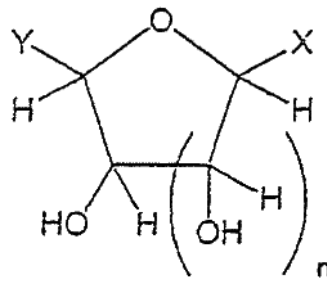
La proteína cinasa puede comprender PDGF, también conocida como PDGFR1, PDGFR, PDGF-R-beta, JTK12, CD140B o PDGFRB,

40

La proteína cinasa es FGFR-1, también conocida como N-SAM, LOC51033, FLT2, FLJ14326, CEK, C-FGR, BFGFR, H5, H4, H3, H2 o FLG,

La proteína cinasa puede comprender P38 MAP cinasa, también conocida como p38alpha p38ALPHA, SAPK2a, 45 SAPK2A, PRKM15, PRKM14, Mxi2, MXI2, Exip, EXIP, CSPB1, CSBP2, CSBP1, p38, RK, P38 o MAPK14.

En otra forma de realización, la invención comprende un compuesto de la fórmula I que es un derivado de una forma de furanosa de un monosacárido de fórmula general I,



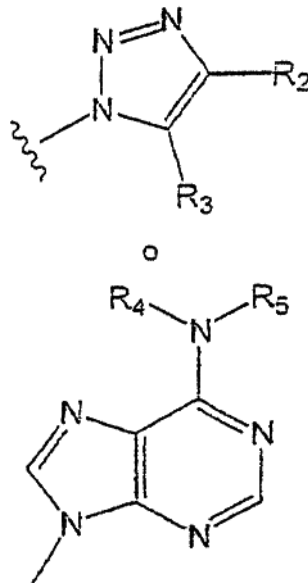
Fórmula I

5 en la que:

n es 1,

X se selecciona entre:

10



R3 se selecciona entre el grupo compuesto por: alquilo C1 a C7, alquenilo C1 a C7, alquinilo C1 a C7, heteroalquilo C1 a C7, arilo C6 a C14, heteroarilo C3 a C14, arilalquilo C6 a C14 y heteroarilalquilo C3 a C14,

15

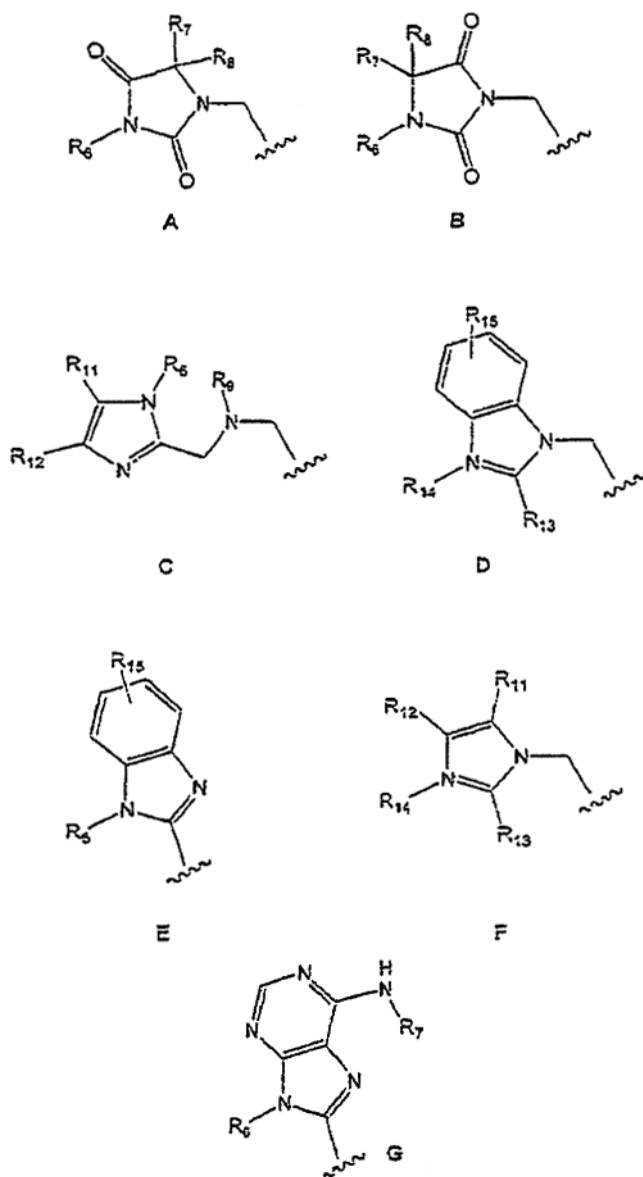
R4 se selecciona entre el grupo compuesto por: H, alquilo C1 a C7, alquenilo C1 a C7, alquinilo C1 a C7, heteroalquilo C1 a C7, arilo C6 a C14, heteroarilo C3 a C14, arilalquilo C6 a C14 y heteroarilalquilo C3 a C14,

R5 se selecciona entre el grupo compuesto por: H, alquilo C1 a C7, alquenilo C1 a C7, alquinilo C1 a C7, heteroalquilo C1 a C7, arilo C6 a C14, heteroarilo C3 a C14, arilalquilo C6 a C14 o heteroarilalquilo C3 a C14, acilo C1 a C7, arilacilo C6 a C14 y heteroarilacilo C3 a C14,

20

R2 se selecciona entre $-(C=O)-R3$, $-(C=O)-OR4$ y $-(C=O)-NH-R4$,

25 Y se selecciona entre el grupo compuesto por:



5 R6 se selecciona entre el grupo compuesto por H, alquilo C1 a C7, alqueniilo C1 a C7, alquiniilo C1 a C7, heteroalquilo C1 a C7, arilo C6 a C14, heteroarilo C3 a C14, arilalquilo C6 a C14 y heteroarilalquilo C3 a C14,

con la condición de que R6, R7 y R8 no sean todos H,

R9 se selecciona entre H, o -(CO)-R6,

10 R7, R8, R11, R12, R14 se seleccionan independientemente entre el grupo compuesto por: H, alquilo C1 a C7, alqueniilo C1 a C7, alquiniilo C1 a C7, acilo C1 a C7, heteroalquilo C1 a C7, arilo C6 a C14, arilacilo C6 a C14, heteroarilo C6 a C14, heteroarilacilo C6 a C14, arilalquilo C6 a C14 o heteroarilalquilo C6 a C14,

15 R13 se selecciona entre el grupo compuesto por: fenilo no sustituido, bencilo no sustituido, fenilo sustituido, bencilo sustituido, H, alquilo C1 a C7, alqueniilo C1 a C7, alquiniilo C1 a C7, acilo C1 a C7, heteroalquilo C1 a C7, arilo C6 a C14, arilacilo C6 a C14, heteroarilo C6 a C14, heteroarilacilo C6 a C14, arilalquilo C6 a C14 o heteroarilalquilo C6 a C14, -S-R6 o -O-R6,

20 R15 no está presente o es al menos un sustituyente en el anillo aromático que se selecciona independientemente entre el grupo compuesto por: OH, NO, NO₂, NH₂, N₃, halógeno, CF₃, CHF₂, CH₂F, nitrilo, alcoxi, ariloxi, amidina, guanidinio, ácido carboxílico, éster de ácido carboxílico, amida de ácido carboxílico, arilo, cicloalquilo, heteroalquilo, heteroarilo, aminoalquilo, aminodialquilo, aminotrialquilo, aminoacilo, carbonilo, imina sustituida o no sustituida,

sulfato, sulfonamida, fosfato, fosforamida, hidrazida, hidroxamato, ácido hidroxámico, heteroariloxi, alquilo, aminoarilo, aminoheteroarilo, tioalquilo, tioarilo o tiheteroarilo,

y en la que

5

R7 y R8 se pueden combinar para formar una estructura cíclica,

R6 y uno de R7 o R8 se pueden combinar para formar una estructura cíclica,

10 R11 y R12 se pueden combinar para formar una estructura cíclica,

R2, R3, R4 y R5 están opcionalmente sustituidos, son cíclicos o acíclicos, ramificados y/o lineales.

R2 y R3 se pueden combinar para formar una estructura de anillo,

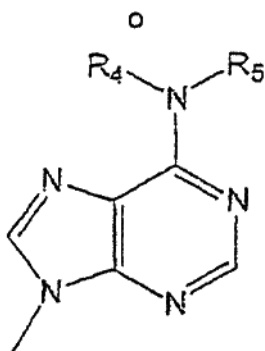
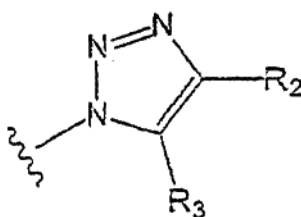
15

R4 y R5 se pueden combinar para formar una estructura de anillo,

Al menos uno de R2 a R5 puede estar sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo compuesto por OH, NO, NO₂, NH₂, N₃, halógeno, CF₃, CHF₂, CH₂F, nitrilo, alcoxi, ariloxi, amidina, guanidinio, ácido carboxílico, éster de

20 ácido carboxílico, amida de ácido carboxílico, arilo, cicloalquilo, heteroalquilo, heteroarilo, aminoalquilo, aminodialquilo, aminotrialquilo, aminoacilo, carbonilo, imina sustituida o no sustituida, sulfato, sulfonamida, fosfato, fosforamida, hidrazida, hidroxamato, ácido hidroxámico, heteroariloxi, alquilo, aminoarilo, aminoheteroarilo, tioalquilo, tioarilo o tiheteroarilo, que opcionalmente pueden estar sustituidos adicionalmente,

25 X puede ser



Y puede comprender A, según lo descrito anteriormente.

30

Y puede comprender B, según lo descrito anteriormente.

Y puede comprender C, según lo descrito anteriormente.

35 Y puede comprender D, según lo descrito anteriormente.

Y puede comprender E, según lo descrito anteriormente.

Y puede comprender F, según lo descrito anteriormente.

40

Y puede comprender G, según lo descrito anteriormente.

Los compuestos de la invención se pueden mezclar con un vehículo o adyuvante farmacéuticamente aceptables,

que puede comprender un vehículo o adyuvante atóxico, junto con un compuesto de esta invención, y que no destruya la actividad farmacológica del mismo.

El derivado farmacéutico puede comprender una sal, un éster, una sal de un éster u otro derivado de un compuesto de esta invención que, tras la administración a un receptor, es capaz de liberar, ya sea directa o indirectamente, un compuesto de esta invención, aunque con ello no se limita en modo alguno el alcance de la invención.

Los compuestos de la invención se pueden administrar por vía oral, por medios tales como un comprimido, un polvo, un líquido, una emulsión, una dispersión y similares; por inhalación; por vía tópica, por medios tales como una crema, un ungüento, una pomada, etc.; y como un supositorio, aunque con ello no se limita en modo alguno el alcance de la invención.

MEJOR MODO DE REALIZACIÓN

15 Procedimientos generales

Procedimiento general 1 - Formación de enlace de tipo amida: se le añadió a una disolución de un ácido en DMF (0,3 ml, 0,35 M, 1,0 equiv.) a temperatura ambiente una disolución de HBTU en DMF (0,3 ml, 0,42 M, 1,2 equiv.) seguido de DIPEA (2,5 equiv.). Transcurridos 10 minutos, se añadió una disolución de la amina deseada en DMF (0,3 ml, 0,37 M, 1,05 equiv.). La disolución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 h y, seguidamente, se diluyó con DCM (8 ml) y se lavó con ácido cítrico al 10 % (2 x 5 ml), NaHCO₃ saturado (2 x 5 ml), salmuera (5 ml) y agua (5 ml). El disolvente se eliminó en vacío.

Procedimiento general 2 - Hidrólisis del éster: se trató una disolución del éster (0,1 mmoles) en THF (0,5 ml) con una disolución de hidróxido de litio en agua (0,5 ml, 0,45 M, 2,1 equiv.). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche, después se evaporó hasta sequedad a presión reducida para obtener el ácido carboxílico correspondiente como la sal de litio. El residuo se volvió a disolver en acetato de etilo o en diclorometano y se lavó con una pequeña cantidad de disolución de ácido cítrico al 10 %, tras lo cual se secó la capa orgánica y se eliminaron los disolventes en vacío para dar lugar al ácido carboxílico deseado. En experimentos relacionados se ha sido sustituido el hidróxido de litio por hidróxido de sodio o hidróxido de potasio para obtener las sales de sodio o potasio correspondientes con rendimientos comparables. Se ha sustituido el THF por metanol y dioxano como disolvente de reacción con resultados comparables.

Procedimiento general 3a - Eliminación de grupos protectores lábiles a ácidos (isopropilideno y BOC) - Fase de disolución: el compuesto se disolvió en acetonitrilo y se trató con 90/10 de ácido trifluoroacético-agua (2 ml) y se controló mediante TLC (cromatografía en capa fina) el grado de avance de la reacción. Los tiempos de reacción varían considerablemente entre 15 minutos a temperatura ambiente y 6 horas a temperatura ambiente. Una vez completada la reacción, la mezcla se concentró a presión reducida y con coevaporación del acetonitrilo. Los productos brutos se volvieron a suspender en agua-acetonitrilo, se liofilizaron y, seguidamente, se purificaron mediante HPLC (cromatografía líquida de alta resolución) en columna C-18 de fase reversa usando un gradiente de disolvente de agua/acetonitrilo para obtener el producto deseado en forma de sólidos blancos. En experimentos relacionados, se ha utilizado un 50/50 de ácido trifluoroacético-agua con una eficacia similar.

Procedimiento general 3b - Eliminación de grupos protectores lábiles a ácidos (isopropilideno y BOC) y escisión de la resina - Fase sólida: El compuesto unido a la resina (aprox. 200 mg de resina) se lavó con DCM (2 x 2 ml) y después se trató con TFA/DCM 1:1 (1 ml) durante 15 minutos. La resina se filtró y se lavó con acetonitrilo (1 ml) (se recogió el material filtrado). Este procedimiento se repitió durante un segundo ciclo. El material filtrado se evaporó en una corriente de nitrógeno. El residuo se volvió a disolver en agua (1 ml) y se agitó durante 3 h. Después de este tiempo, la disolución se liofilizó para obtener los productos en bruto que se purificaron según lo descrito anteriormente.

Procedimiento general 4 - Eliminación de un grupo protector de Fmoc: el compuesto protegido con Fmoc en la resina (12 g de resina, 0,7 mmol/g, 8,4 mmol) se lavó con DMF (2 x 120 ml), después se trató con 20 % de piperidina en DMF (120 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La resina se escurrió y se lavó con DMF (2 x 120 ml). La reacción se repitió y la resina se escurrió, se lavó con DMF (2 x 120 ml), DCM (2 x 120 ml), MeOH (2 x 120 ml) y éter (2 x 120 ml), y se secó en vacío durante 2 h.

Procedimiento general 5 - Acoplamiento de ácido fluoronitrobenzoico: el sustrato unido a la resina se lavó en atmósfera de N₂ con DCM seco (1 x 80 ml, 1 x 60 ml). Se añadió 1,3-diisopropilcarbodiimida (DIC, 3,9 ml, d 0,806, PM 126,20, 24,9 mmol, 3 equiv.) a una disolución de ácido 4-fluoro-3-nitrobenzoico (9,3 g, PM 185,09, 50,2 mmol, 6 equiv.) en DCM seco (60 ml) y DMF seco (9 ml) a temperatura ambiente y en atmósfera de N₂. La disolución se agitó durante 10 minutos y después se añadió a la resina seguido de 4-(dimetilamino)piridina (DMAP, 102 mg, PM 122,17, 0,83 mmoles, 0,1 equiv.). A continuación, la resina se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, se escurrió, se lavó con DMF (4 x 120 ml), DCM (3 x 120 ml) y éter (2 x 120 ml), y se secó en vacío durante la noche. El procedimiento de acoplamiento se puede repetir en el caso de que la prueba de ninhidrina resulte positiva.

- Procedimiento general 6 - Sustitución nucleófila aromática:** el 3-nitro-4-fluoro-benzoato XI (200 mg, 0,14 mmol) unido a la resina se lavó en atmósfera de N₂ con DMF seca (2 ml) o DMSO seco (2 ml), seguidamente se trató con una disolución del nucleófilo (0,42 mmol, 3 equiv.) y diisopropilamina (DIPEA, 0,146 ml, d 0,742, PM 129,25, 0,84 mmol, 6 equiv.) en DMF seca (2 ml) o DMSO seco (2 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La resina se escurrió y se lavó con DMF (3 x 2 ml) y DCM (3 x 2 ml). En el caso de DMSO como disolvente, la reacción se calentó a 60 °C. El nucleófilo puede ser cualquier amina alifática o aromática primaria o secundaria, o un tiol. En un experimento alternativo, el nucleófilo se unió al soporte sólido y se trató con un exceso de derivados de orto-fluoro-nitrobencilo en condiciones similares.
- 5
- 10 **Procedimiento general 7 - Reducción de un grupo nitro aromático:** el sustrato unido a la resina (0,14 mmol) se lavó con DMF (2 x 2 ml) y después se suspendió en DMF (0,7 ml) al que se añadió una disolución de SnCl₂·2H₂O en DMF (0,7 ml, 2 M, 1,40 mmol, 10 equiv.). La resina se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se escurrió, se lavó con DMF (5 x 2 ml), DCM (3 x 2 ml) y MeOH (5 x 2 ml).
- 15 **Procedimiento general 8 Preparación y reacción de un cloruro de ácido:** el sustrato unido a la resina (0,14 mmol) se lavó con DCM (2 x 2 ml) y, a continuación, en atmósfera de N₂ con DCM seco (2 x 2 ml). Una suspensión de las unidades estructurales de azúcar-ácido (0,42 mmol, 3 equiv.) en DCM seco (2 ml) se trató con trifosgeno (42 mg, PM 296,75, 0,14 mmoles, 1 equiv.), seguido de colidina (0,159 ml, d 0.917, PM 121,18, 1,20 mmol, 8,6 equiv.). Se observó una efervescencia y se formó una disolución. Después de 1 minuto, esta disolución se añadió al sustrato unido a la resina y la resina se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La resina se escurrió y se lavó con DCM (5 x 2 ml) y MeOH (3 x 2 ml).
- 20
- Procedimiento general 9 - Escisión del grupo adenosina N-benzoilo:** los productos que contienen adenosina se trataron con amoníaco saturado en metanol (4 ml) a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se eliminó en vacío y el producto se trató de nuevo con una disolución saturada de NH₃ en MeOH a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se eliminó en vacío y los compuestos se purificaron según lo descrito anteriormente. En un procedimiento alternativo, el amoníaco metanólico se sustituyó por hidrato de hidrazina 1 M en DMF. Este último procedimiento resulta particularmente útil para la eliminación de benzoato sobre un soporte sólido.
- 25
- 30 **Procedimiento general 10 - Síntesis de bencimidazol:** el sustrato unido a la resina (aprox. 200 mg, 0,14 mmol) se trató con una disolución de un aldehído (5,0 equivalentes) en N-metilpirrolidina (NMP) (4 ml) y se calentó a 45-50 °C durante la noche. Las resinas se lavaron posteriormente con DMF (3 x 4 ml), DCM (3 x 4 ml), MeOH (3 x 4 ml), éter (3 x 4 ml) y se secaron en vacío durante la noche.
- 35 **Procedimiento general 11 - Acoplamiento de carboxilato de cesio:** la sal de cesio del aminoácido protegido con Boc se obtiene disolviendo el aminoácido en metanol (5 ml/mmol) y agua (0,5 ml/mmol) y añadiendo una disolución acuosa de Cs₂CO₃ al 20 % hasta que se alcanzó un pH de 7. El disolvente se elimina en vacío y el material se liofiliza durante la noche para obtener un polvo blanco. La resina se trata con la sal de cesio (5 eq) en DMF seca (4 ml/g de resina) y se agita a 50 °C durante 24 horas. La resina se escurrió y se lavó con DMF, DMF/H₂O (1:1; x 3), MeOH/H₂O (1:1; x 3) y MeOH (x 3) y después se secó en vacío.
- 40
- Procedimiento general 12 - Aminación reductora:** se disuelven 6 equivalentes de aldehído en TMOF/THF (1:1; 2 ml), se añaden a la resina (200 mg) y se agitan a temperatura ambiente durante 3-4 horas. La resina se escurre y se añade a la resina una disolución de NaCNBH₃ (2 eq) en THF/MeOH/AcOH (9:1:0,1; 2 ml), tras lo cual se agita durante la noche a temperatura ambiente. A continuación, la resina se escurre y se lava con THF/MeOH (1:3; x 3, DMF/MeOH (1:3; x 3), DCM/MeOH (1:3; x 3) y DCM.
- 45
- Procedimiento general 13 - Formación de urea:** en una cámara de manipulación con guantes, la resina se hincha en DIPEA/DCM al 10 %, se añadió a la resina una disolución de trifosgeno (2 eq en 1,2 ml de DCM seco) en dos lotes y se agitó durante 1 hora. La resina se lava con DCM seco (1 ml x 2), se añadió una disolución de la amina (1,1 eq) y DIPEA (2,2 eq) en 1,5 ml de DCM seco y se agitó durante 30 minutos. La resina se escurre y se lava con DMF (3 x), DCM (x 3) y MeOH (x 3) y se seca.
- 50
- Procedimiento general 14 Cierre del anillo con catálisis básica:** la resina se trató con una disolución de MeOH/NEt₃ (9:1; 2 ml) y se calentó a 60 °C durante la noche. La resina se escurre (recogiendo el material filtrado) y se lava con MeOH, (1 ml), DCM (1 ml), MeOH (1 ml) y DCM (1 ml). Los filtrados se combinaron y el disolvente se elimina en vacío. A continuación, se repite el procedimiento.
- 55
- Procedimiento general 15 - Formación de tiourea:** el sustrato unido a la resina se lavó con THF en atmósfera de N₂ con THF seco (3 x 30 ml), después se añadió tiocarbonildiimidazol (2,49 g, 14 mmol) en THF seco (70 ml, conc = 0,2 M) y la resina se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La resina se filtró, se lavó con THF (3 x 30 ml), DMF (2 x 30 ml), DCM (2 x 30 ml), DCM/MeOH (30 ml), MeOH (30 mL) y se secó en vacío.
- 60
- Procedimiento general 16 - S-alkilación de un isotiourea:** las reacciones se realizaron en Bodhan Miniblocks. La resina de compuesto de tiourea unida a resina (200 mg) se lavó con DMF en atmósfera de N₂ seco (2 x 2 ml). Se añadió haluro de alquilo R¹X (0,7 mmol) en DMF seca (1 ml), seguido de DIPEA (1,4 mmol) en DMF seca (1 mL). La
- 65

resina se agitó a temperatura ambiente durante 12 h, después se lavó con DMF (3 x 2 ml), DCM (3 x 2 ml), DCM/MeOH 1:1 (2 x 2 ml), MeOH (2 x 2 ml).

Procedimiento general 17 - Bromoacetilación: se añadió lentamente DIC (4,4 ml) a 0 °C sobre ácido bromoacético (7,76 g) en DCM seco (40 ml). La disolución se agitó a 0 °C durante 30 minutos. La disolución se extrajo mediante una jeringa, dejando la urea precipitada.

El sustrato unido a la resina se lavó en atmósfera de N₂ con DMF seca y luego se hinchó en DMF seca (1 ml). Se añadió la disolución de anhídrido bromoacético en DCM seco (1 ml) y la resina se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La resina se filtró, se lavó con DMF seca (3 x 3 ml) en atmósfera de N₂ (cámara de manipulación con guantes) y DCM seco (2 x 3 ml). El exceso de DCM se escurrió aplicando presión positiva de N₂. La resina se llevó inmediatamente a la siguiente etapa.

Procedimiento general 18 - N-alkilación: la resina bromoacetilada producida mediante el procedimiento general 17 se añade a una unidad estructural de amina de azúcar (5 eq) en DMF (1 ml). La resina se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, después se filtró, se lavó con DMF, DCM, DCM/MeOH y se secó en vacío.

Procedimiento general 19 - Adición de dicloro-nitropirimidina: la resina se hinchó en NMP, se añadió una disolución de 4,6-dicloro-5-nitropirimidina (5 eq) y DIPEA (10 eq) en NMP (1 ml/100 mg de resina) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche (la solución viró a un color naranja-rojo intenso). La resina se escurrió en nitrógeno y se lavó con DMF seca y DCM seco hasta obtener un material filtrado incoloro y se secó en vacío.

Procedimiento general 20 - Nitrorreducción: la resina se hinchó en DCM (1,5 ml/100 mg) y se añadió una disolución de K₂CO₃ (10 eq) y Na₂S₂O₄ (8 eq) en H₂O (0,75 ml/100 mg). Se añadió viológeno (0,4 eq), con lo que la solución viró a un color azul intenso. A continuación, la resina se agitó vigorosamente durante 72 horas. Después, la resina se escurrió y se lavó con una disolución acuosa de AcOH al 1 %, THF, DMF y DCM y se secó al vacío.

Procedimiento general 21 - Ciclación de aldehído: se añadió una disolución del aldehído (5 eq) en NMP con AcOH al 1 % (800 resina µl/100 mg) a la resina seca en un tubo de ensayo. El tubo se cerró, si bien se perforó con una aguja en la parte superior para permitir su ventilación. La resina se calentó a 100 °C durante la noche. La resina se filtró y se lavó con DMF, DCM y MeOH y se secó en vacío.

Procedimiento general 22 - Acilación de cloruro de ácido: el sustrato unido a la resina se lavó en atmósfera de N₂ con DMF seca y, a continuación, se hinchó en DIPEA (20 eq)/DCM (1 ml). Se añadió una disolución de cloruro de ácido (10 eq) en DCM (1 ml) y la resina se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. La resina se lavó con DMF, DMF/MeOH, DCM, DCM/MeOH, MeOH y se secó en vacío.

Procedimiento general 23 - Reacción con los isocianatos y escisión de la resina: la resina se recogió en DCE y se enfrió a 0 °C, tras lo cual se añadió isocianato (4 eq). Después de 30 minutos, se añadió TFA/DCM al 10 % seguido de agitación durante 1 hora a temperatura ambiente. La resina se filtró y se lavó con DCM. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener el residuo bruto.

Procedimiento general 24 - Ensayos biológicos:

Los compuestos se analizaron *in vitro* de la siguiente manera.

En todos los ensayos *in vitro* se utilizaron proteínas cinasas recombinantes, que se expresaron como proteínas de fusión en células de insecto SF9 o *E. coli*. Se comprobó la pureza y la identidad de cada cinasa mediante SDS-PAGE/tinción con plata y mediante análisis por transferencia Western con anticuerpos específicos.

Todos los ensayos de cinasa, a excepción de p38α (véase más adelante), se realizaron en placas de microtitulación de 96 pocillos. Como componentes del ensayo se incluyen el tampón de ensayo, ATP, el compuesto analizado, la enzima y el sustrato.

El ensayo para todas las enzimas (a excepción de la PKC, véase más adelante), incluyó 60 mM de HEPES-NaOH, pH 7,5, MgCl₂, 3 mM de MnCl₂, 3 µM de ortovanadato de Na, 1 mM de DU, 0,1 µM [γ-³³P]-ATP (aprox. 5 x 10⁵ cpm por pocillo).

El ensayo para las PKC incluyó 60 mM de HEPES-NaOH, pH 7,5, 1 mM de EDTA, 1,25 mM de EGTA, 5 mM de MgCl₂, 1,32 mM de CaCl₂, 5 µg/ml de fosfatidilserina, 1 µg/ml de 1,2-dioleilglicerol, 1,2 mM de DTT, 50 µg/ml de PEG₂₀₀₀₀, 0,1 µM de [γ-³³P]-ATP (aprox. 5 x 10⁵ cpm por pocillo).

La siguiente tabla detalla las cantidades de enzima y sustrato utilizadas por pocillo:

N.º	Cinasa	N.º Screenpool	Enzima (ng/50 µl)	Sustrato	Sustrato (ng/50 µl)
1	KIT	1	50	Poli(Glu, Tyr)4:1	125
2	EGF-R	4	50	Poli(Glu, Tyr)4:1	125
3	TIE2	3	100	Poli(Glu, Tyr)4:1	125
4	PDGF-Ralpha	3	100	Poli(Glu, Tyr)4:1	500
5	FGF-R1	1	75	Poli(Glu, Tyr)4:1	500
6	CDK2/CycA	2	10	Histona H1	250
7	MET	7	100	Poli(Glu, Tyr)4:1	125
8	VEGF-R2	2	50	Poli(Glu, Tyr)4:1	125
9	ABL	1	10	Poli(Ala, Glu, Lys, Tyr) _{6:2:5:1}	250
10	PKC-beta1	1	13	Histona H1	500

La mezcla de reacción se incubó a 30 °C durante 80 minutos. La reacción se detuvo con 50 l de H₃PO₄ al 2 % (v/v), las placas se aspiraron y se lavaron dos veces con 200 µl de H₂O o NaCl al 0,9 % (p/v). La incorporación de ³³Pi se determinó mediante un contador de centelleo de microplacas.

Los ensayos de la proteína cinasa activada por mitógenos p38α se realizaron en un formato de microensayo NanoCarrier™ 2080 patentado. En estos ensayos, la fosforilación se detectó mediante un anticuerpo monoclonal específico del sustrato fosforilado en un ensayo de competencia indirecta. El grado de unión del anticuerpo al sustrato fosforilado se midió mediante polarización de fluorescencia utilizando anisotropía 2D-FIDA. En estos experimentos, la concentración final de la enzima fue de 1,6 nM y la del sustrato fue de 2 mM.

Todos los datos se presentan como actividad residual, que es la actividad de la enzima en presencia de la concentración estipulada de inhibidor o compuesto. El 100 % de actividad es la actividad máxima de la enzima en ausencia de cualquier inhibidor o compuesto.

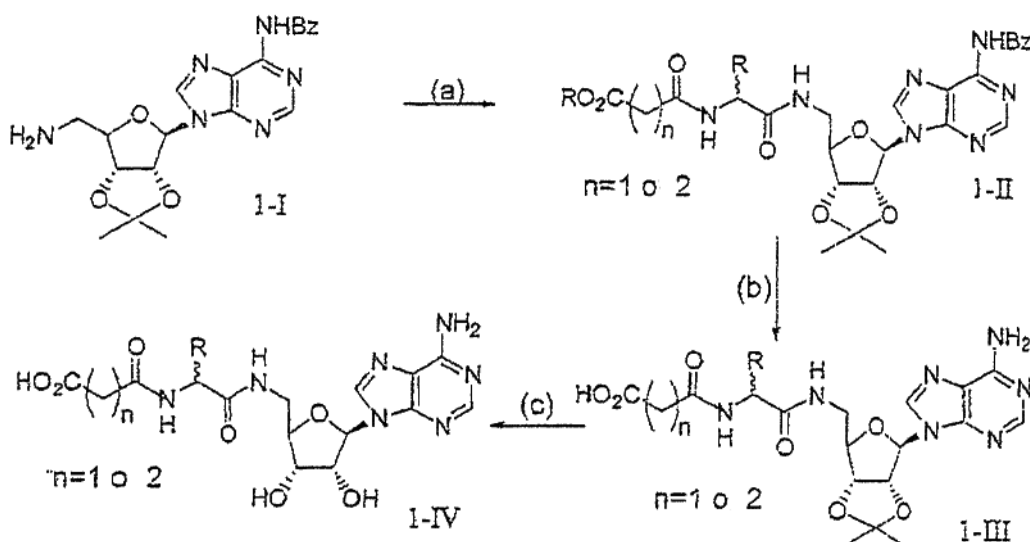
En todos los experimentos el valor de Z' se calculó de acuerdo con Zhang et al. (J-H Zhang, T. D. Y. Chung, K. R. Oldenburg (1999) Journal of Biomolecular Screening 4:67-73) utilizando las desviaciones estándar y los valores medios de los controles positivo y negativo.

20

$$Z' = 1 - (3 * DesEst_{neg} + 3 * DesEst_{pO_s}) / (Media_{pO_s} - Media_{neg})$$

Solo se utilizaron los datos en los que el valor de Z' fue >0,5.

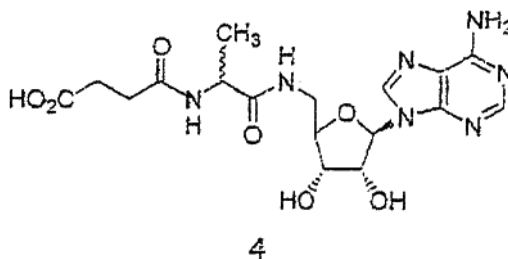
25 **Ejemplo 1: (referencia)**



(1-a) Procedimiento general 1, (1-b) Procedimiento general 2, (1-c) Procedimiento general 3.

30

Análisis de algunos ejemplos de compuestos típicos

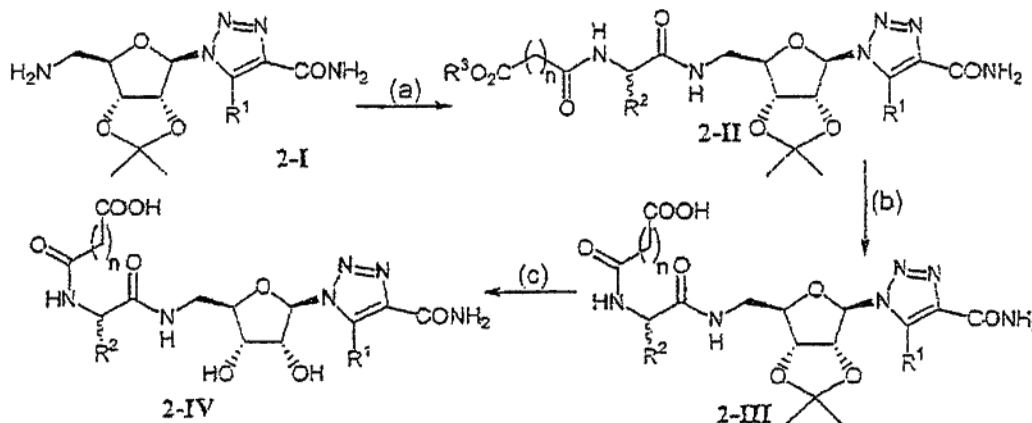


Isómero A: protónica (400 MHz: DMSO) 2,38 (dt, J 5,0, 6H, CH₂CH₂), 2,65 (d, J 15,0 Hz, 1H, CH₃), 3,85-3,95 (m, 2H, H2 o H3 o H4), 4,05 (dd, J 3,0, 8,0 Hz, 1H, H5a), 4,10 (dd, J 3,0, 8,0 Hz, 1H, H5b), 4,30 (m, 1H, CH), 4,65 (dd, J 5,0, 5,0 Hz, 1H, H2 o H3 o H4), 5,87 (d, J 4,0 Hz, 1H, H1), 8,30 (s, 1H, ArH), 8,45 (s, 1H, ArH).

Isómero B: protónica (400 MHz: DMSO) 2,42 (dt, J 5,0, 6H, CH₂CH₂), 2,75 (d, J 15,0 Hz, 1H, CH₃), 3,85-3,95 (m, 2H, H2 o H3 o H4), 4,05 (dd, J 3,0, 8,0 Hz, 1H, H5a), 4,10 (dd, J 3,0, 8,0 Hz, 1H, H5b), 4,30 (m, 1H, CH), 4,65 (dd, J 5,0, 5,0 Hz, 1H, H2 o H3 o H4), 5,92 (d, J 4,0 Hz, 1H, H1), 8,35 (s, 1H, ArH), 8,50 (s, 1H, ArH).

10

Ejemplo 2: (referencia)

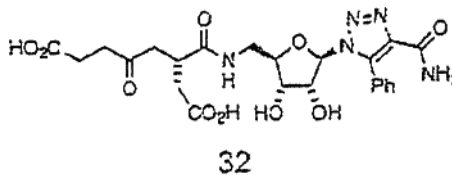


15 R¹= fenilo, R¹ = propilo

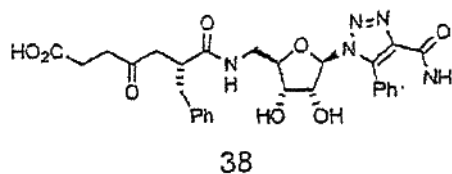
(2-a) Procedimiento general 1, (2-b) Procedimiento general 2, (2-c) Procedimiento general 3.

Análisis de algunos ejemplos de compuestos típicos

20

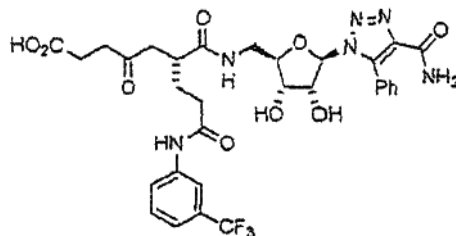


protónica (400 MHz: D₂O) 2,36-2,55 (m, 5H, alquilo H), 2,57-2,76 (m, 1H, alquilo H), 3,31-3,48 (m, 2H, H5), 3,98-4,07 (m, 1H, H4), 4,45-4,56 (m, 2H, H3, NCHCO), 4,69-4,75 (m, 2H, H2), 5,57 (d, J 2,4 Hz, 1H, H1), 7,32-7,40 (m, 2H, 25 PhH), 7,41-7,53 (m, 3H, PhH).



protónica (400 MHz: D₂O) 2,26-2,40 (m, 4H, alquilo H), 2,73 (dd, J 14,0, 8,0 Hz, 1H, CHaPh), 2,88 (dd, J 14,0, 6,2

Hz, 1H, CHbPh), 3,30 (dd, J 14,6, 4,6 Hz, 1H, H5a), 3,42 (dd, J 14,6, 3,8 Hz, 1H, H5b), 3,96-4,02 (m, 1H, H4), 4,26 (t, J 5,8 Hz, 1H, H3), 4,36 (t, J 7,4 Hz, 1H, NCHCO), 5,52 (d, J 2,8 Hz, 1H, H1), 7,02-7,20 (m, 5H, PhH), 7,35 (d, J 6,4 Hz, 2H, PhH), 7,42-7,54 (m, 3H, PhH).

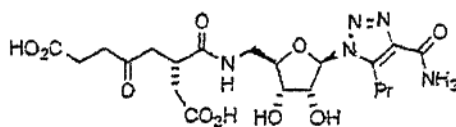


50

5

protónica (400 MHz: D₂O) 1,76-1,87 (m, 1H, alquilo H), 1,96-2,08 (m, 1H, alquilo H), 2,30-2,41 (m, 6H, alquilo H), 3,43 (d, J 4,4 Hz, 2H, H5), 4,06 (c, J 5,2 Hz, 1H, to H4), 4,26 (dd, J 9,0, 5,2 Hz, 1H, H3), 4,40 (t, J 5,6 Hz, 1H, NCHCO), 4,69-4,74 (m, 1H, H2), 5,54 (d, J 3,2 Hz, 1H, H1), 7,2,8-7,48 (m, 8H, PhH), 7,65 (s, 1H, PhH).

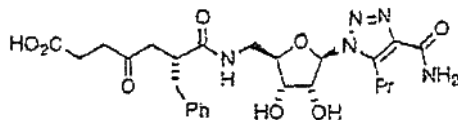
10



33

protónica (400 MHz: D₂O) 0,77 (t, J 7,4 Hz, 3H, CH₂CH₃), 1,42-1,56 (m, 2H, CH₂CH₃), 2,37-2,53 (m, 5H, alquilo H), 2,58 (dd, J 15,4, 5,4 Hz, 1H, alquilo H), 2,89 (t, J 7,6 Hz, 2H, ArCH₂), 3,30-3,46 (m, 2H, H5), 4,07-4,15 (m, 1H, H4), 4,42-4,53 (m, 2H, H3, NCHCO), 4,70-4,75 (m, 2H, H2), 5,87 (d, J 2,8 Hz, 1H, H1).

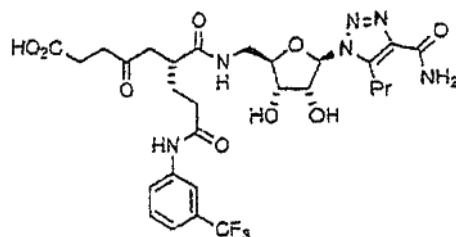
15



37

protónica (400 MHz: D₂O) 0,78 (t, J 7,2 Hz, 3H, CH₂CH₃), 1,38-1,46 (m, 2H, CH₂CH₃), 2,34 (bs, 4H, alquilo H), 2,70 (t, J 10,2 Hz, 1H, ArCH_a), 2,74-2,96 (m, 3H, ArCH_b, CH₂Ph), 3,25-3,45 (m, 2H, H5), 4,02-4,12 (m, 1H, H4), 4,18-4,25 (m, 2H, H3), 4,29-4,38 (m, 1H, NCHCO), 5,83 (bs, 1H, H1), 6,99-7,20 (m, 5H, PhH).

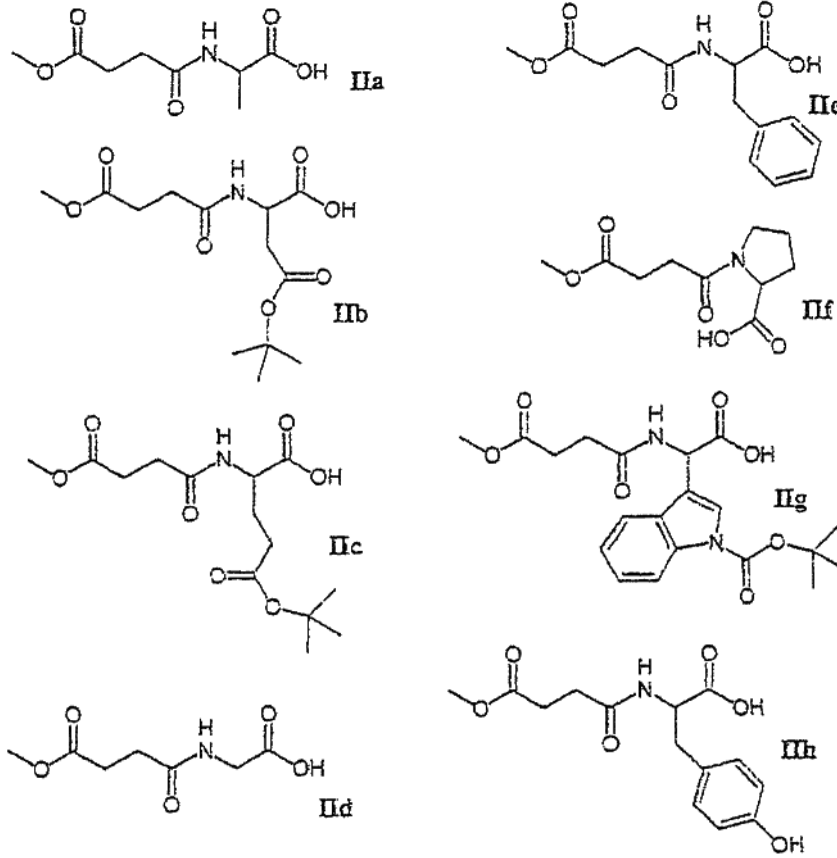
20



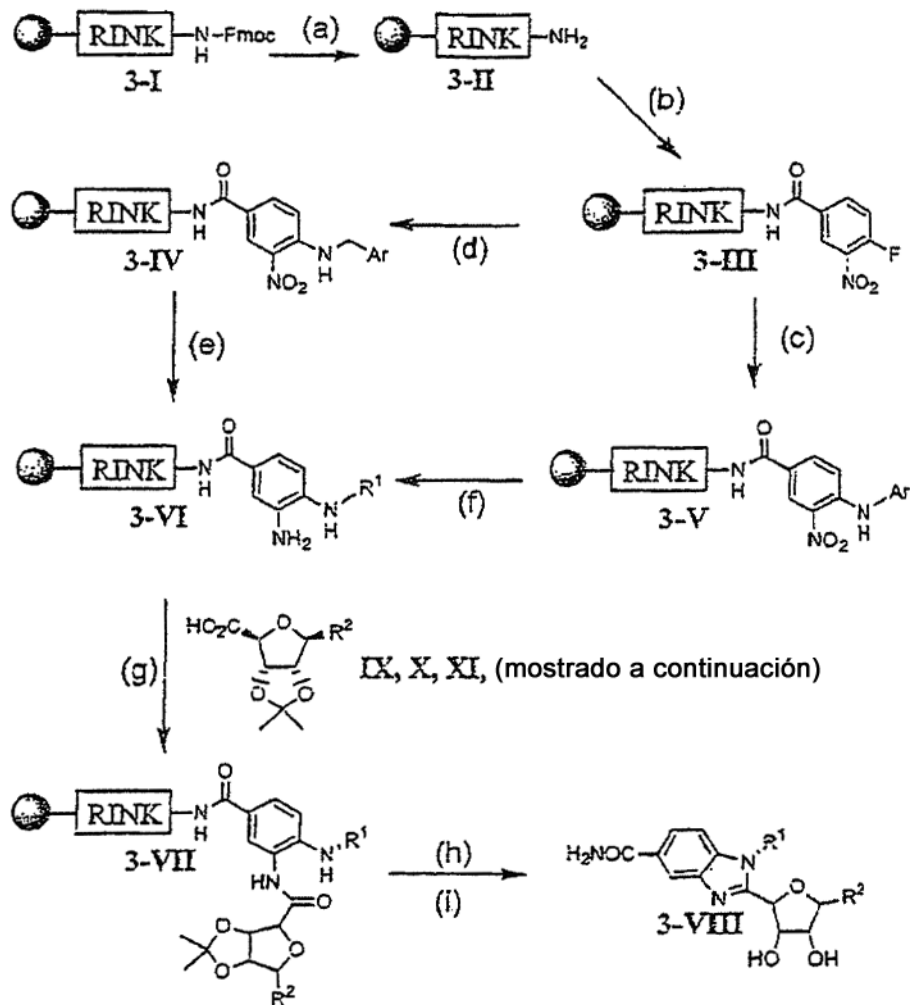
51

25 protónica (400 MHz: D₂O) 0,73 (t, J 7,4 Hz, 3H, CH₂CH₃), 1,36-1,50 (m, 2H, CH₂CH₃), 1,73-1,85 (m, 1H, alquilo H), 1,88-2,03 (m, 1H, alquilo H), 2,28-2,45 (m, 6H, alquilo H), 2,84 (c, J 7,5 Hz, 2H, ArCH₂), 3,42 (d, J 4,4 Hz, 2H, H5), 4,10-4,20 (m, 2H, H3, H4), 4,38 (t, J 5,4 Hz, 1H, NCHCO), 5,84 (d, J 2,8 Hz, 1H, H1), 7,34-7,52 (m, 3H, ArH), 7,65 (s, 1H, ArH).

30 Algunas ramas de péptido Ila-IIr típicas utilizadas en la etapa a de los ejemplos 1 y 2



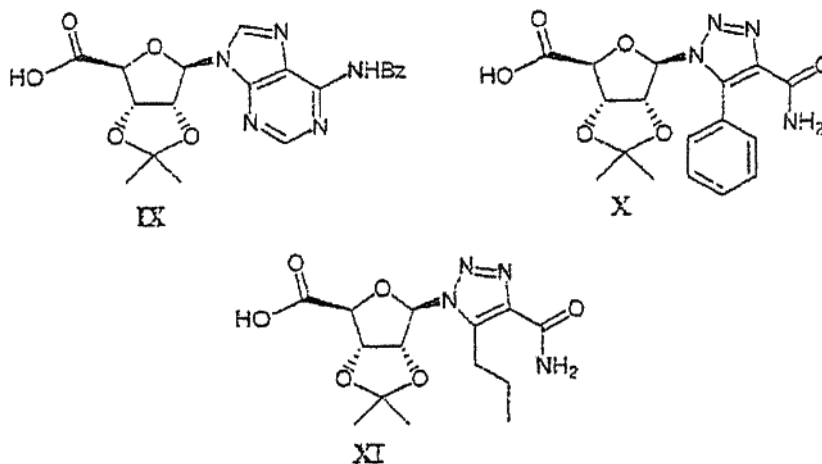
Ejemplo 3: (referencia)



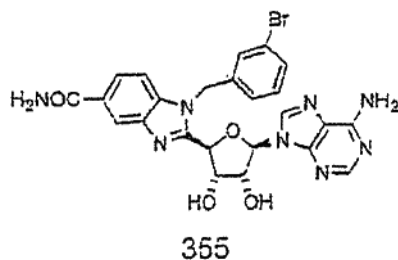
(3-a) Procedimiento general 4, (3-b) Procedimiento general 5, (3-c) Procedimiento general 6 (usando reactivos ArNH_2 y DMSO), (3-d) Procedimiento general 6 (usando reactivos ArCH_2NH_2 y DMF como disolvente), (3-e) Procedimiento general 7, (3-f) Procedimiento general 7, (3-g) Procedimiento general 8, (3-h) Procedimiento general 8, (3-i) Procedimiento general 9, solo necesario para compuestos que contienen adenosina.

Bloques IX, X y XI

10



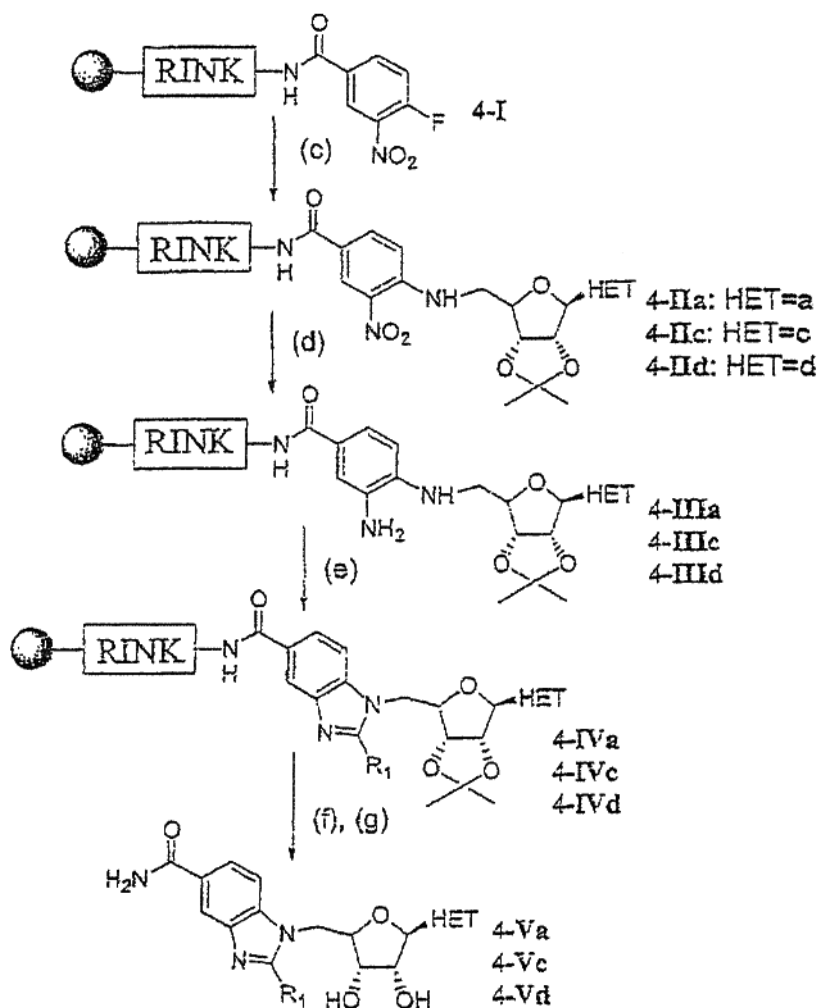
Análisis de un ejemplo de compuesto típico



5 protónica (400 MHz: d_6 DMSO) 4,92 (c, J 4,4 Hz, 1H, H2 o H3), 4,98 (c, J 5,1 Hz, 1H, H2 o H3), 5,33 (d, J 4,0 Hz, 1H, H4), 5,54 (d, J 16,8 Hz, 1H, CH_aPh), 5,62 (d, J 17,2 Hz, 1H, CH_bPh), 5,77 (d, J 5,3 Hz, 1H, OH), 5,80 (d, J 5,4 Hz, 1H, OH), 6,10 (d, J 5,3 Hz, 1H, H1), 6,96 (d, J 7,9 Hz, 1H, PhH), 7,09 (t, J 7,8 Hz, 1H, PhH), 7,24 (bs, 2H, NH_2), 7,27 (bs, 1H, PhH), 7,29 (s, 1H, $CONH_a$), 7,36 (d, J 8,9 Hz, 1H, PhH), 7,47 (d, J 8,3 Hz, 1H, ArH), 7,78 (dd, J 8,5, 1,6 Hz, 1H, ArH), 7,98 (bs, 2H, ArH, $CONH_b$), 8,31 (d, J 1,2 Hz, 1H, ArH), 8,37 (s, 1H, ArH).

10

Ejemplo 4



15 (4-c) Procedimiento general 6 usando una amina de azúcar, (4-d) Procedimiento general 7, (4-e) Procedimiento general 10, (4-f) Procedimiento general 3b, (4-g) Procedimiento general 9, solo necesario para compuestos que contienen adenosina.

Ejemplos de aldehídos utilizados en el paso 4-e

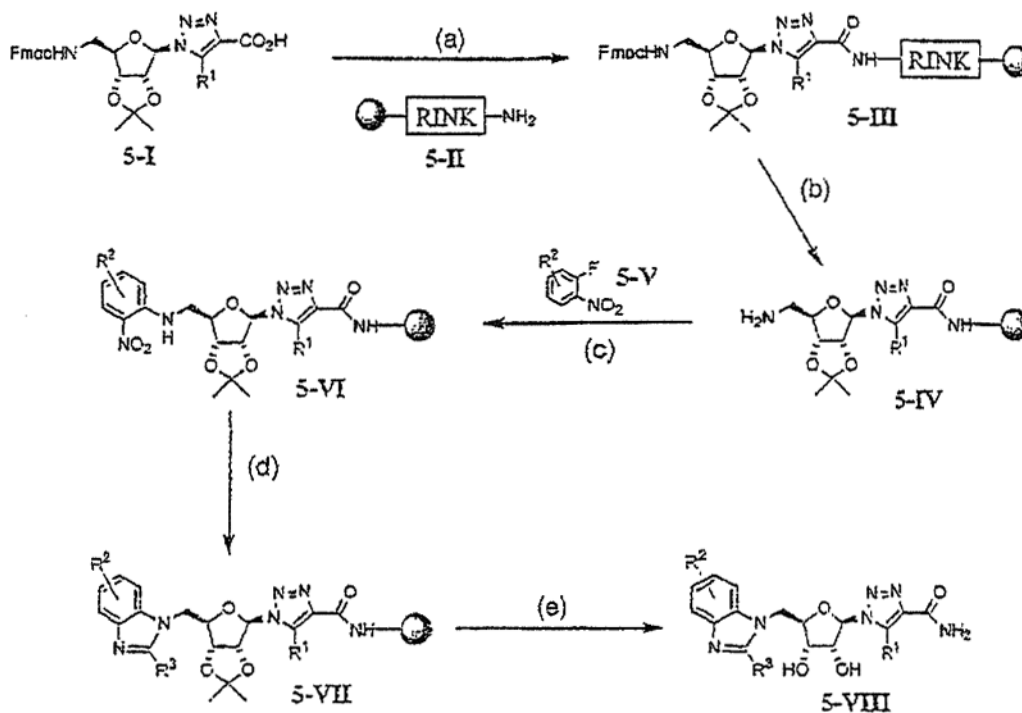
20

Benzaldehído, 3-bromobenzaldehído, m-tolualdehído, 2-metoxibenzaldehído, p-tolualdehído, 4-

dimetilaminobenzaldehído, 4-cianobenzaldehído, 1,2,3,6-tetrahidrobenzaldehído, indol-3-carboxaldehído, 2-naftaldehído, 3-metilfenol-2-carboxaldehído, ciclohexano carboxaldehído, pirrol-2-carboxaldehído, fenilacetaldéido, 4-(2-piridil)benzaldehído, α,α -trifluoro-*o*-tolualdehído, 2,5-dimetilbenzaldehído, 3,5-difluorobenzaldehído, 2-fluorobenzaldehído, 4-fluoro-3-(trifluorometil)benzaldehído.

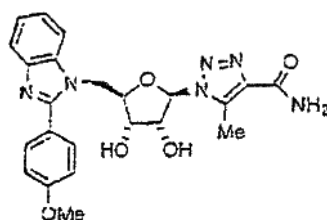
5

Ejemplo 5:



10 (5-a) Procedimiento general 1, (5-b) Procedimiento general 4, (5-c) Procedimiento general 6, (5-d) Procedimiento general 7, (5-e) Procedimiento general 3b

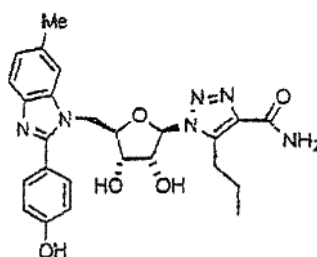
Análisis de algunos ejemplos de compuestos típicos



15

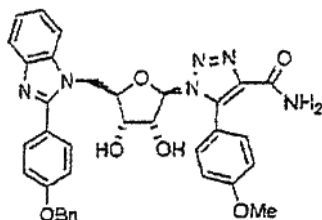
protónica (400 MHz: *d*₆ DMSO) 2,41 (s, 3H, CH₃), 3,83 (s, 3H, OCH₃), 4,34-4,53 (m, 4H, H₂, H₃, H₄, H_{5a}), 4,75 (d, *J* 13,2 Hz, 1H, H_{5b}), 5,80 (s, 1H, H₁), 6,97 (d, *J* 8,8 Hz, 2H, ArH), 7,39-7,47 (m, 2H-1, ArH), 7,51 (bs, 1H, NHa), 7,57-7,67 (m, 3H, ArH), 7,69-7,75 (m, 1H, ArH), 7,79 (bs, 1H, NHb).

20



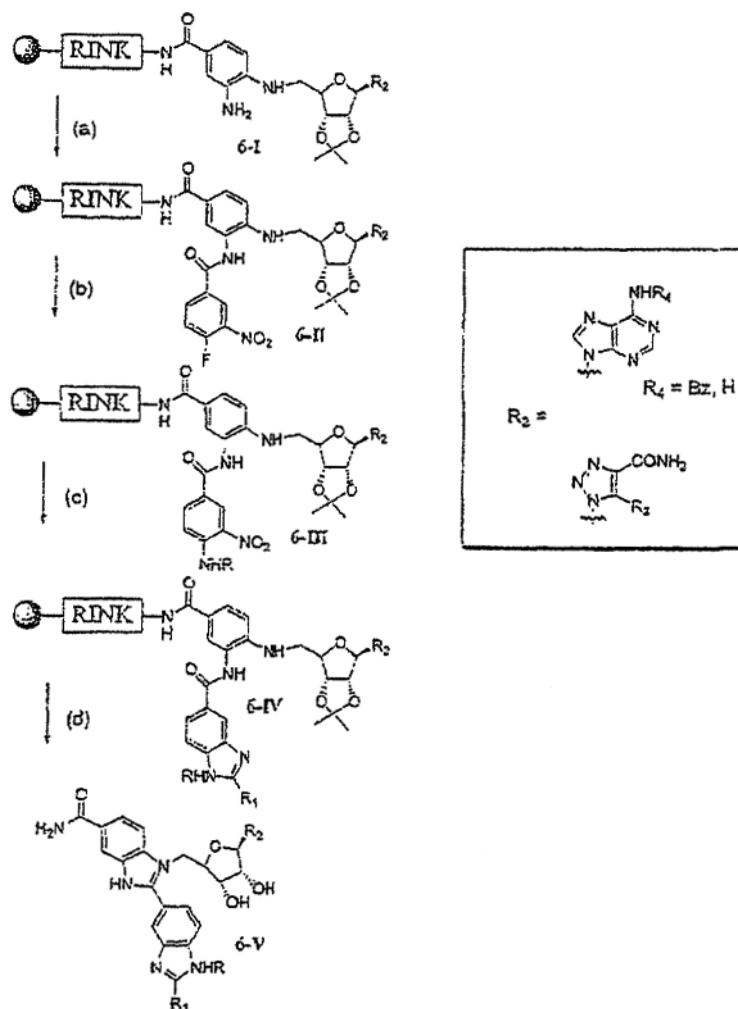
protónica (400 MHz: *d*₆ DMSO) 0,77 (t, *J* 7,4 Hz, 3H, CH₂CH₃), 1,40 (c, *J* 7,1 Hz, 2H, CH₂CH₃), 2,37 (s, 3H, ArCH₃), 2,84-2:98 (m, 2H, ArCH₂), 4,38-4,52 (m, 4H, H₂, H₃, H₄, H_{5a}), 4,70 (bd, *J* 14,4 Hz, 1H, H_{5b}), 5,80 (s, 1H, H₁), 6,85

(d, J 8,0 Hz, 2H, ArH), 7,27 (bs, 2H, NHa, ArH), 7,48-7,60 (m, 4H, ArH), 7,78 (bs, 1H, NHb).



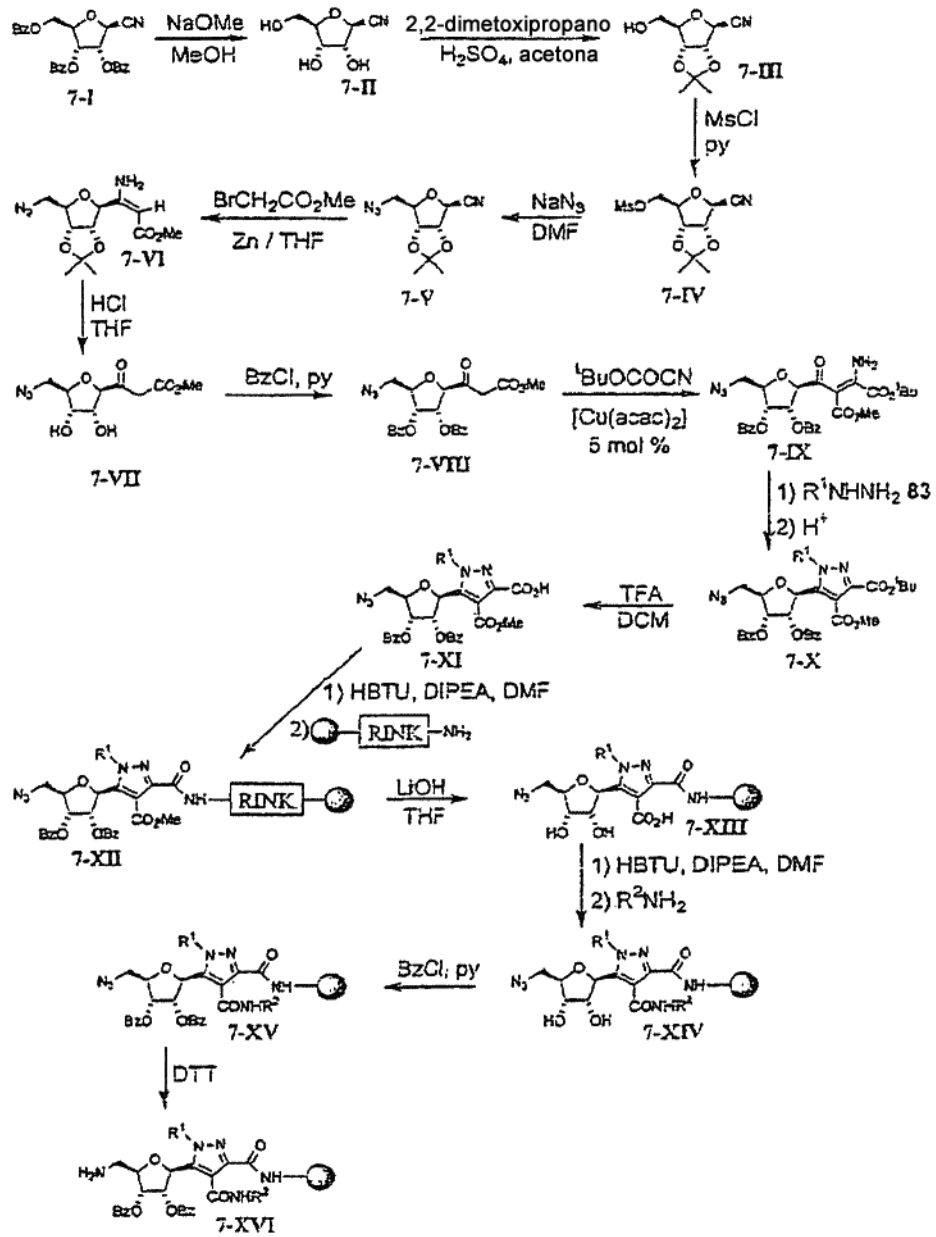
5 protónica (400 MHz: d_6 DMSO) 3,77 (s, 3H, OCH_3), 4,35-4,46 (m, 3H, H2, H3, H4), 4,57 (bdd, J 14,8, 6,4 Hz, 1H, H5a), 4,84 (bd, J 14,8 Hz, 1H, H5b), 5,05 (d, J 11,6 Hz, 1H, $OCHa$), 5,11 (d, J 11,6 Hz, 1H, $OCHb$), 5,34 (s, 1H, H1), 6,96-7,04 (m, 4H, ArH), 7,20 (d, J 8,8 Hz, 2H, ArH), 7,30-7,46 (m, 7H, ArH), 7,54 (bs, 1H, NHa), 7,60 (d, J 8,8 Hz, 2H, ArH), 7,63-7,68 (m, 1H, ArH), 7,71-7,78 (m, 1H, ArH), 7,90 (bs, 1H, NHb).

10 Ejemplo 6:

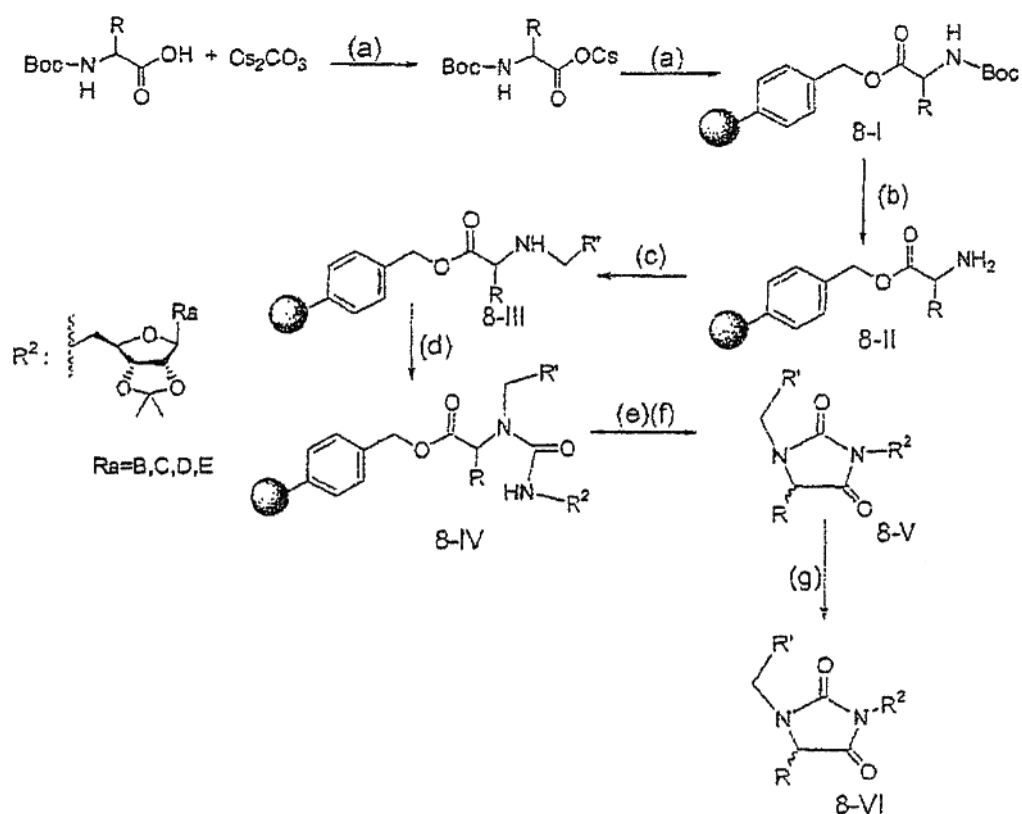


Condiciones: (a) procedimiento general 5 (b) procedimiento general 6; (c) procedimiento general 7, procedimiento 15 general 10; (d) procedimiento general 9 solo para compuestos que contienen adenosina, procedimiento general 3b.

Ejemplo 7: (referencia)

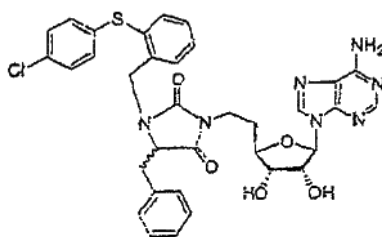


Ejemplo 8: (referencia)



(8-a) Procedimiento general 11, (8-b) Procedimiento general 3b, (8-c) Procedimiento general 12, (8-d) Procedimiento general 13, (8-e) Procedimiento general 14, (8-f) Procedimiento general 3a, (8-g) Procedimiento general 9 para 5 compuestos que contienen adenosina.

Análisis de algunos ejemplos de compuestos típicos



220

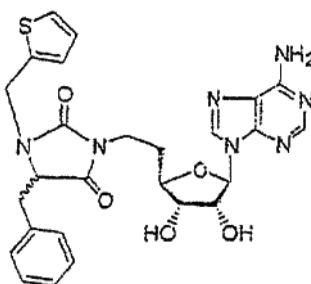
10

Isómero 1:

RMN protónica (400 MHz, d₆-DMSO): δ: 8,46 (s, 1H, H-6); 8,26 (d, 1H, H-8); 7,93 (s, 2H, NH₂); 7,37-7,31 (m, 6H); 7,15-7,08 (m, 5H); 6,92 (d, 1H, J = 6 Hz); 5,86 (d, 1H, J = 5,6 Hz, H-1); 4,70-4,64 (m, 2H, con H-2 y H_{β1ald}); 4,39 (d, 1H, J = 16 Hz, H_{β2ald}); 4,20 (t, 1H, J = 4,8 Hz, H_α); 4,04-3,96 (m, 2H, con H-3, H-5A); 3,59 (d, 1H, J = 6,8 Hz, H-4); 2,97 (m, 2H, con H_{β1}, H_{β2}).

Isómero 2:

20 RMN protónica (400 MHz, d₆-DMSO): δ: 8,42 (s, 1H, H-6); 8,22 (d, 1H, H-8); 7,75 (s, 2H, NH₂); 7,38-7,30 (m, 6H); 7,17-7,11 (m, 5H); 6,98-6,96 (m, 1H, J = 6 Hz); 5,82 (d, 1H, J = 5,6 Hz, H-1); 4,72-4,64 (m, 2H, con H-2 y H_{β1ald}); 4,40 (d, 1H, J = 16,4 Hz, H_{β2ald}); 4,21 (t, 1H, J = 4,4 Hz, H_α); 4,08 (t, 1H, J = 4,4 Hz, H-3); 3,97 (c, 1H, J = 6,4, 10,4 Hz, H-5A); 3,65 (dd, 1H, J = 6,4, 14,4 Hz, H-4); 3,54 (dd, 1H, J = 7,6, 14,4, H-5A); 2,98 (d, 2H, J = 4,8 Hz con H_{β1}, H_{β2}).



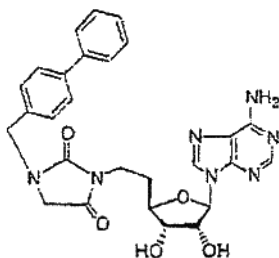
221

Isómero 1:

5 RMN protónica (400 MHz, d_6 -DMSO): δ : 8,48 (s, 1H, H-6); 8,27 (s, 1H, H-8); 7,45 (d, 1H, $J = 4,4$ Hz); 7,40 (d, 1H, $J = 4,8$ Hz); 7,24-7,09 (m, 4H); 7,05-7,02 (m, 1H); 6,97-6,91 (m, 2H); 5,84 (d, 1H, $J = 6,4$ Hz, H-1); 4,86 (d, 1H, $J = 16$ Hz, $H_{\beta 1ald}$); 4,66-4,63 (m, 1H, H-2); 4,45 (d, 1H, $J = 16$ Hz, $H_{\beta 2ald}$); 4,21 (t, 1H, $J = 4,4$ Hz, H_α); 4,03 (t, 1H, $J = 3,6$ Hz, H-3); 3,98-3,92 (m, 1H, H-5A); 3,19 (c, 1H, $J = 5,2, 9,2$ Hz $H_{\beta 1}$); 3,05-3,01 (m, 1H, $H_{\beta 2}$).

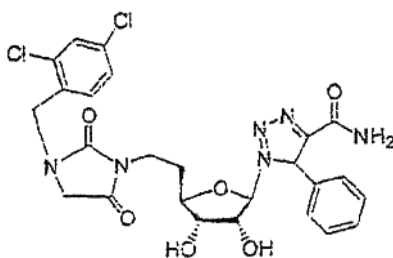
10 Isómero 2:

RMN protónica (400 MHz, d_6 -DMSO): δ : 8,47 (s, 1H, H-6); 8,26 (s, 1H, H-8); 7,44 (d, 1H, $J = 4$ Hz); 7,41 (d, 1H, $J = 4,8$ Hz); 7,24-7,09 (m, 4H); 7,05-7,02 (m, 1H); 6,97-6,91 (m, 2H); 5,82 (d, 1H, $J = 6,4$ Hz, H-1); 4,88 (d, 1H, $J = 16$ Hz, $H_{\beta 1ald}$); 4,66-4,63 (m, 1H, H-2); 4,45 (d, 1H, $J = 16$ Hz, $H_{\beta 2ald}$); 4,22 (t, 1H, $J = 4,4$ Hz, H_α); 4,06 (t, 1H, $J = 4$ Hz, H-3); 3,98-3,92 (m, 1H, H-5A); 3,22 (c, 1H, $J = 5,2, 9,2$ Hz $H_{\beta 1}$); 3,05-3,01 (m, 1H, $H_{\beta 2}$).

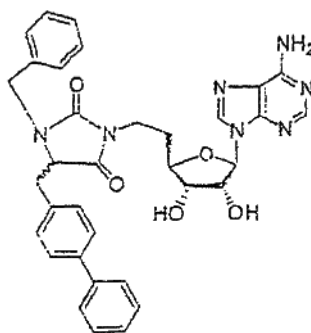


202

RMN protónica (400 MHz, d_6 -DMSO): δ : 8,37 (s, 1H, H-6); 8,12 (s, 1H, H-8); 7,63 (t, 4H, $J = 8,4$ Hz); 7,46 (t, 2H, $J = 7,6$ Hz); 7,36-7,27 (m, 5H); 5,87 (d, 1H, $J = 5,6$ Hz, H-1); 5,53 (d, 1H, $J = 6,4$ Hz); 5,35 (d, 1H, $J = 4,8$), 4,78 (c, 1H, $J = 5,2, 10,4$ Hz); 4,51 (s, 2H), 4,17-4,08 (m, 2H); 3,92 (s, 2H); 3,82-3,77 (m, 1H); 3,70-3,64 (m, 1H).



25 RMN protónica (400 MHz, d_6 -DMSO): δ : 7,78 (s, 1H); 7,42 (s, 1H); 7,08 (d, 1H, $J = 4$ Hz); 6,88 (d, 1H, $J = 3,6$ Hz); 5,77 (d, 1H, $J = 2,8$ Hz); 4,62-4,60 (m, 1H); 4,54 (s, 2H); 4,39 (t, 1H, $J = 5,2$ Hz); 4,16 (c, 1H, $J = 6, 11,6$ Hz); 3,85 (d, 2H, $J = 5,2$ Hz); 3,62-3,57 (m, 1H); 3,53-3,48 (m, 1H); 3,02-2,90 (m, 3H); 1,54-1,48 (m, 2H); 0,86-0,83 (m, 3H).



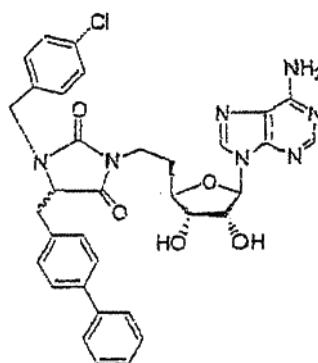
737

Isómero 1:

5 RMN protónica (400 MHz, d_6 -DMSO): δ : 8,40 (s, 1H); 8,18 (s, 1H); 7,62 (s, 2H); 7,56 (d, 2H, $J = 7,6$ Hz); 7,44 (t, 2H, $J = 3,6$ Hz); 7,37 (t, 3H, $J = 8,4$ Hz); 7,27-7,25 (m, 3H); 7,20-7,18 (m, 2H); 7,08 (d, 2H, $J = 8$ Hz); 5,87 (d, 1H, $J = 5,6$ Hz); 4,76 (d, 1H, $J = 15,6$ Hz); 4,67 (t, 1H, $J = 5,6$ Hz); 4,30 (d, 1H, $J = 15,6$ Hz); 4,23 (t, 1H, $J = 4,4$ Hz); 4,04-4,00 (m, 2H); 3,70-3,59 (m, 2H); 3,18-3,04 (m, 2H).

10 Isómero 2:

RMN protónica (400 MHz, d_6 -DMSO): δ : 8,39 (s, 1H); 8,20 (s, 1H); 7,81 (s, 2H); 7,61 (d, 2H, $J = 7,2$ Hz); 7,52 (d, 2H, $J = 8$ Hz); 7,45 (t, 3H, $J = 7,2$ Hz); 7,35-7,26 (m, 5H); 7,21 (dd, 4H, $J = 6,8, 15,6$); 5,83 (d, 1H, $J = 6$ Hz); 4,78 (d, 1H, $J = 15,6$ Hz); 4,69 (t, 1H, $J = 5,2$ Hz); 4,30 (d, 1H, $J = 15,6$ Hz); 4,25 (t, 1H, $J = 4,4$ Hz); 4,11 (t, 1H, $J = 4,4$ Hz); 4,02-3,98 (m, 2H); 3,21-3,06 (m, 2H); 3,18-3,04 (m, 2H).



750

Isómero 1

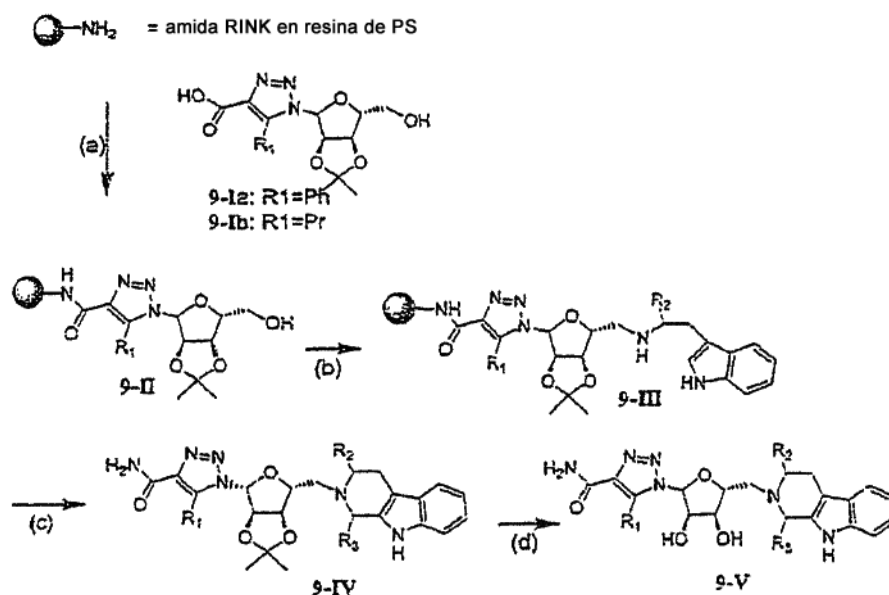
20

RMN protónica (400 MHz, d_6 -DMSO): δ : 8,46 (s, 1H); 8,25 (s, 1H); 7,63 (d, 4H, $J = 7,2$ Hz); 7,52 (t, 2H, $J = 7,6$ Hz); 7,44-7,36 (m, 5H); 7,28 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz); 7,16 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz); 5,95 (d, 1H, $J = 5,6$ Hz); 4,79-4,73 (m, 2H); 4,40-4,33 (m, 2H); 4,13-4,07 (m, 2H); 3,78-3,70 (m, 2H); 3,26-3,11 (m, 2H).

25 Isómero 2

RMN protónica (400 MHz, d_6 -DMSO): δ : 8,26 (s, 1H); 8,07 (s, 1H); 7,55 (d, 2H, $J = 7,4$ Hz); 7,45 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz); 7,39 (t, 5H, $J = 7,6$ Hz); 7,30 (d, 2H, $J = 8$ Hz); 7,17 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz); 7,11 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz); 5,77 (d, 1H, $J = 5,6$ Hz); 5,50 (s, 1H); 5,26 (s, 1H); 4,67-4,63 (m, 2H); 4,25-4,22 (m, 2H); 4,06 (t, 1H, $J = 8$ Hz); 3,95 (c, 1H, $J = 6,8, 10,4$ Hz); 3,67-3,48 (m, 2H); 3,18-2,99 (m, 2H).

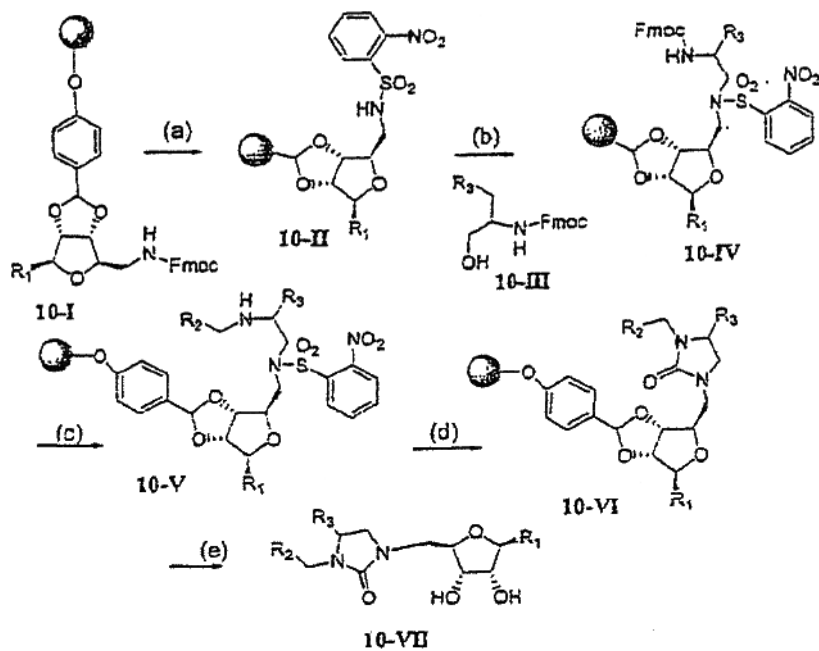
Ejemplo 9: (referencia)



Condiciones: (a) procedimiento general 1; (b) (i) MsCl, DCM, (ii) Derivado de triptamina, DMF (c) $R_3\text{CHO}$, 25% TFA/DCM, temperatura ambiente; (d) procedimiento general 3b.

5

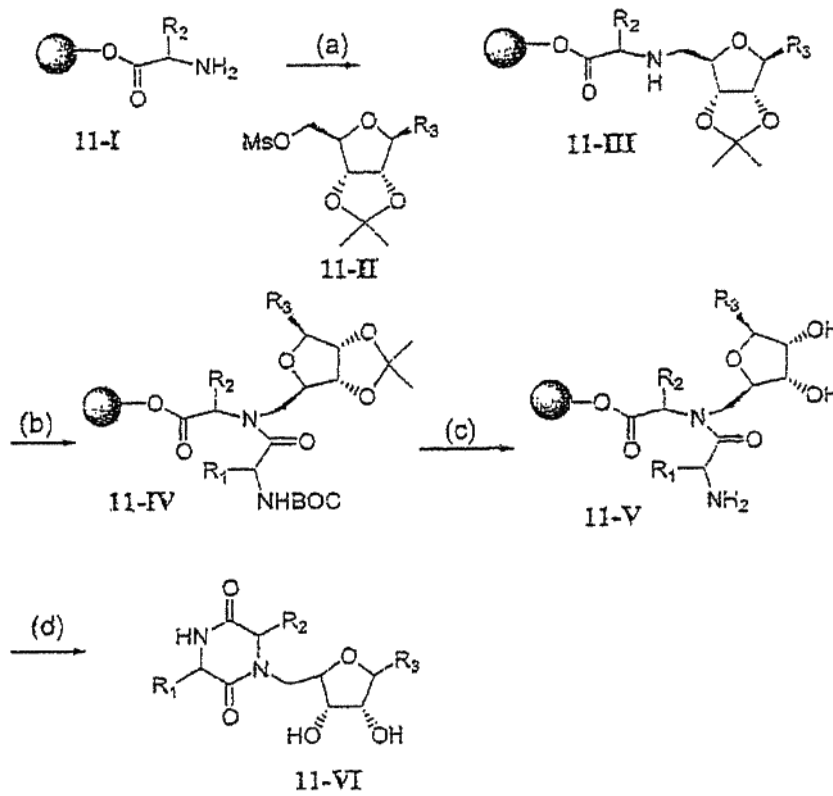
Ejemplo 10: (referencia)



10 Condiciones: (a) (i) procedimiento general 4, (ii) cloruro de o-nitrobenenosulfonilo, DCM, DIPEA, 3 horas, T.A.; (b) PPh_3 , aminoalcohol, DEAD, 24 h (c) (i) procedimiento general 4, (ii) procedimiento general 12; (d) (i) $\text{Na}+\text{PhS}^-$, DMF, 12 horas, T.A. (ii) procedimiento general 13 en el que la amina es intramolecular, (e) procedimiento general 3b.

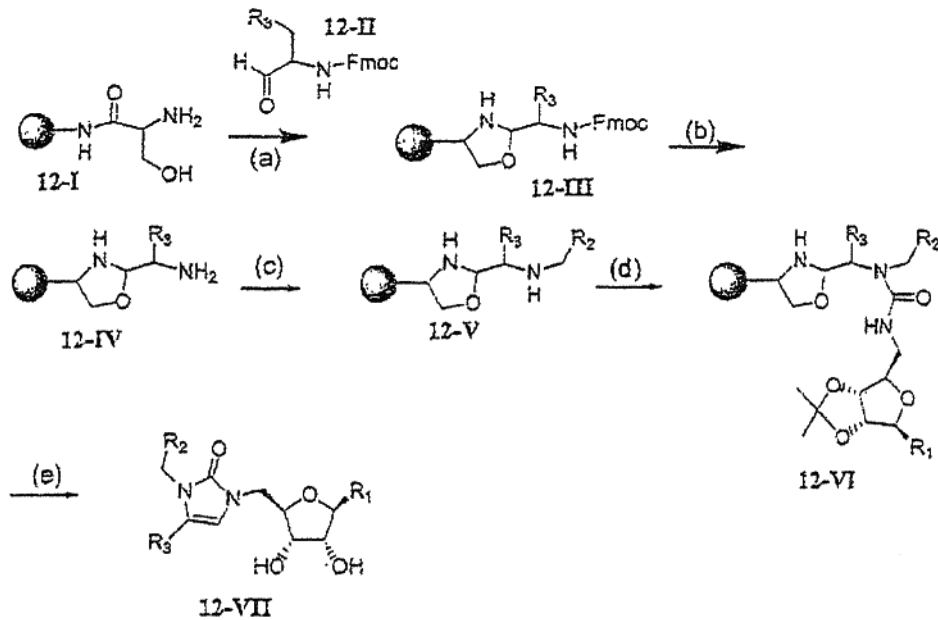
Ejemplo 11: (referencia)

15



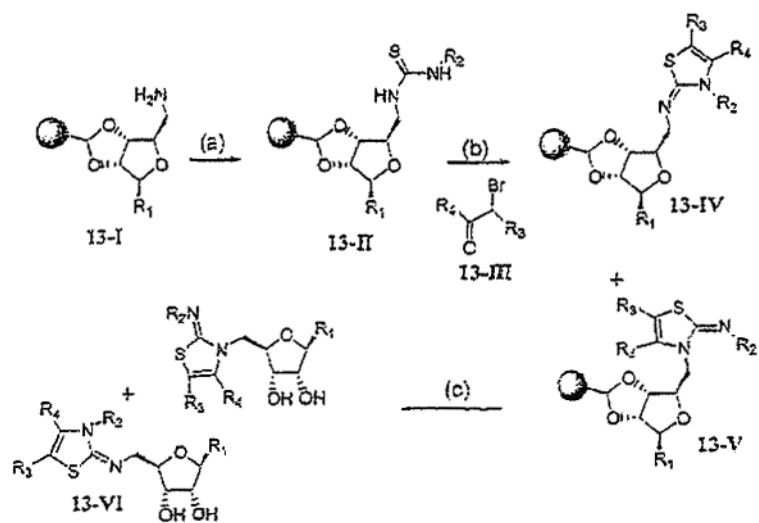
Condiciones: (a) DMF, DIPEA; (b) procedimiento general 1; (c) procedimiento general 3b; (d) reflujo en tolueno.

5 **Ejemplo 12:**



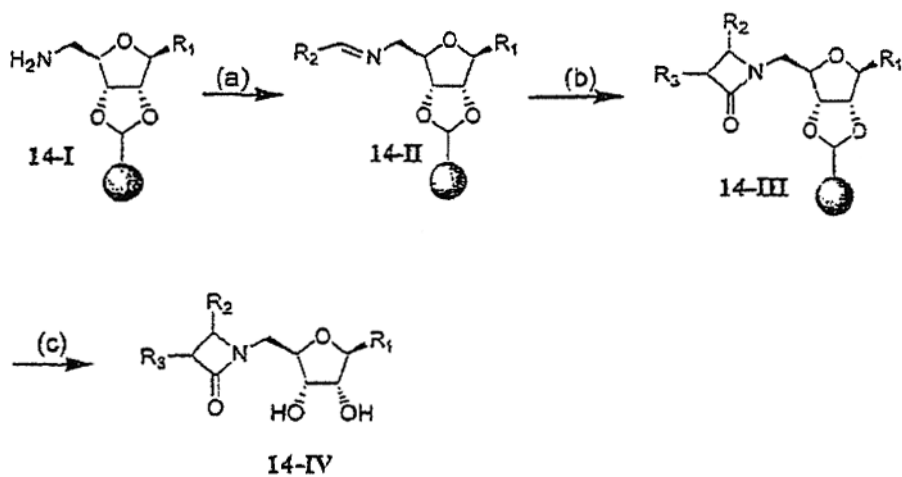
Condiciones: (a) aldehído, TMOF/THF; (b) procedimiento general 4; (c) procedimiento general 12; (d) (i) Na⁺PhS⁻, 10 DMF, (ii) procedimiento general 13 en el que la segunda amina es intramolecular; (e) procedimiento general 3b

Ejemplo 13: (referencia)



Condiciones: (a) R₂-isotiocianato, DCM; (b) bromoacetona, DMF; (c) procedimiento general 3b

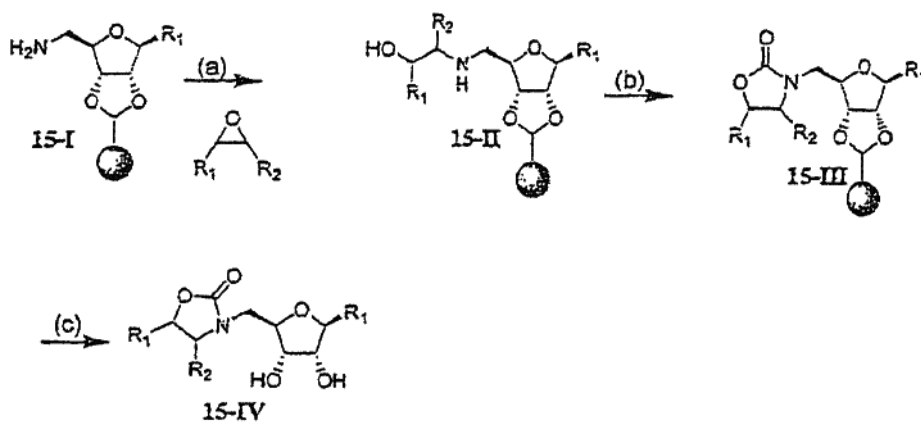
5 **Ejemplo 14:** (referencia)



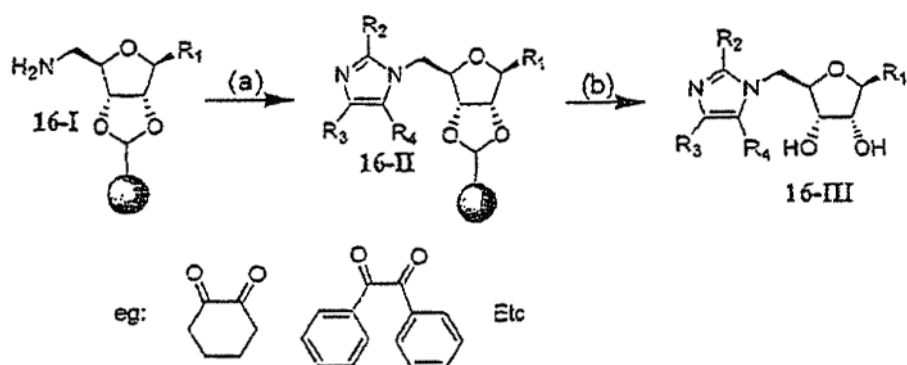
Condiciones: (a) R₂CHO, TMOF, THF; (b) R₃-CO-Cl, NEt₃; (c) procedimiento general 3b.

10

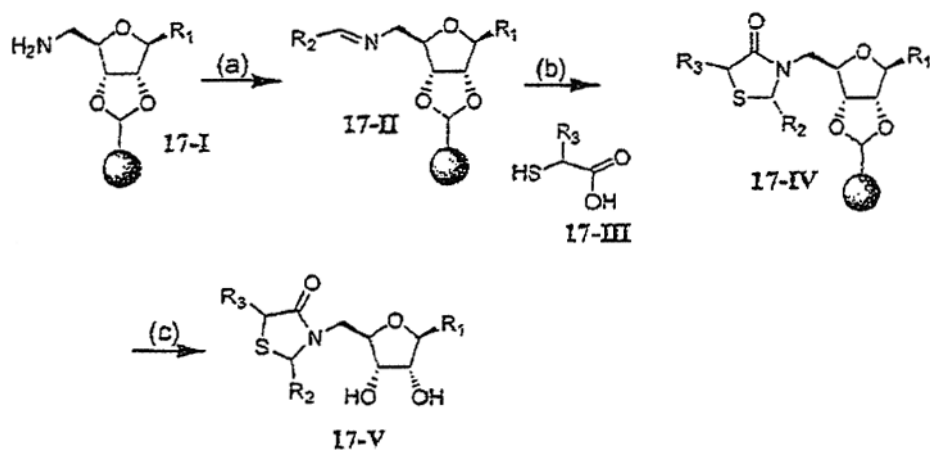
Ejemplo 15: (referencia)



15 *Condiciones:* (a) Epóxido, DIEA, DMF; (b) CDI, DCM; (c) procedimiento general 3b.

Ejemplo 16:

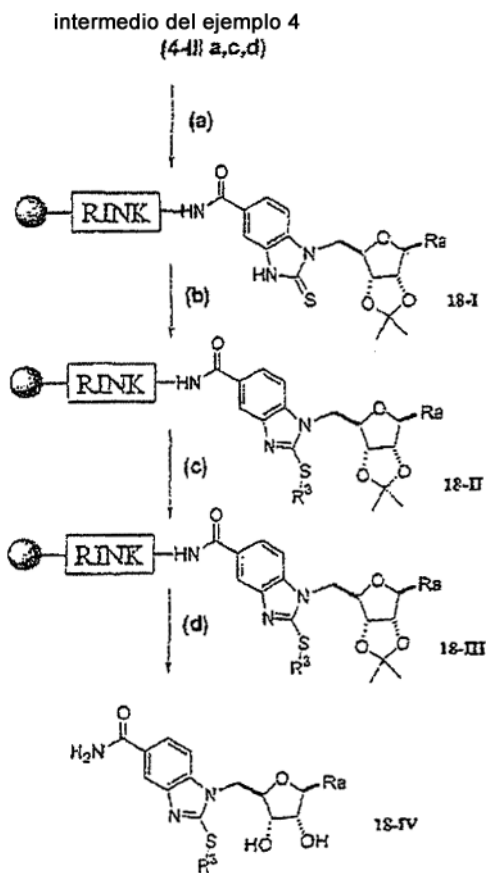
5 *Condiciones:* (a) $R_3\text{-CO-CO-R}_4$, NH_4OAc , $R_2\text{-CHO}$; (b) procedimiento general 3b

Ejemplo 17: (referencia)

10

Condiciones: (a) $R_2\text{CHO}$, TMOF, THF; (b) ácido mercaptacético; (c) procedimiento general 3b.

Ejemplo 18:



(18-a) Procedimiento general 15, (18-b) Procedimiento general 16, (18-c) Procedimiento general 9, condiciones de hidrazina/DMF solo para compuestos que contienen adenosina, (18-d) Procedimiento general 3b

5

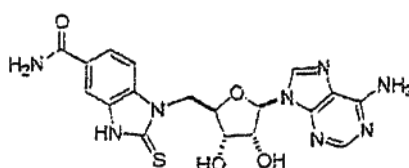
Ejemplo de rendimiento y pureza del producto bruto

Ra=adenosina

Compuesto	Pureza de comp. (% ELSD)	de pureza bruta (por %)	Rendimiento (%)
86	96		33
87	92		33
88	84		31
89	98		31
90	97		27
91	96		46
92	92		35
93	87		28
94	86		34
95	98		40
96	85		33
97	95		35
98	94		45
99	97		39
100	98		39
101	96		40
102	98		47
103	63		23
104	90		38
105	96		31
106	95		49

107	98	46
108	41	18
109	89	38
110	89	41
111	81	18
112	20	12
113	15	8
114	35	12
115	95	22
116	84	42
117	97	39
118	88	34
119	77	25
120	92	44

Análisis de algunos ejemplos de compuestos típicos

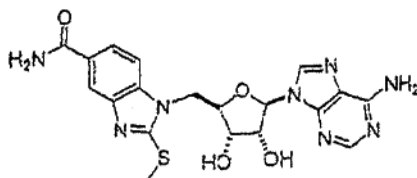


18-1

5

protónica (400 MHz, d^6 -DMSO): δ : 8,29 (s, 1H, H-8), 8,11 (s, 1H, H-2), 8,00 (d, 1H, $J = 1,5$ Hz, Ar-H), 7,87 (s ancho, 1H, NH), 7,61 (dd, 1H, $J = 1,5, 8,6$ Hz, Ar-H), 7,41 (d, 1H, $J = 8,6$ Hz, ArH), 7,30 (s ancho, 2H, NH), 7,21 (s ancho, 1H, NH), 5,86 (d, 1H, $J = 5,1$ Hz, H'-1), 5,61 (d, 1H, $J = 6,0$ Hz, OH), 5,45 (d, 1H, $J = 5,4$ Hz, OH), 4,72 (cua, 1H, $J = 5,2$ Hz, H'-2 o H'-3), 4,54 (dd, $J = 15,2, 4,7$ Hz, H'-5), 4,47 (dd, 1H, $J = 15,2, 7,4$ Hz, H'-5), 4,31 (cua, 1H, $J = 4,7$ Hz, H'-3 o H'-2), 4,29 (dt, 1H, $J = 4,7, 7,4$ Hz).

carbono (100 MHz, d^6 -DMSO): 168,7, 156,6, 154,8, 153,2, 149,8, 142,9, 140,4, 139,3, 128,4, 121,9, 119,8, 117,6, 109,8, 88,5, 82,7, 73,5, 71,8, 46,9.

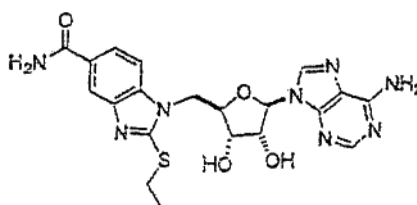


115

15

protónica (400 MHz, d^6 -DMSO): 8,38 (s, 1H, H-8), 8,15 (s, 1H, H-2), 7,95 (s ancho, 1H, NH), 7,64 (d, 1H, $J = 1,5$ Hz, Ar-H), 7,54 (dd, 1H, $J = 1,5, 8,3$ Hz, Ar-H), 7,31 (d, 1H, $J = 8,5$ Hz, Ar-H), 7,30 (s ancho, 1H, NH), 7,25 (s ancho, 1H, NH), 5,85 (d, 1H, $J = 6,3$ Hz, H'-1), 5,54 (d, 1H, $J = 6,2$ Hz, OH), 5,38 (d, 1H, $J = 5,1$ Hz, OH), 4,82 (cua, 1H, $J = 5,8$ Hz, H'-3 o H'-2), 4,70 (dd, 1H, $J = 4,6, 13,8$ Hz, H'-5), 4,49-4,38 (m, 2H, H'-5H'-4), 4,35 (m, 1H, H'), 2,10 (s, 3H, CH₃).

carbono (100 MHz, d^6 -DMSO): 170,2, 167,9, 156,6, 153,2, 150,0, 140,4, 135,9, 131,1, 129,6, 122,3, 119,8, 110,0, 109,7, 87,8, 82,4, 73,2, 71,9, 46,9, 31,5.



116

25

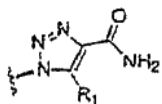
protónica (400 MHz, d^6 -DMSO): δ : 8,30 (s, 1H, H-8), 8,11 (s, 1H, H-1), 8,08 (d, 1H, $J = 1,5$ Hz, Ar-H), 7,59 (s ancho, 1H, NH), 7,63 (dd, 1H, $J = 1,5, 8,3$ Hz, Ar-H), 7,43 (d, 1H, $J = 8,3$ Hz, Ar-H), 7,31 (s ancho, 2H, NH₂), 7,22 (s ancho,

1H, NH), 5,87 (d, 1H, $J = 5,0$ Hz, H'-1), 5,63 (d, 1H, $J = 5,8$ Hz, OH), 5,46 (d, 1H, $J = 5,4$ Hz, OH), 4,75 (cua, 1H, $J = 5,0$ Hz, H'-2 o H'-3), 4,54 (dd, 1H, $J = 4,7, 15,3$ Hz, H'-5), 4,48 (dd, 1H, $J = 7,6, 15,3$ Hz, H'-5), 4,34 (cua, 1H, $J = 4,7$ Hz, H'-2 o H'-3), 4,25 (dt, 1H, $J = 4,7, 7,4$ Hz, H'-4), 3,24 (cua, 2H, $J = 7,3$ Hz, CH₂), 1,32 (t, 3H, $J = 7,3$ Hz, CH₃).

5 carbono (100 MHz, d⁶-DMSO): 168,7, 156,6, 153,8, 153,2, 149,8, 143,0, 140,4, 139,1, 128,4, 121,9, 119,8, 117,6, 109,9, 88,5, 82,7, 73,4, 71,8, 46,9, 27,2, 15,6.

Rendimiento y pureza del producto bruto

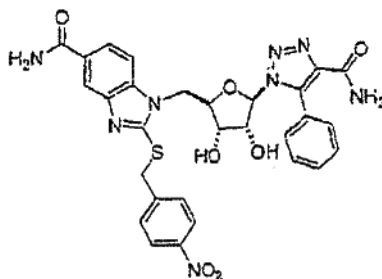
10 Ra=



N.º de compuesto	R ¹	Pureza de comp. (% por ELSD)	Rendimiento de bruto (%)
121	Ph	96,9	38
122	Ph	94,8	5
123	Ph	96,7	31
124	Ph	97,8	34
125	Ph	50,6	38
126	Ph	97,3	21
127	Ph	98,3	41
128	Ph	97,7	26
129	Ph	97,7	14
130	Ph	96,7	28
131	Ph	91,1	23
132	Ph	97,9	39
133	Ph	96,9	36
134	Ph	89,0	31
135	Ph	97,5	33
136	Ph	96,4	22
137	Ph	97,0	30
138	Ph	96,7	28
139	Ph	84,6	23
140	Ph	83,3	24
141	Ph	97,1	28
142	Ph	97,0	27
143	Ph	95,3	35
144	Ph	72,8	25
145	Ph	88,6	30
146	Ph	85,7	8
147	Ph	66,3	23
148	Ph	68,1	25
149	Ph	26,1	15
150	Ph	97,7	7
151	Ph	99,1	5
152	Ph	97,8	6
153	Ph	48,4	17
154	Ph	95,6	26
155	Ph	96,0	31
156	Ph	74,50	2
157	Ph	7,9	3
158	Ph	53,6	17
159	Pr	96,4	12
160	Pr	98,2	37
161	Pr	96,8	20
162	Pr	96,9	36
163	Pr	97,4	19
164	Pr	96,4	36
165	Pr	96,7	27
166	Pr	97,2	24
167	Pr	96,8	17

168	Pr	95,0	33
169	Pr	82,1	15
170	Pr	95,8	34
171	Pr	97,0	37
172	Pr	97,4	23
173	Pr	96,8	33
174	Pr	96,9	37
175	Pr	96,9	41
176	Pr	96,9	28
177	Pr	89,9	7
178	Pr	98,2	35
179	Pr	97,3	37
180	Pr	96,4	36
181	Pr	93,7	28
182	Pr	80,7	26
183	Pr	96,6	36
184	Pr	97,7	36
185	Pr	60,2	21
186	Pr	86,9	33
187	Pr	39,7	15
188	Pr	97,2	2
189	Pr	99,5	60
190	Pr	98,4	4
191	Pr	60,0	5
192	Pr	96,0	34
193	Pr	96,7	36
194	Pr	95,4	12
195	Pr	17,0	2
196	Pr	80,5	11

Análisis de ejemplos de compuestos típicos



138

5

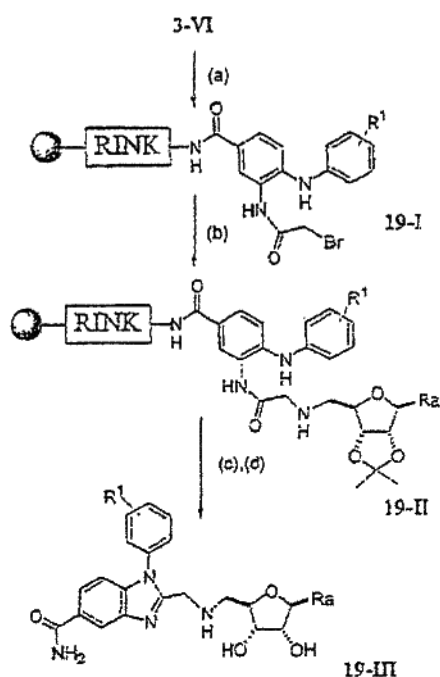
protónica (400 MHz, d^6 -DMSO): δ : 8,13 (d, 1H, $J = 1,3$ Hz, Ar-H), 8,09 (d, 1H, $J = 8,7$ Hz, Ar-H), 7,93 (s ancho, 1H, NH), 7,86 (s ancho, 1H, NH), 7,70 (dd, 1H, $J = 1,3, 8,4$ Hz, Ar-H), 7,64 (d, 1H, $J = 8,7$ Hz, Ar-H), 7,50-7,30 (m, 5H, Ar-H), 7,28 (d, 1H, $J = 8,5$ Hz, Ar-H), 7,25 (s ancho, 1H, NH), 5,75 (d, 1H, $J = 5,48$ Hz, OH), 5,53 (d, 1H, $J = 6,4$ Hz, OH), 5,37 (d, 1H, $J = 1,7$ Hz, H'-1), 4,75-4,60 (m, 3H, CH + CH₂), 4,54-4,40 (m, 2H, CH), 4,30-4,23 (m, 2H, CH).

10

carbono (100 MHz, d^6 -DMSO): 167,6, 161,1, 152,2, 146,2 145,3, 141,8, 138,9, 138,2, 138,1, 129,9, 129,7, 129,4, 127,8, 127,7, 125,0, 123,2, 121,3, 116,9, 108,8, 89,7, 82,3, 74, 71,8, 46,3, 34,7.

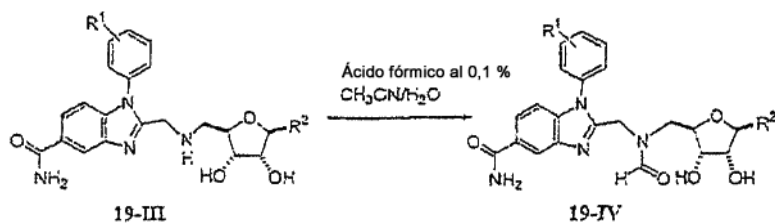
Ejemplo 19:

15



(19-a) Procedimiento general 17, (19-b) Procedimiento general 18, (19-c) Procedimiento general 9 solo para compuestos que contienen adenosina, (19-d) Procedimiento general 3b.

5

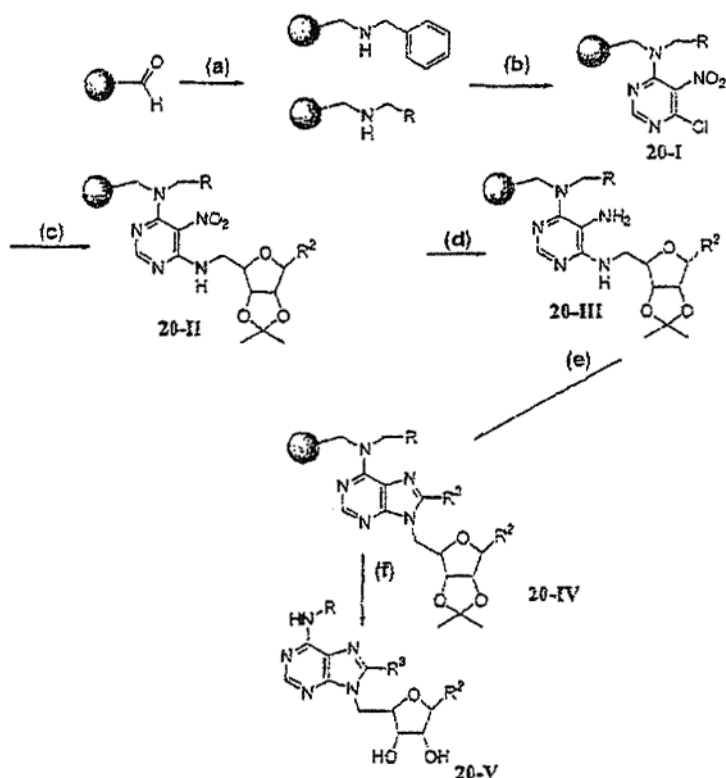


Compuesto	Tiempo de retención, masa observada, rendimiento 2 componentes 19-III y 19-IV
312	Tr = 4,24 min (M + H) ⁺ = 516 (26%), Tr = 4,75 min (M + H) ⁺ = 544 (72%)
313	Tr = 4,80 min (M + H) ⁺ = 550 (3%), Tr = 5,28 min (M + H) ⁺ = 578 (72%)
314	Tr = 4,52 min (M + H) ⁺ = 546 (23%), Tr = 4,96 min (M + H) ⁺ = 574 (74%)
315	Tr = 4,70 min (M + H) ⁺ = 530 (11%), Tr = 5,17 min (M + H) ⁺ = 558 (88%)
316	Tr = 4,69 min (M + H) ⁺ = (2%), Tr = 5,23 min (M + H) ⁺ = (19%)
317	Tr = 5,82 min (M + H) ⁺ = 572 (22%), Tr = 6,26 min (M + H) ⁺ = 544 (78%)
318	Tr = 4,81 min (M + H) ⁺ = 596 (73%), Tr = 5,40 min (M + H) ⁺ = 624 (27%)
319	Tr = 4,68 min (M + H) ⁺ = 530 (2%), Tr = 5,15 min (M + H) ⁺ = 558 (98%)
320	Tr = 5,92 min (M + H) ⁺ = 608 (25%), Tr = 6,37 min (M + H) ⁺ = 636 (75%)
321	Tr = 5,97 min (M + H) ⁺ = 622 (52%), Tr = 6,48 min (M + H) ⁺ = 650 (48%)
322	Tr = 5,74 min (M + H) ⁺ = 592 (43%), Tr = 6,27 min (M + H) ⁺ = 620 (57%)
323	Tr = 5,15 min (M + H) ⁺ = 569 (14%),

ES 2 445 922 T3

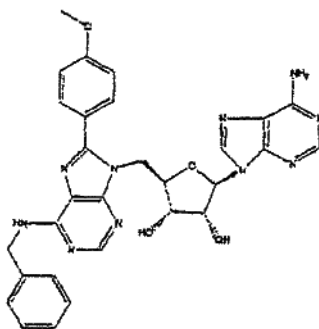
	Tr = 5,98 min (M + H) [†] = 597 (86%)
324	Tr = 5,63 min (M + H) [†] = 603 (46%), Tr = 6,62 min (M + H) [†] = 631 (52%)
325	Tr = 5,34 min (M + H) [†] = 599 (23%), Tr = 6,20 min (M + H) [†] = 627 (77%)
326	Tr = 5,51 min (M + H) [†] = 583 (38%), Tr = 6,38 min (M + H) [†] = 611 (62%)
327	Tr = 5,58 min (M + H) [†] = 603 (90%), Tr = 6,46 min (M + H) [†] = 631 (8%)
328	Tr = 6,54 min (M + H) [†] = 625 (55%), Tr = 7,41 min (M + H) [†] = 653 (45%)
329	Tr = 5,77 min (M + H) [†] = 647 (31%), Tr = 6,66 min (M + H) [†] = 677 (55%)
330	Tr = 5,59 min (M + H) [†] = 612 (28%), Tr = 6,20 min (M + H) [†] = 640 (61%)
331	Tr = 5,51 min (M + H) [†] = 583 (22%), Tr = 6,31 min (M + H) [†] = 611 (78%)
332	Tr = 6,57 min (M + H) [†] = 661 (42%), Tr = 7,50 min (M + H) [†] = 689 (58%)
333	Tr = 6,75 min (M + H) [†] = 675 (38%), Tr = 7,62 min (M + H) [†] = 703 (60%)
334	Tr = 6,56 min (M + H) [†] = 645 (55%), Tr = 7,38 min (M + H) [†] = 673 (44%)
335	Tr = 5,03 min (M + H) [†] = 535 (17%), Tr = 5,77 min (M + H) [†] = 563 (82%)
335	Tr = 5,58 min (M + H) [†] = 569 (11%), Tr = 6,35 min (M + H) [†] = 597 (87%)
336	Tr = 5,26 min (M + H) [†] = 565 (15%), Tr = 6,0 min (M + H) [†] = 593 (84%)
337	Tr = 5,33 min (M + H) [†] = 549 (12%), Tr = 6,04 min (M + H) [†] = 577 (88%)
338	Tr = 5,41 min (M + H) [†] = 569 (79%), Tr = 6,27 min (M + H) [†] = 597 (5%)
339	Tr = 6,44 min (M + H) [†] = 591 (36%), Tr = 7,29 min (M + H) [†] = 619 (64%)
340	Tr = 5,67 min (M + H) [†] = 615 (18%), Tr = 6,46 min (M + H) [†] = 643 (79%)
341	Tr = 6,51 min (M + H) [†] = 591 (8%)
342	Tr = 5,37 min (M + H) [†] = 549 (25%), Tr = 6,20 min (M + H) [†] = 577 (75%)
343	Tr = 6,54 min (M + H) [†] = 627 (19%), Tr = 7,40 min (M + H) [†] = 655 (81%)
344	Tr = 6,64 min (M + H) [†] = 641 (30%), Tr = 7,52 min (M + H) [†] = 669 (69%)
345	Tr = 6,41 min (M + H) [†] = 611 (58%), Tr = 7,26 min (M + H) [†] = 639 (42%)

Ejemplo 20:



(20-a) Procedimiento general 12, (20-b) Procedimiento general 19, (20-c) Procedimiento general 6, (20-d) Procedimiento general 20, (20-e) Procedimiento general 21, (20-f) Procedimiento general 9 solo para compuestos 5 que contienen adenosina, después Procedimiento general 3b para todos los compuestos.

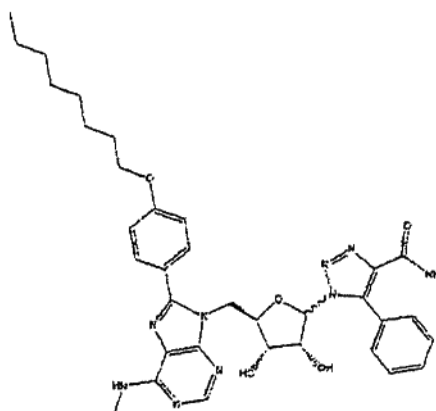
Análisis de algunos ejemplos de compuestos típicos:



718

10

RMN protónica (400 MHz, d_6 -DMSO): δ : 8,37 (s, 1H); 8,24 (s, 1H); 7,57 (d, 2H, $J = 8,8$ Hz); 7,35 (d, 2H, $J = 7,2$ Hz); 7,30 (t, 2H, $J = 7,6$ Hz); 7,21 (t, 2H, $J = 7,2$ Hz); 6,77 (d, 2H, $J = 8,8$ Hz); 5,81 (d, 1H, $J = 4,4$ Hz); 4,71-4,63 (m, 3H), 4,64 (t, 1H, $J = 4,8$ Hz); 4,46-4,38 (m, 2H); 4,33-4,30 (m, 1H), 3,76 (s, 3H).



726

Isómero beta:

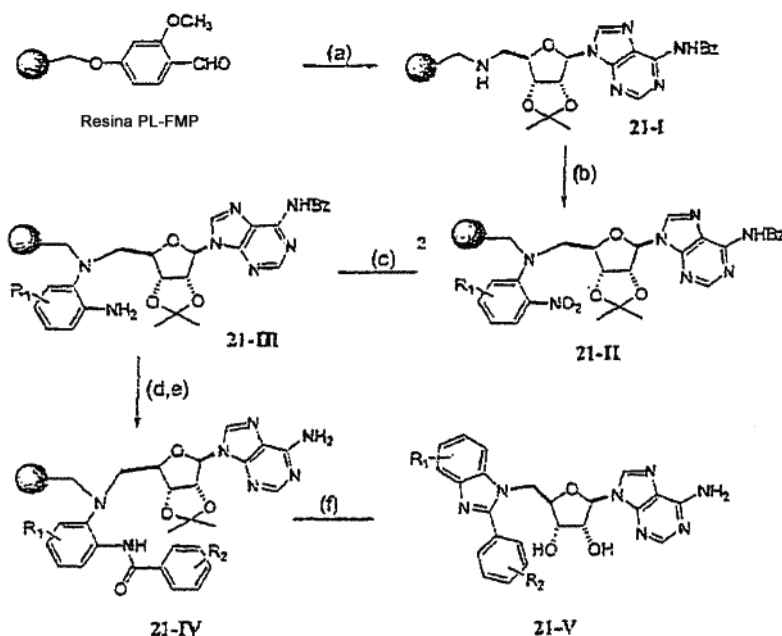
- 5 RMN protónica (400 MHz, d_6 -DMSO): δ : 8,27 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,55-7,41 (m, 6H); 7,28 (dd, 2H, $J = 1,2, 7,6$ Hz); 6,84 (d, 2H, $J = 8,8$ Hz); 5,31 (d, 1H, $J = 2$ Hz); 4,66 (d, 1H, $J = 11,2$ Hz); 4,51 (s, 1H); 4,41-4,32 (m, 3H); 3,97-3,88 (m, 3H); 2,98 (s, 3H); 1,73-1,66 (m, 2H); 1,39-1,26 (m, 12H); 0,87-0,84 (m, 3H).

Isómero alfa:

10

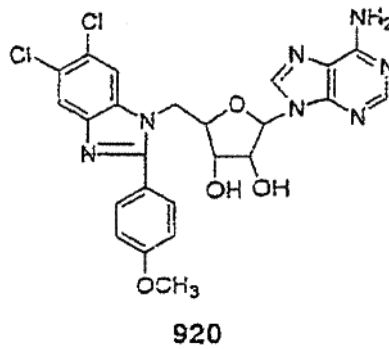
- RMN protónica (400 MHz, d_6 -DMSO): δ : 8,25 (s, 1H), 7,82 (d, 3H, $J = 8,4$ Hz); 7,51-7,46 (m, 6H); 7,11 (d, 2H, $J = 8,8$ Hz); 5,43 (d, 1H, $J = 4,4$ Hz); 4,91 (s, 1H); 4,37 (s, 1H); 4,23 (c, 1H, $J = 5,6, 8,8$ Hz); 4,06 (t, 2H, $J = 6,4$ Hz); 3,79 (s, 3H); 1,77-1,70 (m, 2H); 1,44-1,26 (m, 12H); 0,87-0,84 (m, 3H).

15 **Ejemplo 21:** (referencia)



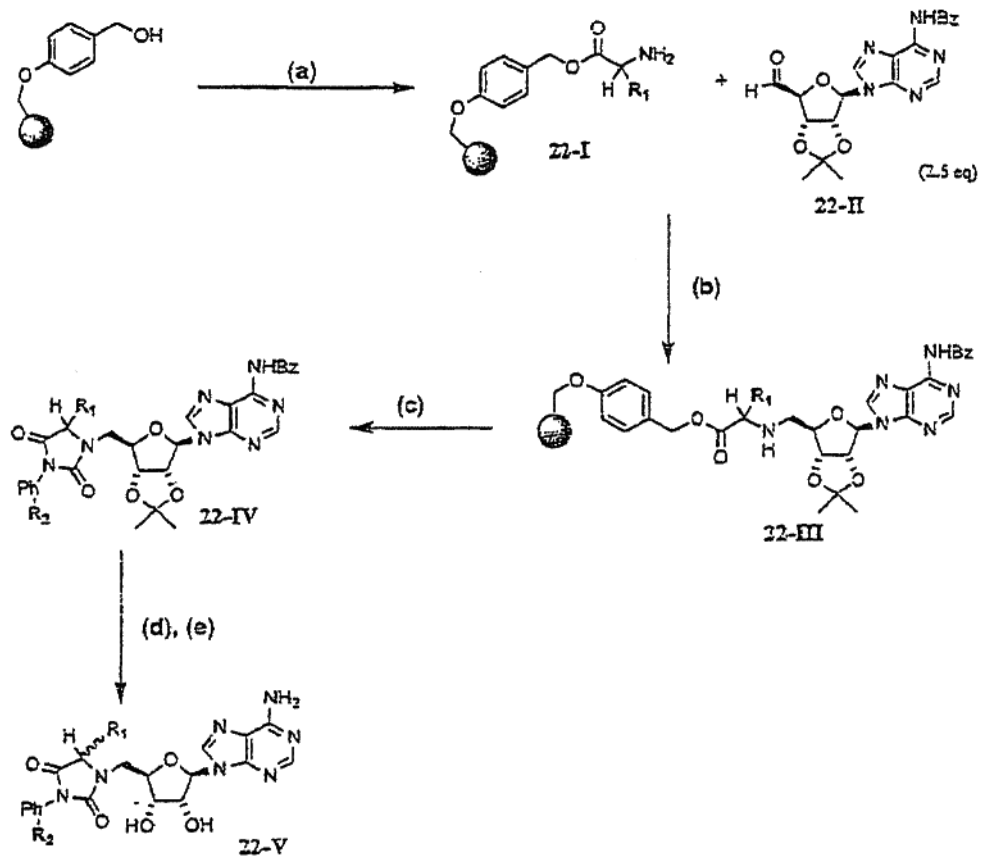
- (21-a) Procedimiento general 12, (21-b) Procedimiento general 6, (21-c) Procedimiento general 7, (21-d) Procedimiento general 1 o 22, (21-e) Procedimiento general 9, (21-f) Procedimiento general 3-b, después Procedimiento general 3a.

Análisis de algunos ejemplos de compuestos típicos:



protónica (400 MHz, d^6 -DMSO): δ : 8,36 (s, 1H, H-8), 8,25 (s, 1H, H-2), 7,88 (s, 2H, ArCH), 7,62 (d, 2H, $J = 8,8$ Hz, ArCH), 6,84 (d, 2H, $J = 8,8$ Hz, ArCH), 5,85 (d, 1H, $J = 3,6$ Hz, H'-1), 4,73 (dd, 1H, $J = 3,5, 15,8$ Hz, CH), 4,57-4,64 (m, 2H, CH₂), 4,36 (t, 1H, $J = 5,6$ Hz, CH), 4,22 (m, 1H, H'-4), 3,80 (s, 3H, OCH₃).

Ejemplo 22: (referencia)

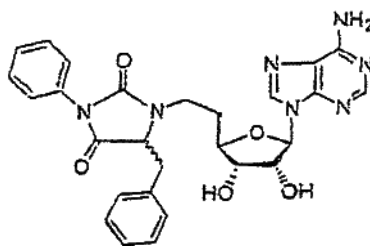


10

(22-a) Procedimiento general 1, Procedimiento general 4 (22-b) Procedimiento general 12, (22-c) Procedimiento general 23, (22-d) Procedimiento general 9, (22-e) Procedimiento general 3-a

Análisis de algunos ejemplos de compuestos típicos:

15



741

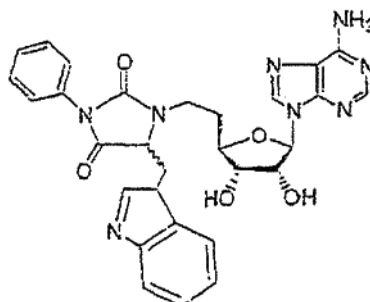
Isómero 1:

5 RMN protónica (400 MHz, d_6 -DMSO): δ : 8,48 (s, 1H); 8,17 (s, 1H); 7,39-7,22 (m, 6H); 7,11 (d, 2H, $J = 7,6$ Hz); 6,86 (d, 2H, $J = 6,8$ Hz); 5,93 (d, 1H, $J = 4,8$ Hz); 4,67 (t, 1H, $J = 4,8$ Hz); 4,59 (t, 1H, $J = 3,6$ Hz); 4,34 (t, 1H, $J = 5,2$ Hz); 4,22 (c, 1H, $J = 4,8, 10$ Hz); 4,00 (dd, 1H, $J = 6,8, 15,2$ Hz); 3,76 (dd, 1H, $J = 7,6, 14,8$ Hz); 3,26 (dd, 1H, $J = 4,4, 14$ Hz); 3,05 (dd, 1H, $J = 3,6, 14,4$ Hz).

10 Isómero 2:

RMN protónica (400 MHz, d_6 -DMSO): δ : 8,59 (s, 1H); 8,31 (s, 1H); 7,38-7,23 (m, 5H); 7,11-7,06 (m, 3H); 6,88 (d, 2H, $J = 6,8$ Hz); 5,97 (d, 1H, $J = 6$ Hz); 4,84 (t, 1H, $J = 4,8$ Hz); 4,50 (t, 1H, $J = 3,6$ Hz); 4,25-4,22 (m, 2H); 4,14 (dd, 1H, $J = 3,6, 14,8$ Hz); 3,23 (dd, 1H, $J = 5,2, 14,4$ Hz); 3,00 (dd, 1H, $J = 2,8, 14$ Hz).

15



935

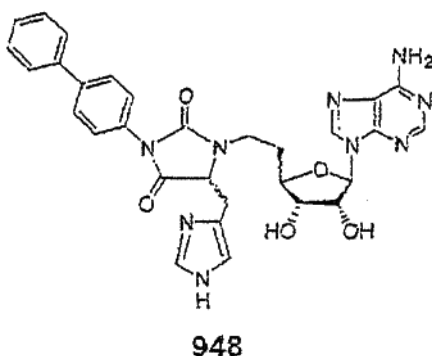
Isómero 1:

20 RMN protónica (400 MHz, d_6 -DMSO): δ : 10,94 (s, 1H); 8,59 (s, 1H); 8,26 (s, 1H); 7,48 (d, 1H, $J = 8$ Hz); 7,32-7,26 (m, 4H); 7,10 (s, 1H); 7,06 (t, 1H, $J = 7,6$ Hz); 6,93 (t, 1H, $J = 7,6$ Hz); 6,69-6,67 (m, 2H); 5,95 (d, 1H, $J = 5,2$ Hz); 4,66 (t, 1H, $J = 5,6$ Hz); 4,54 (t, 1H, $J = 3,2$ Hz); 4,33 (t, 1H, $J = 4,8$ Hz); 4,25 (c, 1H, $J = 5,2, 10,8$ Hz); 4,00 (dd, 1H, $J = 6,4, 15,2$ Hz); 3,76 (dd, 1H, $J = 4, 14,8$ Hz); 3,37-3,25 (m, 2H).

25 Isómero 2:

RMN protónica (400 MHz, d_6 -DMSO): δ : 10,95 (s, 1H); 8,68 (s, 1H); 7,43 (d, 1H, $J = 8$ Hz); 7,32 (d, 2H, $J = 8$ Hz); 7,27-7,25 (m, 2H); 7,09 (s, 1H); 7,06 (t, 1H, $J = 8$ Hz); 6,92 (t, 1H, $J = 8$ Hz); 6,70 (dd, 2H, $J = 3,6, 7,6$ Hz); 5,99 (d, 1H, $J = 5,6$ Hz); 4,81 (t, 1H, $J = 5,2$ Hz); 4,47 (t, 1H, $J = 3,2$ Hz); 4,29-4,22 (m, 2H); 4,12 (dd, 1H, $J = 4,4, 14,8$ Hz); 3,68 (dd, 1H, $J = 8,4, 14,8$ Hz); 3,36 (dd, 1H, $J = 5,2, 15,2$ Hz); 3,24 (dd, 1H, $J = 2,4, 15,2$ Hz).

30



Isómero 1:

5 RMN protónica (400 MHz, d_6 -DMSO): δ : 8,96 (s, 1H); 8,49 (s, 1H); 8,03 (s, 1H); 7,73 (d, 2H, $J = 10,8$ Hz); 7,67 (d, 2H, $J = 7,2$ Hz); 7,49 (t, 2H, $J = 7,6$ Hz); 7,40-7,35 (m, 2H); 7,34 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz); 5,95 (d, 1H, $J = 5,6$ Hz); 4,70 (t, 1H, $J = 5,2$ Hz); 4,65 (t, 1H, $J = 4,4$ Hz); 4,31 (t, 1H, $J = 4,8$ Hz); 4,27-4,23 (m, 1H); 3,95 (dd, 1H, $J = 7,6, 15,2$ Hz); 3,77 (dd, 1H, $J = 4, 14,8$ Hz); 3,26-3,24 (m, 2H).

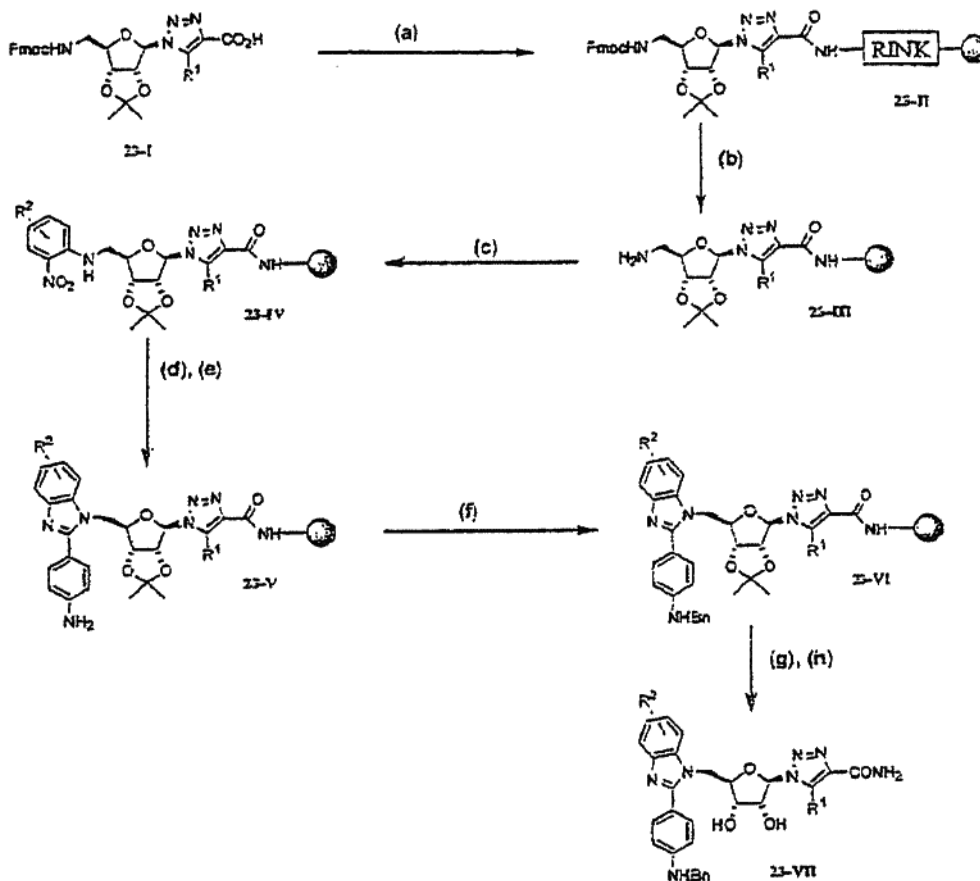
10 Isómero 2:

RMN protónica (400 MHz, d_6 -DMSO): δ : 8,97 (s, 1H); 8,51 (s, 1H); 7,82 (s, 1H); 7,73 (d, 2H, $J = 8,8$ Hz); 7,67 (d, 2H, $J = 7,2$ Hz); 7,49 (t, 2H, $J = 7,2$ Hz); 7,40-7,35 (m, 2H); 7,25 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz); 5,95 (d, 1H, $J = 5,6$ Hz); 4,79 (t, 1H, $J = 4,8$ Hz); 4,62 (t, 1H, $J = 5,6$ Hz); 4,27-4,22 (m, 2H); 4,16 (dd, 1H, $J = 4, 14,8$ Hz); 3,33-3,21 (m, 2H).

15

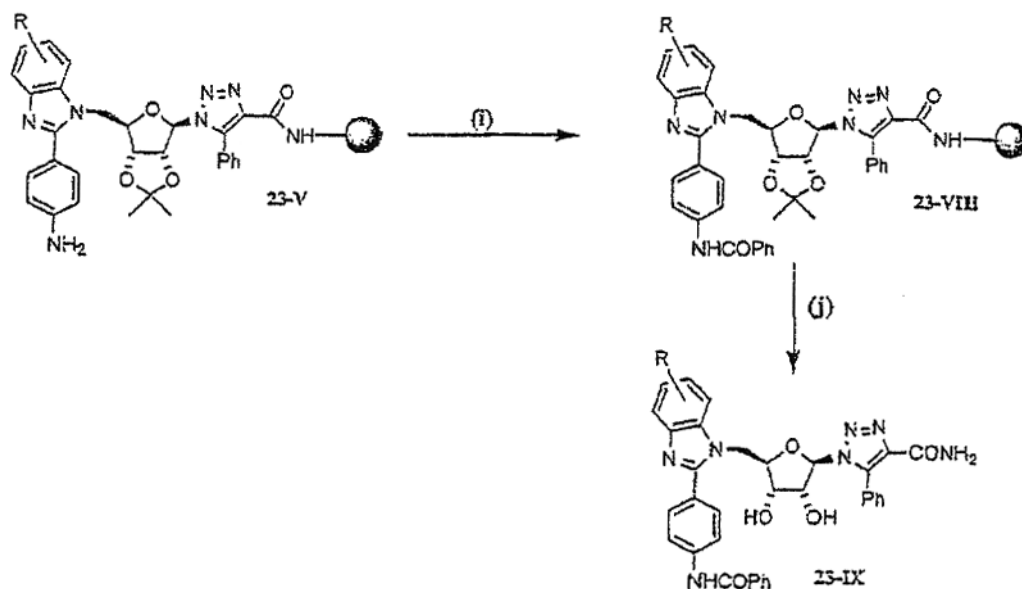
Ejemplo 23: (referencia)

Parte A



(23-a) Procedimiento general 1, (23-b) Procedimiento general 4, (23-c) Procedimiento general 6, (23-d) Procedimiento general 10, (23-e) Procedimiento general 4 o Procedimiento general 20, (23-f) Procedimiento general 12. (23-g) Procedimiento general 9. (23-h) Procedimiento general 3a.

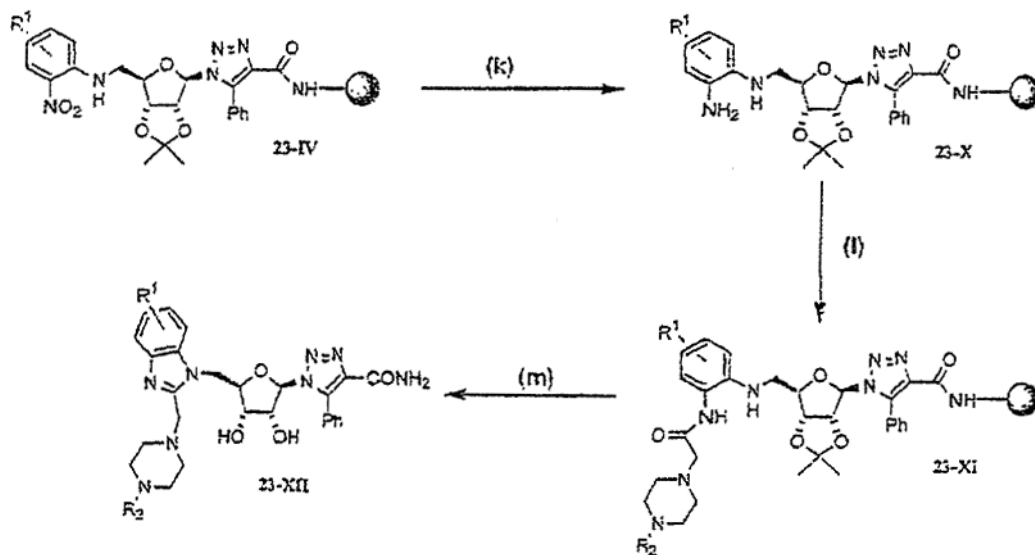
5 Parte B



(23-i) Procedimiento general 22, (23-j) Procedimiento general 3-a

10

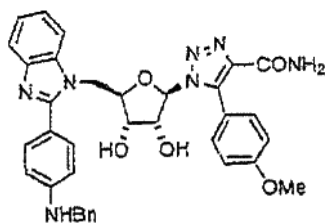
Parte C



15 (23-k) Procedimiento general 7, (23-l) Procedimiento general 17, seguido del tratamiento de las resinas con una solución 1,43 molar (~10 equivalentes) de piperazina en DMF seca a temperatura ambiente durante la noche. Seguidamente, la resina se escurrió, se lavó (2 x DMF y 3 x DCM) y después se secó a vacío, Procedimiento general t; (23-m)

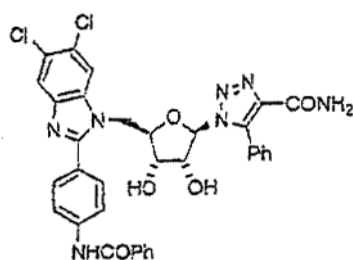
20 Procedimiento general 3-a.

Análisis de ejemplos de compuestos típicos:



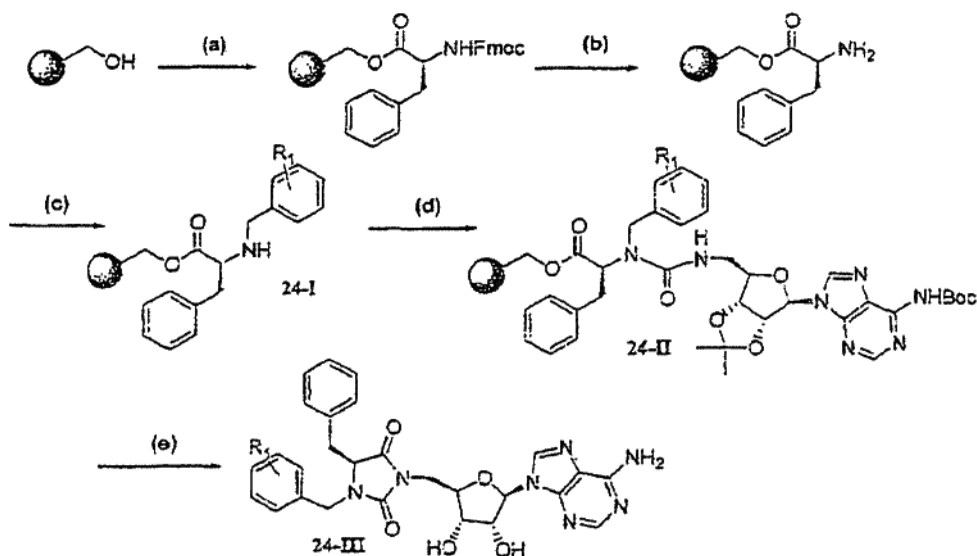
968

protónica (400 MHz: d_6 DMSO) 3,79 (s, 3H, OCH_3), 4,30 (bs, 2H, H2, H3), 4,43 (bd, $J = 6,0$ Hz, 3H, H4, NCH_2Ph), 4,65 (dd, $J = 15,6, 6,2$ Hz, 1H, H5a), 4,91 (d, $J = 14,8$ Hz, 1H, H5b), 5,35 (s, 1H, H1), 6,64 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H, ArH), 6,98 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H, ArH), 7,19 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H, ArH), 7,22-7,36 (m, 5H, ArH, NHa), 7,42-7,56 (m, 5H, ArH), 7,71 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H, ArH), 7,82 (bs, 1H, NHb).



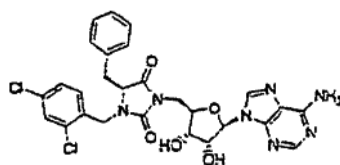
10 protónica (400 MHz: d_6 DMSO) 4,24-4,31 (m, 1H, H4), 4,38 (dd, $J = 7,4, 5,0$ Hz, 1H, H3), 4,47 (dd, $J = 4,4, 1,6$ Hz, 1H, H2), 4,50 (dd, $J = 15,6, 7,6$ Hz, 1H, H5a), 4,76 (dd, $J = 15,6, 2,8$ Hz, 1H, H5b), 5,33 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H, H1), 7,29 (dd, $J = 7,8, 1,4$ Hz, 2H, ArH), 7,40-7,62 (m, 8H, ArH, ArCONHa), 7,68 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H, ArH), 7,83 (s, 1H, ArCONHb), 7,88 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H, ArH), 7,91-7,99 (m, 3H, ArH), 10,46 (s, 1H, ArNHCOPh).

15 **Ejemplo 24:** (referencia)



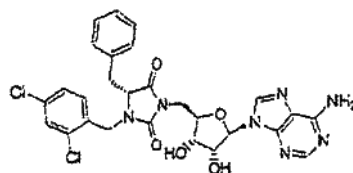
(24-a) Procedimiento general 1, (24-b) Procedimiento general 4, (24-c) Procedimiento general 12, (24-d) Procedimiento general 13, (24-e) Procedimiento general 3-b

Análisis de algunos ejemplos de compuestos típicos:



954

protónica (d^6 -DMSO, 400 MHz): 8,51 (s, 1H, H-2/8), 8,31 (s, 1H, H-2/8), 7,60-7,05 (m, 8H, ArCH), 5,86 (d, 1H, $J = 5,6$ Hz, H'-1), 4,67 (t, 1H, $J = 5,5$ Hz, H'-2/3), 4,64 (d, 1H, $J_{AB}=16,1$ Hz, H_A-), 4,39 (d, 1H, $J_{AB}=16,1$ Hz, H_B-), 4,34 (t, 1H, $J = 5,1$ Hz, H-2/3), 4,09 (t, 1H, $J = 4,2$ Hz), 3,99 (m, 1H, H'-4), 3,67 (dd, 1H, $J = 5,8$ Hz, 14,0 Hz, H_A), 3,58 (dd, 1H, $J = 7,6$, 14,0 Hz, H_B), 3,14 (dd, 1H, $J = 5,1$, 14,4 Hz, H'-5A), 3,02 (dd, 1H, $J = 4,6$, 14,4 Hz, H'-5B).

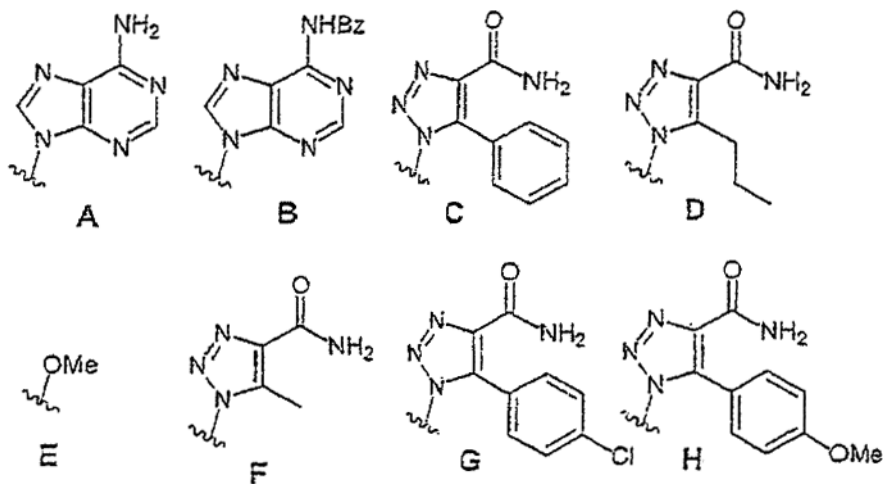


960

10 protónica (d^6 -DMSO, 400 MHz): 8,48 (s, 1H, H-2/8), 8,29 (s, 1H, H-2/8), 7,57-7,00 (m, 8H, ArCH), 5,88 (d, 1H, $J = 5,8$ Hz, H'-1), 4,68 (t, $J = 5,2$ Hz, H'-), 4,60 (d, 1H, $J_{AB}=16,1$ Hz, H-), 4,38 (d, 1H, $J_{AB}=16,1$ Hz, H), 4,34 (t, 1H, $J = 5,1$ Hz, H-), 4,07 (t, 1H, $J = 4,6$ Hz, H), 4,01 (m, 1H, H'-4), 3,64 (d, 2H, sistema AB, H-), 3,12 (dd, 1H, $J = 5,2$, 14,6 Hz, H_A-), 3,01 (dd, 1H, $J = 4,4$, 14,6 Hz, H_B-).

15 Ejemplos de compuestos:

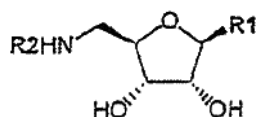
Las subestructuras A-H indicadas a continuación son sustituyentes en el grupo R1 en las bibliotecas de compuestos que siguen.



20

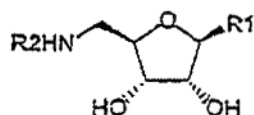
Otros sustituyentes mencionados en las siguientes bibliotecas se pueden encontrar más adelante en el texto y al final de los ejemplos.

25 Ejemplo 25: (referencia)



Comp.	R1	R2	ISÓMERO	R (en la rama)
1	A	Ila-1	L y D	H
2	A	Ilb-1	L y D	H
3	A	Ilc-1	L y D	H
4	A	Ild-1	L y D	H
5	A	Ile-1	L	H
6	A	Ile-1	D	H
7	A	Ilf-1	L y D	H
8	A	Ilg-1	L y D	H
9	A	Ilh-1	L y D	H
10	A	Ili-1	L y D	H
11	A	Ilj-1	L y D	H
12	A	Ilk-1	L y D	H
13	A	Ill-1	L y D	H
14	A	Ilo-1	L	H
15	A	Ilo-1	D	H
16	B	Ila-1	L y D	metilo
17	B	Ilb-1	L y D	metilo
18	B	Ilc-1	L y D	metilo
19	B	Ild-1	L y D	metilo
20	B	Ile-1	L y D	H
21	B	Ilf-1	L y D	H
22	B	Ilh-1	L y D	metilo
23	B	Ili-1	L y D	etilo
24	B	Ilj-1	L y D	etilo
25	B	Ilk-1	L y D	metilo
26	B	Ilr-1	L y D	metilo
27	B	Ill-1	L y D	metilo
28	B	Ilo-1	L y D	metilo
29	B	Ilp-1	L y D	metilo
30	B	Illq-1	L y D	metilo

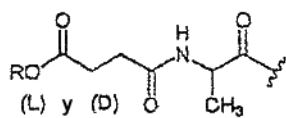
Ejemplo 26: (referencia)



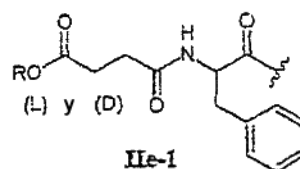
5

Comp.	R1	R2	Isómero	R (en la rama)
31	C	Ila-1	L y D	H
32	C	Ilb-1	L y D	H
33	D	Ilb-1	L y D	H
34	C	Ilc-1	L y D	H
35	C	Ild-1	L y D	H
36	D	Ild-1	L y D	H
37	D	Ile-1	L y D	H
38	C	Ile-1	L y D	H
39	D	Ilf-1	L y D	H
40	C	Ilf-1	L y D	H
41	D	Ilg-1	L y D	H
42	C	Ilh-1	L y D	H
43	D	Ilh-1	L y D	H
44	C	Ili-1	L	H
45	D	Ili-1	L	H
46	C	Ilj-1	L	H
47	D	Ilj-1	L	H
48	C	Ilk-1	L y D	H
49	D	Ilk-1	L y D	H

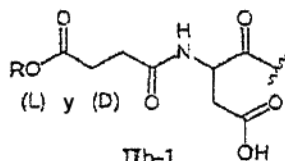
50	C	IIr-1	L	H
51	D	IIr-1	L	H
52	C	III-1	L	H
53	D	III-1	L	H
54	C	IIIn-1	L	H
55	D	IIIn-1	L	H
56	C	IIo-1	L	H
57	D	IIo-1	L	H
58	C	IIp-1	L	H
59	D	IIp-1	L	H
60	C	IIq-1	L	H
61	D	IIq-1	L	H
62	C	IIb-1	L	H
63	D	IIb-1	L	H
64	C	IIe-1	L	H
65	D	IIe-1	L	H



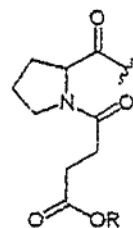
IIa-1



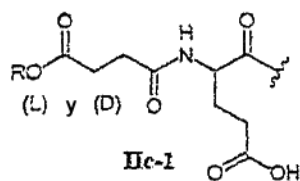
IIe-1



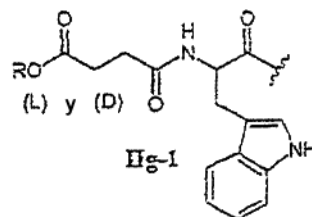
IIb-1



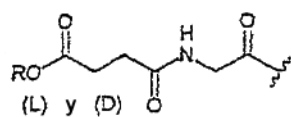
IIf-1



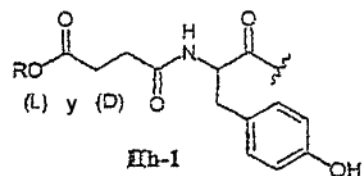
IIc-1



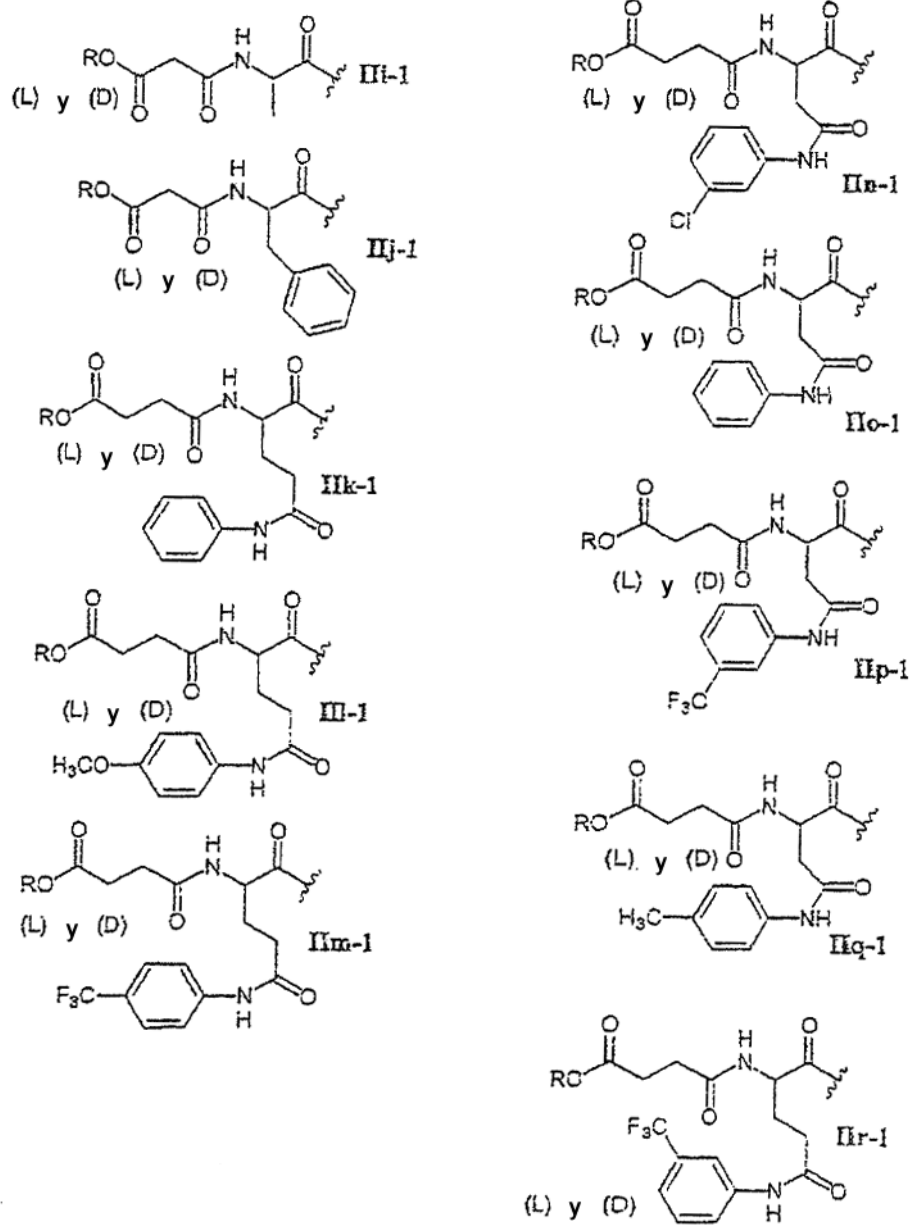
IIg-1



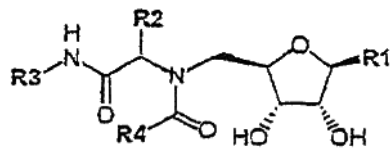
II d-1



IIh-1



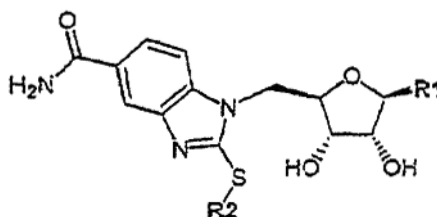
Ejemplo 27: (referencia)



5

Comp.	R1	R2	R3	R4
66	A	α4	v2	Σ1
67	A	β7	v2	Σ1
68	A	β6	v2	Σ1
69	A	χ5	v2	Σ1
70	A	κ4	v2	Σ1
71	A	α4	v2	α4
72	A	β7	v2	α4
73	A	β6	v2	α4

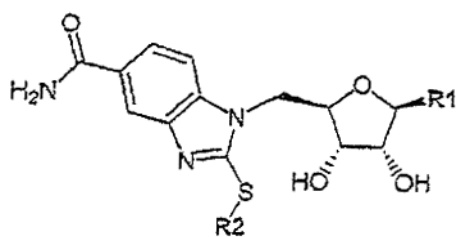
74	A	χ 5	v2	α 4
75	A	κ 4	v2	α 4
76	A	α 4	α 1	Σ 1
77	A	β 7	α 1	Σ 1
78	A	β 6	α 1	Σ 1
79	A	χ 5	α 1	Σ 1
80	A	κ 4	α 1	Σ 1
81	A	α 4	α 1	α 1
82	A	β 7	α 1	α 1
83	A	β 6	α 1	α 1
84	A	χ 5	α 1	α 1
85	A	κ 4	α 1	α 1

Ejemplo 28:

5

Comp.	R1	R2
86	A	β 1
87	A	γ 1
88	A	β 2
89	A	δ 2
90	A	ϵ 1
91	A	κ 1
92	A	π 1
93	A	ω 1
94	A	ϵ 2
95	A	σ 1
96	A	β 3
97	A	γ 2
98	A	γ 3
99	A	δ 2
100	A	ϵ 3
101	A	κ 2
102	A	π 2
103	A	ϵ 4
104	A	β 4
105	A	γ 4
106	A	β 5
107	A	ϕ 1
108	A	π 3
109	A	ϕ 2
110	A	v1
111	A	v2
112	A	v3
113	A	v4
114	A	λ 1
115	A	v5
116	A	v6
117	A	ϵ 5
118	A	ϵ 6
119	A	v7
120	A	χ 1

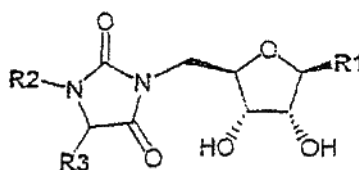
Ejemplo 29:



Comp.	R1	R2
121	C	α 1
122	C	β 1
123	C	γ 1
124	C	β 2
125	C	δ 1
126	C	ϵ 1
127	C	κ 1
128	C	π 1
129	C	ω 1
130	C	ϵ 2
131	C	σ 1
132	C	β 3
133	C	γ 2
134	C	γ 3
135	C	δ 2
137	C	ϵ 3
137	C	κ 2
138	C	π 2
139	C	ϵ 4
140	C	β 4
141	C	γ 4
142	C	β 5
143	C	ϕ 1
144	C	π 3
145	C	ϕ 2
146	C	v1
147	C	v2
148	C	v3
149	C	v4
150	C	λ 1
151	C	v5
152	C	v6
153	C	ρ 1
154	C	ϵ 5
155	C	ϵ 6
156	C	ρ 2
157	C	v7
158	C	χ 1
159	D	α 1
160	D	β 1
161	D	γ 1
162	D	β 2
163	D	δ 1
164	D	ϵ 1
165	D	κ 1
166	D	π 1
167	D	ω 1
168	D	ϵ 2
169	D	σ 1
170	D	β 3
171	D	γ 2
172	D	γ 3

173	D	$\delta 2$
174	D	$\epsilon 3$
175	D	$\kappa 2$
176	D	$\pi 2$
177	D	$\epsilon 4$
178	D	$\beta 4$
179	D	$\gamma 4$
180	D	$\beta 5$
181	D	$\phi 1$
182	D	$\pi 3$
183	D	$\phi 2$
184	D	$\nu 1$
185	D	$\nu 2$
186	D	$\nu 3$
187	D	$\nu 4$
188	D	$\lambda 1$
189	D	$\nu 5$
190	D	$\nu 6$
191	D	$\rho 1$
192	D	$\epsilon 5$
193	D	$\epsilon 6$
194	D	$\rho 2$
195	D	$\nu 7$
196	D	$\chi 1$

Ejemplo 30

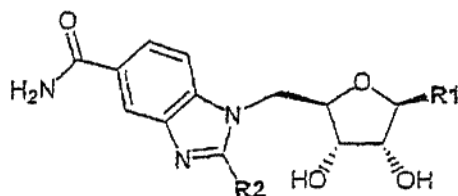


5

Comp.	R1	R2	R3
197	A	$\pi 4$	$\psi 1$
198	A	$\beta 1$	$\psi 1$
199	A	$\xi 1$	$\psi 1$
200	A	$\epsilon 5$	$\psi 1$
201	A	$\epsilon 2$	$\psi 1$
202	A	$\sigma 1$	$\psi 1$
203	A	$\alpha 2$	$\psi 1$
204	A	$\mu 1$	$\psi 1$
205	A	$\tau 1$	$\psi 1$
206	A	$\tau 2$	$\psi 1$
207	A	$\mu 2$	$\psi 1$
208	A	$\epsilon 7$	$\psi 1$
209	A	$\mu 3$	$\psi 1$
210	A	$\gamma 2$	$\psi 1$
211	A	$\gamma 5$	$\psi 1$
212	A	$\pi 4$	$\alpha 1$
213	A	$\beta 1$	$\alpha 1$
214	A	$\xi 1$	$\alpha 1$
215	A	$\epsilon 5$	$\alpha 1$
216	A	$\epsilon 2$	$\alpha 1$
217	A	$\sigma 1$	$\alpha 1$
218	A	$\alpha 2$	$\alpha 1$
219	A	$\mu 1$	$\alpha 1$
220	A	$\tau 1$	$\alpha 1$
221	A	$\tau 2$	$\alpha 1$
222	A	$\epsilon 7$	$\alpha 1$
223	A	$\mu 3$	$\alpha 1$

224	A	γ_2	α_1
225	A	γ_5	α_1
226	C	π_4	ψ_1
227	C	β_1	ψ_1
228	C	ξ_1	ψ_1
229	C	ε_5	ψ_1
230	C	μ_1	ψ_1
231	C	τ_1	ψ_1
232	C	τ_2	ψ_1
233	C	μ_2	ψ_1
234	C	ε_7	ψ_1
235	C	μ_3	ψ_1
236	C	γ_2	ψ_1
237	C	γ_5	ψ_1
238	C	ξ_1	α_1
239	C	ε_5	α_1
240	C	ε_2	α_1
241	C	σ_1	α_1
242	C	α_2	α_1
243	C	μ_1	α_1
244	C	τ_1	α_1
245	C	τ_2	α_1
246	C	μ_2	α_1
247	C	ε_7	α_1
248	C	μ_3	α_1
249	C	γ_2	α_1
250	C	γ_5	α_1
251	D	π_4	α_1
252	D	β_1	α_1
253	D	ε_2	ψ_1
254	D	σ_1	ψ_1

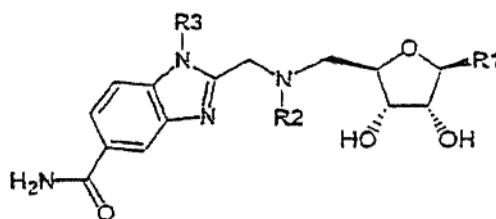
Ejemplo 31



5

Comp.	R1	R2
255	A	σ_2
256	A	ξ_3
257	A	β_6
258	A	θ_1
259	A	ε_8
260	A	χ_2
261	A	χ_3
262	A	χ_4
263	A	ν_8
264	A	β_8
265	A	π_5
266	A	μ_4
267	A	μ_5
268	A	τ_3
269	A	α_3
270	A	τ_4
271	A	σ_3
272	A	β_9
273	A	μ_6

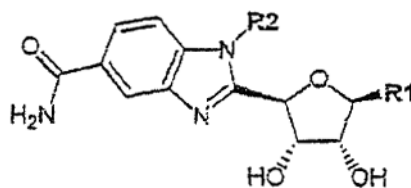
274	C	ξ_2
275	C	β_6
276	C	ϕ_1
277	C	θ_1
278	C	χ_2
279	C	χ_3
280	C	χ_4
281	C	ν_8
282	C	β_8
283	C	π_5
284	C	μ_4
285	C	μ_5
286	C	τ_3
287	C	α_3
288	C	τ_4
289	C	σ_3
290	C	β_9
291	C	μ_6
292	D	σ_2
293	D	ξ_2
294	D	β_6
295	D	ϕ_1
296	D	θ_1
297	D	ϵ_8
298	D	χ_2
299	D	χ_3
300	D	χ_4
301	D	ν_8
302	D	β_8
303	D	π_5
304	D	μ_4
305	D	μ_5
306	D	τ_3
307	D	α_3
308	D	τ_4
309	D	σ_3
310	D	β_9
311	D	μ_6

Ejemplo 32: (referencia)

5

Comp.	R1	R2	R3
312	A	σ_2	α_4
313	A	σ_2	β_6
314	A	σ_2	χ_5
315	A	σ_2	ϵ_9
316	A	σ_2	β_7
317	A	σ_2	ϵ_{10}
318	A	ψ_1	θ_2
319	A	σ_2	ϵ_{11}
320	A	σ_2	χ_6
321	A	ψ_1	χ_4
322	A	σ_2	σ_3

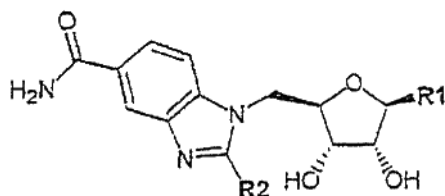
323	C	$\sigma 2$	$\alpha 4$
324	C	$\sigma 2$	$\beta 6$
325	C	$\sigma 2$	$\chi 5$
326	C	$\sigma 2$	$\epsilon 9$
327	C	$\psi 1$	$\beta 7$
328	C	$\psi 1$	$\epsilon 10$
329	C	$\sigma 2$	$\theta 2$
330	C	$\sigma 2$	$\xi 3$
331	C	$\sigma 2$	$\epsilon 11$
332	C	$\sigma 2$	$\chi 6$
333	C	$\sigma 2$	$\chi 4$
334	C	$\psi 1$	$\sigma 3$
335	D	$\sigma 2$	$\alpha 4$
336	D	$\sigma 2$	$\beta 6$
337	D	$\sigma 2$	$\chi 5$
338	D	$\sigma 2$	$\epsilon 9$
339	D	$\psi 1$	$\beta 7$
340	D	$\sigma 2$	$\epsilon 10$
341	D	$\sigma 2$	$\theta 2$
342	D	$\sigma 2$	$\epsilon 11$
343	D	$\sigma 2$	$\chi 6$
344	D	$\sigma 2$	$\chi 4$
345	D	$\psi 1$	$\sigma 3$

Ejemplo 33:

5

Comp.	R1	R2
346	A	$\chi 5$
347	D	$\chi 5$
348	A	$\epsilon 9$
349	D	$\epsilon 9$
350	A	$\chi 6$
351	D	$\chi 7$
352	A	$\alpha 1$
353	C	$\alpha 1$
354	D	$\alpha 1$
355	A	$\theta 3$
356	C	$\theta 3$
357	D	$\theta 3$
358	A	$\gamma 3$
359	C	$\gamma 3$
360	D	$\gamma 3$
361	A	$\theta 4$
362	C	$\theta 4$
363	D	$\theta 4$
364	A	$\gamma 1$
365	C	$\gamma 1$
366	D	$\gamma 1$
367	A	$\epsilon 3$
368	C	$\epsilon 3$
369	D	$\epsilon 3$
370	A	$\chi 1$
371	C	$\chi 1$
372	D	$\chi 1$

373	A	ε5
374	C	ε5
375	D	ε5
376	A	κ1
377	C	κ1
378	D	κ1
379	A	θ1
380	C	θ1
381	D	θ1
382	A	κ2
383	C	κ2
384	D	κ2
385	A	α5
386	C	α5
387	D	α5
388	A	β10
389	C	β10
390	D	β10
391	A	γ6
392	C	γ6
393	D	γ6
394	A	v2
395	C	v2
396	D	v2

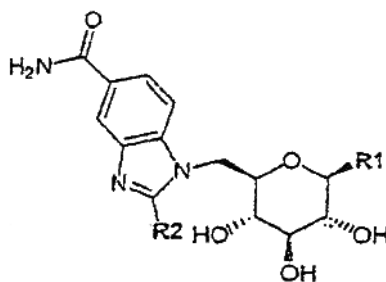
Ejemplo 34:

5

Comp.	R1	R2
397	A	θ1
398	C	θ1
399	D	θ1
400	A	α4
401	A	ε11
402	A	χ8
403	A	ε9
404	A	ξ3
405	A	ω2
406	A	α6
407	A	μ7
408	A	φ3
409	A	τ4
410	A	α7
411	A	μ8
412	A	α1
413	A	ε10
414	A	κ3
415	A	ε12
416	A	γ7
417	A	γ8
418	A	γ9
419	C	α4
420	C	ε11
421	C	χ8
422	C	ε9

423	C	ξ3
424	C	ω2
425	C	α6
426	C	μ7
427	C	φ3
428	C	τ4
429	C	α7
430	C	μ6
431	C	α1
432	C	ε10
433	C	κ3
434	C	ε12
435	C	γ7
436	C	γ8
437	C	γ9
438	D	α4
439	D	ε11
440	D	χ8
441	D	ε9
442	D	ξ3
443	D	ω2
444	D	α6
445	D	μ7
446	D	φ3
447	D	τ4
448	D	α7
449	D	μ8
450	D	α1
451	D	ε10
451	D	κ3
453	D	ε12
454	D	γ7
455	D	γ8
456	D	γ9

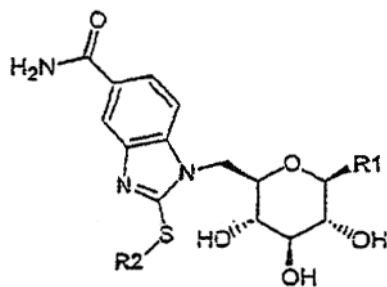
Ejemplo 35: (referencia)



5

Comp.	R1	R2
457	D	θ1
458	D	β8
459	D	χ3
460	D	μ6
461	D	μ9

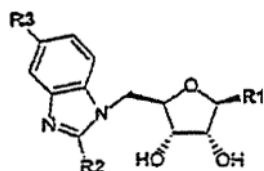
Ejemplo 36: (referencia)



Comp.	R1	R2
462	D	ϵ 2
463	D	σ 1
464	D	δ 2
465	D	β 4
466	D	φ 1

Ejemplo 37:

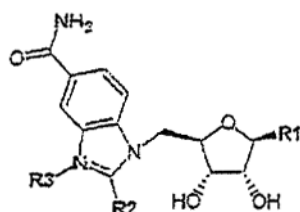
5



N.º de compuesto	R1	R2	R3
467	E	χ 3	σ 3
468	E	μ 6	σ 3
469	E	χ 2	σ 3
470	E	χ 3	ψ 1
471	E	μ 6	ψ 1
472	E	σ 3	ψ 1
473	E	χ 4	ψ 1
474	E	χ 2	ψ 1
475	C	χ 3	ψ 1
476	C	μ 6	ψ 1
477	C	σ 3	ψ 1
478	C	χ 4	ψ 1
479	C	χ 2	ψ 1
480	A	χ 3	ψ 1
481	A	μ 6	ψ 1
482	A	σ 3	ψ 1
483	A	χ 4	ψ 1
484	A	χ 2	ψ 1

Ejemplo 38:

10



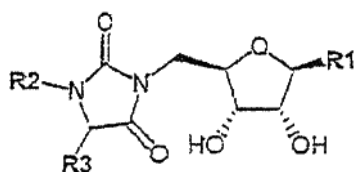
ES 2 445 922 T3

N.º de compuesto	R1	R2	R3
485	A	χ_5	ψ_1
486	A	χ_9	ψ_1
487	A	χ_7	ψ_1
488	A	χ_{10}	ψ_1
489	A	χ_{11}	ψ_1
490	A	χ_{12}	ψ_1
491	A	χ_{13}	ψ_1
492	A	χ_{14}	ψ_1
493	A	χ_{15}	ψ_1
494	A	χ_{16}	ψ_1
495	A	χ_{17}	ψ_1
496	A	χ_{18}	ψ_1
497	A	χ_{19}	ψ_1
498	A	χ_{23}	ψ_1
499	A	σ_4	ψ_1
500	A	χ_{20}	ψ_1
501	A	ξ_4	ψ_1
502	A	β_{11}	ψ_1
503	A	χ_{21}	ψ_1
504	A	χ_{22}	ψ_1
505	C	χ_5	ψ_1
506	C	χ_9	ψ_1
507	C	χ_7	ψ_1
508	C	χ_{10}	ψ_1
509	C	χ_{11}	ψ_1
510	C	χ_{12}	ψ_1
511	C	χ_{13}	ψ_1
512	C	χ_{14}	ψ_1
513	C	χ_{15}	ψ_1
514	C	χ_{16}	ψ_1
515	C	χ_{17}	ψ_1
516	C	χ_{18}	ψ_1
517	C	χ_{19}	ψ_1
518	C	χ_{23}	ψ_1
519	C	σ_4	ψ_1
520	C	χ_{20}	ψ_1
521	C	ξ_4	ψ_1
522	C	β_{11}	ψ_1
523	C	χ_{21}	ψ_1
524	C	χ_{22}	ψ_1
525	D	χ_5	ψ_1
526	D	χ_9	ψ_1
527	D	χ_7	ψ_1
528	D	χ_{10}	ψ_1
529	D	χ_{11}	ψ_1
530	D	χ_{12}	ψ_1
531	D	χ_{13}	ψ_1
532	D	χ_{14}	ψ_1
533	D	χ_{15}	ψ_1
534	D	χ_{16}	ψ_1
535	D	χ_{17}	ψ_1
536	D	χ_{18}	ψ_1
537	D	χ_{19}	ψ_1
538	D	χ_{23}	ψ_1
539	D	σ_4	ψ_1
540	D	χ_{20}	ψ_1
541	D	ξ_4	ψ_1
542	D	β_{11}	ψ_1
543	D	χ_{21}	ψ_1
544	D	χ_{22}	ψ_1

ES 2 445 922 T3

545	A	χ_5	χ_1
546	A	χ_9	χ_{9-1}
547	A	χ_7	χ_{7-1}
548	A	χ_{10}	χ_{10-1}
549	A	χ_{11}	χ_{11-1}
550	A	χ_{12}	χ_{12-1}
551	A	χ_{13}	χ_{13-1}
552	A	χ_{14}	χ_{14-1}
553	A	χ_{15}	χ_{15-1}
554	A	χ_{16}	χ_{16-1}
555	A	χ_{17}	χ_{17-1}
556	A	χ_{18}	χ_{18-1}
557	A	χ_{19}	χ_{19-1}
558	A	χ_{23}	χ_{23-1}
559	A	σ_4	σ_{4-1}
560	A	χ_{20}	χ_{20-1}
561	A	ξ_4	ξ_{4-1}
562	A	β_{11}	β_4
563	A	χ_{22}	χ_{22-1}
564	C	χ_5	χ_1
565	C	χ_9	χ_{9-1}
566	C	χ_7	χ_{7-1}
567	C	χ_{10}	χ_{10-1}
568	C	χ_{11}	χ_{11-1}
569	C	χ_{12}	χ_{12-1}
570	C	χ_{13}	χ_{13-1}
571	C	χ_{14}	χ_{14-1}
572	C	χ_{15}	χ_{15-1}
573	C	χ_{16}	χ_{16-1}
574	C	χ_{17}	χ_{17-1}
575	C	χ_{18}	χ_{18-1}
576	C	χ_{19}	χ_{19-1}
577	C	χ_{23}	χ_{23-1}
578	C	σ_4	σ_{4-1}
579	C	χ_{20}	χ_{20-1}
580	C	ξ_4	ξ_{4-1}
581	C	β_{11}	β_4
582	C	χ_{22}	χ_{22-1}
583	D	χ_5	χ_1
584	D	χ_9	χ_{9-1}
585	D	χ_7	χ_{7-1}
586	D	χ_{10}	χ_{10-1}
587	D	χ_{11}	χ_{11-1}
588	D	χ_{12}	χ_{12-1}
589	D	χ_{13}	χ_{13-1}
590	D	χ_{14}	χ_{14-1}
591	D	χ_{15}	χ_{15-1}
592	D	χ_{16}	χ_{16-1}
593	D	χ_{17}	χ_{17-1}
594	D	χ_{18}	χ_{18-1}
595	D	χ_{19}	χ_{19-1}
596	D	χ_{23}	χ_{23-1}
597	D	σ_4	σ_{4-1}
598	D	ξ_4	ξ_{4-1}
599	D	β_{11}	β_4
600	D	χ_{22}	χ_{22-1}

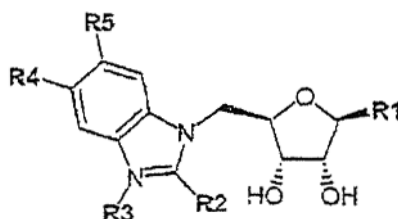
Ejemplo 39:



N.º de compuesto	R1	R2	R3
601	A	ξ1	α1
602	A	ε5	α1
603	A	ε2	α1
604	A	τ1	α1
605	A	τ2	α1
606	A	μ3	α1
607	E	τ2	α1
608	E	μ2	α1
609	E	μ3	α1
610	E	γ5	α1

Ejemplo 40:

5



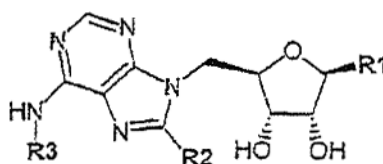
N.º de compuesto	R1	R2	R3	R4	R5
611	C	χ4		ψ1	ψ1
612	F	χ5		ψ1	ψ1
613	D	χ5		ψ1	ψ1
614	C	χ5		ψ1	ψ1
615	G	χ5		ψ1	ψ1
616	H	χ5		ψ1	ψ1
617	F	χ5		κ5	ψ1
618	D	χ5		κ5	ψ1
619	C	χ5		κ5	ψ1
620	G	χ5		κ5	ψ1
621	H	χ5		κ5	ψ1
622	F	χ5		ψ1	v5
623	D	χ5		ψ1	v5
624	C	χ5		ψ1	v5
625	G	χ5		ψ1	v5
626	H	χ5		ψ1	v5
627	F	χ5		β12	β12
628	D	χ5		β12	β12
629	C	χ5		β12	β12
630	G	χ5		β12	β12
631	H	χ5		β12	β12
632	F	χ18		ψ1	ψ1
633	D	χ18		ψ1	ψ1
634	C	χ18		ψ1	ψ1
635	G	χ18		ψ1	ψ1
636	H	χ18		ψ1	ψ1
637	F	χ18		κ5	ψ1
638	D	χ18		κ5	ψ1
639	C	χ18		κ5	ψ1
640	G	χ18		κ5	ψ1

ES 2 445 922 T3

641	H	χ_{18}		κ_5	ψ_1
642	F	χ_{18}		ψ_1	v5
643	D	χ_{18}		ψ_1	v5
644	C	χ_{18}		ψ_1	v5
645	G	χ_{18}		ψ_1	v5
646	H	χ_{18}		ψ_1	v5
647	F	χ_{18}		β_{12}	β_{12}
648	D	χ_{18}		β_{12}	β_{12}
649	C	χ_{18}		β_{12}	β_{12}
650	G	χ_{18}		β_{12}	β_{12}
651	H	χ_{18}		β_{12}	β_{12}
652	F	χ_4		ψ_1	ψ_1
653	D	χ_4		ψ_1	ψ_1
654	G	χ_4		ψ_1	ψ_1
655	H	χ_4		ψ_1	ψ_1
656	F	χ_4		κ_5	ψ_1
657	D	χ_4		κ_5	ψ_1
658	C	χ_4		κ_5	ψ_1
659	G	χ_4		κ_5	ψ_1
660	H	χ_4		κ_5	ψ_1
661	F	χ_4		ψ_1	v5
662	D	χ_4		ψ_1	v5
663	C	χ_4		ψ_1	v5
664	G	χ_4		ψ_1	v5
665	H	χ_4		ψ_1	v5
666	F	χ_4		β_{12}	β_{12}
667	D	χ_4		β_{12}	β_{12}
668	C	χ_4		β_{12}	β_{12}
669	G	χ_4		β_{12}	β_{12}
670	H	χ_4		β_{12}	β_{12}
671	F	χ_5	χ_1	ψ_1	ψ_1
672	D	χ_5	χ_1	ψ_1	ψ_1
673	C	χ_5	χ_1	ψ_1	ψ_1
674	G	χ_5	χ_1	ψ_1	ψ_1
675	H	χ_5	χ_1	ψ_1	ψ_1
676	F	χ_5	χ_1	κ_5	ψ_1
677	D	χ_5	χ_1	κ_5	ψ_1
678	C	χ_5	χ_1	κ_5	ψ_1
679	G	χ_5	χ_1	κ_5	ψ_1
680	H	χ_5	χ_1	κ_5	ψ_1
681	F	χ_5	χ_1	ψ_1	v5
682	D	χ_5	χ_1	ψ_1	v5
683	C	χ_5	χ_1	ψ_1	v5
684	G	χ_5	χ_1	ψ_1	v5
685	H	χ_5	χ_1	ψ_1	v5
686	D	χ_5	χ_1	β_{12}	β_{12}
687	C	χ_5	χ_1	β_{12}	β_{12}
688	G	χ_5	χ_1	β_{12}	β_{12}
689	H	χ_5	χ_1	β_{12}	β_{12}
690	F	χ_{18}	χ_{18-1}	ψ_1	ψ_1
691	C	χ_{18}	χ_{18-1}	ψ_1	ψ_1
692	G	χ_{18}	χ_{18-1}	ψ_1	ψ_1
693	H	χ_{18}	χ_{18-1}	ψ_1	ψ_1
694	H	χ_{18}	χ_{18-1}	κ_5	ψ_1
695	F	χ_{18}	χ_{18-1}	ψ_1	v5
696	C	χ_{18}	χ_{18-1}	ψ_1	v5
697	D	χ_{18}	χ_{18-1}	ψ_1	v5
698	G	χ_{18}	χ_{18-1}	ψ_1	v5
699	H	χ_{18}	χ_{18-1}	ψ_1	v5
700	F	χ_{18}	χ_{18-1}	β_{12}	β_{12}
701	D	χ_{18}	χ_{18-1}	β_{12}	β_{12}
702	C	χ_{18}	χ_{18-1}	β_{12}	β_{12}
703	G	χ_{18}	χ_{18-1}	β_{12}	β_{12}

704	H	χ_{18}	χ_{18-1}	β_{12}	β_{12}
705	F	χ_4	χ_{24}	ψ_1	ψ_1
706	C	χ_4	χ_{24}	ψ_1	ψ_1
707	G	χ_4	χ_{24}	ψ_1	ψ_1
708	H	χ_4	χ_{24}	ψ_1	ψ_1
709	F	χ_4	χ_{24}	κ_5	ψ_1
710	D	χ_4	χ_{24}	κ_5	ψ_1
711	C	χ_4	χ_{24}	κ_5	ψ_1
712	H	χ_4	χ_{24}	κ_5	ψ_1
713	D	χ_4	χ_{24}	ψ_1	v_5
714	F	χ_4	χ_{24}	β_{12}	β_{12}

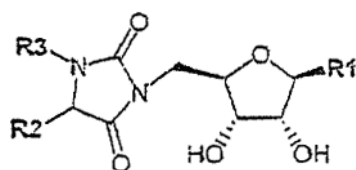
Ejemplo 41:



5

N.º de compuesto	R1	R2	R3
715	A	χ_5	α_1
716	C	χ_5	α_1
717	A	χ_3	α_1
718	C	χ_3	α_1
719	A	σ_3	α_1
720	C	σ_3	α_1
721	A	χ_5	v_5
722	C	χ_5	v_5
723	C	χ_5	v_5
724	A	χ_3	v_5
725	C	χ_3	v_5
726	C	χ_3	v_5
727	A	σ_3	v_5
728	C	σ_3	v_5
729	C	σ_3	v_5

Ejemplo 42:



10

N.º de compuesto	R1	R2	R3
730	A	β_2	α_1
731	A	ϵ_5	α_1
732	A	β_3	α_1
733	A	χ_{19}	α_1
734	A	χ_1	α_1
735	A	γ_{10}	α_1
736	A	ξ_5	α_1
737	A	σ_1	α_1
738	A	χ_{4-1}	α_1
739	A	μ_{10}	α_1
740	A	ϕ_2	α_1
741	A	α_4	α_1
742	A	α_8	α_1

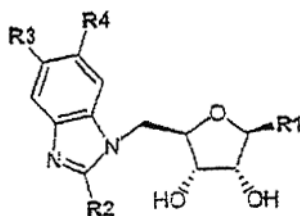
ES 2 445 922 T3

743	A	β_2	β_2
744	A	ε_5	β_2
745	A	β_3	β_2
746	A	χ_{19}	β_2
747	A	χ_1	β_2
748	A	γ_{10}	β_2
749	A	ξ_5	β_2
750	A	σ_1	β_2
751	A	χ_{4-1}	β_2
752	A	μ_{10}	β_2
753	A	φ_2	β_2
754	A	α_4	β_2
755	A	α_8	β_2
756	A	β_2	ε_5
757	A	ε_5	ε_5
758	A	β_3	ε_5
759	A	χ_{19}	ε_5
760	A	χ_1	ε_5
761	A	γ_{10}	ε_5
762	A	ξ_5	ε_5
763	A	σ_1	ε_5
764	A	χ_{4-1}	ε_5
765	A	μ_{10}	ε_5
766	A	φ_2	ε_5
767	A	α_4	ε_5
768	A	α_8	ε_5
769	A	β_2	ξ_1
770	A	ε_5	ξ_1
771	A	β_3	ξ_1
772	A	χ_1	ξ_1
773	A	γ_{10}	ξ_1
774	A	σ_1	ξ_1
775	A	χ_{4-1}	ξ_1
776	A	μ_{10}	ξ_1
777	A	φ_2	ξ_1
778	A	α_4	ξ_1
779	A	α_8	ξ_1
780	A	β_2	ψ_1
781	A	β_2	ξ_5
782	A	ε_5	ψ_1
783	A	ε_5	ξ_5
784	A	β_3	ψ_1
785	A	β_3	ξ_5
786	A	χ_1	ψ_1
787	A	χ_1	ξ_5
788	A	γ_{10}	ψ_1
789	A	γ_{10}	ξ_5
790	A	ξ_5	ψ_1
791	A	ξ_5	ξ_5
792	A	σ_1	ψ_1
793	A	σ_1	ξ_5
794	A	χ_{4-1}	ψ_1
795	A	μ_{10}	ψ_1
796	A	μ_{10}	ξ_5
797	A	φ_2	ψ_1
798	A	φ_2	ξ_5
799	A	α_8	ξ_5
800	A	α_8	ξ_5
801	A	β_2	ω_1
802	A	ε_5	ω_1
803	A	β_3	ω_1
804	A	χ_{19}	ω_1
805	A	χ_1	ω_1

ES 2 445 922 T3

806	A	χ_{19}	ψ_1
807	A	χ_{19}	ξ_5
808	A	φ_2	ω_1
809	A	μ_{10}	γ_1
810	A	φ_2	γ_1
811	A	α_4	γ_1
812	A	α_8	γ_1
813	A	β_2	κ_2
814	A	ε_5	κ_2
815	A	β_3	κ_2
816	A	χ_{19}	κ_2
817	A	χ_1	κ_2
818	A	γ_{10}	κ_2
819	A	χ_5	κ_2
820	A	σ_1	κ_2
821	A	χ_{4-1}	κ_2
822	A	μ_{10}	κ_2
823	A	φ_2	κ_2
824	A	α_4	κ_2
825	A	α_8	κ_2
826	A	β_2	τ_2
827	A	ε_5	τ_2
828	A	β_3	τ_2
829	A	χ_{19}	τ_2
830	A	χ_1	τ_2
831	A	γ_{10}	τ_2
832	A	χ_5	τ_2
833	A	σ_1	τ_2
834	A	χ_{4-1}	τ_2
835	A	μ_{10}	τ_2
836	A	φ_2	τ_2
837	A	α_4	τ_2
838	A	α_8	τ_2
839	A	β_2	τ_2
840	A	ε_5	μ_2
841	A	β_3	μ_2
842	A	χ_{19}	μ_2
843	A	χ_1	μ_2
844	A	γ_{10}	μ_2
845	A	χ_5	μ_2
846	A	μ_2	μ_2
847	A	χ_{4-1}	μ_2
848	A	μ_{10}	μ_2
849	A	φ_2	μ_2
850	A	α_4	μ_2
851	A	α_8	μ_2
852	A	β_2	χ_1
853	A	ε_5	χ_1
854	A	β_3	χ_1
855	A	χ_{19}	χ_1
856	A	χ_1	χ_1
857	A	γ_{10}	χ_1
858	A	χ_5	χ_1
859	A	σ_1	χ_1
860	A	ξ_{4-1}	χ_1
861	A	φ_2	χ_1
862	A	α_4	χ_1
863	A	α_8	χ_1
864	A	β_2	σ_4
865	A	ε_5	σ_4
866	A	β_3	σ_4
867	A	χ_{19}	σ_4
868	A	χ_1	σ_4

869	A	γ_{10}	σ_4
870	A	χ_5	σ_4
871	A	σ_1	σ_4
872	A	χ_{4-1}	σ_4
873	A	μ_{10}	σ_4
874	A	φ_2	σ_4
875	A	α_4	σ_4
876	A	α_8	σ_4
877	A	α_1	ν_1
878	A	α_1	ν_2
879	A	α_1	ν_9
880	A	ν_4	α_1
881	A	ν_4	γ_2
882	A	ν_4	τ_2
883	A	ν_4	τ_1
884	A	χ_1	ν_4
885	A	μ_{7-1}	α_1
886	A	μ_{7-1}	γ_2
887	A	μ_{7-1}	τ_2
888	A	μ_{7-1}	τ_1
889	A	μ_{7-1}	χ_1
890	A	γ_{10}	ϵ_1
891	A	χ_5	ω_1
892	A	σ_1	ω_1
893	A	χ_{4-1}	ω_1
894	A	μ_{10}	ω_1
895	A	α_4	ω_1
896	A	α_8	ω_1
897	A	β_2	γ_1
898	A	ϵ_5	γ_1
899	A	β_3	γ_1
900	A	χ_{19}	γ_1
901	A	χ_1	γ_1
902	A	γ_{10}	γ_1
903	A	ξ_5	γ_1
904	A	σ_1	γ_1
905	A	χ_{4-1}	γ_1
906	A	μ_{11}	χ_1
907	A	μ_{11}	τ_2
908	A	ν_4	μ_3
909	A	α_1	σ_1
910	A	σ_1	β_2
911	A	σ_1	ϵ_5

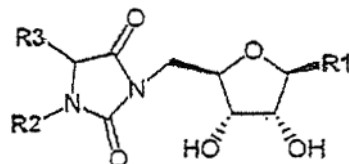
Ejemplo 43:

5

N.º compuesto	de	R1	R2	R3	R4
912	A	χ_4	ψ_1	ψ_1	
913	A	χ_5	ψ_1	ψ_1	
914	A	χ_{18}	ψ_1	ψ_1	
915	A	χ_5	ψ_1	ν_5	
916	A	χ_{18}	ψ_1	ν_5	
917	A	χ_5	κ_5	ψ_1	

918	A	χ 4	κ 5	ψ 1
919	A	χ 18	κ 5	ψ 1
920	A	χ 5	β 12	β 12
921	A	χ 4	β 12	β 12
922	A	χ 18	β 12	β 12

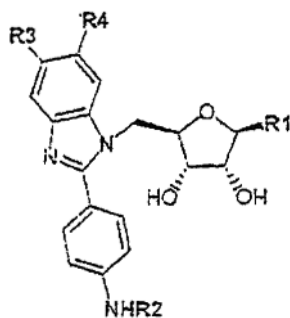
Ejemplo 45:



5

N.º compuesto	de	R1	R2	R3
954	A	β 4	α 1	α 1
955	A	β 2	α 1	α 1
956	A	ϵ 3	α 1	α 1
957	A	γ 2	α 1	α 1
958	A	γ 1	α 1	α 1
959	A	β 3	α 1	α 1
960	A	β 4	α 1	α 1
961	A	β 2	α 1	α 1
962	A	ϵ 3	α 1	α 1
963	A	γ 2	α 1	α 1
964	A	γ 1	α 1	α 1
965	A	β 3	α 1	α 1

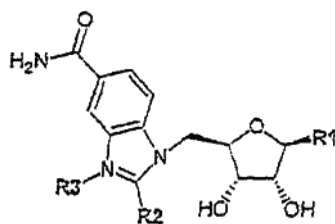
Ejemplo 46:



10

N.º compuesto	de	R1	R2	R3	R4
966	C	α 1	ψ 1	ψ 1	ψ 1
967	G	α 1	ψ 1	ψ 1	ψ 1
968	H	α 1	ψ 1	ψ 1	ψ 1
969	C	α 1	κ 5	ψ 1	ψ 1
970	G	α 1	κ 5	ψ 1	ψ 1
971	H	α 1	κ 5	ψ 1	ψ 1
972	C	α 1	ψ 1	v 5	v 5
973	G	α 1	ψ 1	v 5	v 5
974	H	α 1	ψ 1	v 5	v 5
975	C	α 1	β 12	β 12	β 12
976	G	α 1	β 12	β 12	β 12
977	h	α 1	β 12	β 12	β 12

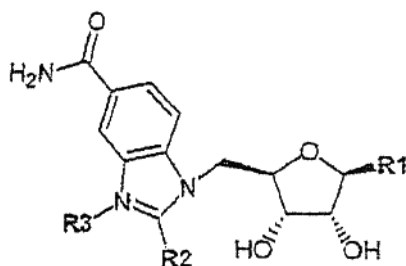
Ejemplo 47:



N.º compuesto	de	R1	R2	R3
978	A	σ 2	σ 2-1	
979	A	ξ 2	ξ 2-1	
980	A	β 6	β 2	
981	A	θ 1	θ 3	
982	A	ϵ 8	ϵ 1	
983	A	β 8	β 3	
984	A	π 5	π 1	
985	A	τ 3	τ 1	
986	A	α 3	α 3-1	
987	A	τ 4	τ 2	
988	A	σ 3	σ 1	
989	C	χ 2	χ 2-1	
990	C	χ 3	ξ 3-1	
991	C	χ 4	χ 4-1	
992	C	ν 8	ν 1	
993	C	μ 5	μ 5-1	
994	C	τ 3	τ 1	
995	C	τ 4	τ 2	
996	C	μ 6	μ 6-1	
997	D	σ 2	σ 2-1	
998	D	ξ 2	ξ 2-1	
999	D	β 6	β 2	
1000	D	φ 1	φ 1-1	
1001	D	χ 4	χ 4-1 (χ 24)	
1002	D	ν 8	ν 1	
1003	D	τ 4	τ 2	
1004	D	σ 3	σ 1	
1005	D	β 9	β 9-1	
1006	D	μ 6	μ 6-1	
1007	A	χ 2	χ 2-1	

Ejemplo 48:

5



N.º compuesto	de	R1	R2	R3
1008	A	α 4	α 1	
1009	A	ϵ 11	ϵ 3	
1010	A	χ 8	χ 8-1	
1011	A	ϵ 9	ϵ 5	

ES 2 445 922 T3

1012	A	$\epsilon 2$	$\epsilon 1$
1013	A	$\alpha 6$	$\alpha 6-1$
1014	A	$\varphi 3$	$\varphi 2$
1015	A	$\tau 4$	$\tau 5$
1016	A	$\alpha 7$	$\alpha 7-1$
1017	A	$\alpha 1$	$\alpha 5$
1018	A	$\epsilon 10$	$\epsilon 2$
1019	A	$\kappa 3$	$\kappa 7$
1020	A	$\epsilon 12$	$\epsilon 7$
1021	A	$\gamma 7$	$\gamma 4$
1022	A	$\gamma 8$	$\gamma 8-1$
1023	A	$\gamma 9$	$\gamma 5$
1024	C	$\alpha 4$	$\alpha 1$
1025	C	$\theta 1$	$\theta 3$
1026	C	$\epsilon 11$	$\epsilon 3$
1027	C	$\chi 8$	$\chi 8-1$
1028	C	$\epsilon 9$	$\epsilon 5$
1029	C	$\epsilon 3$	$\epsilon 1$
1030	C	$\alpha 6$	$\alpha 6-1$
1031	C	$\varphi 3$	$\varphi 2$
1032	C	$\tau 4$	$\tau 5$
1033	C	$\alpha 7$	$\alpha 7-1$
1034	C	$\alpha 1$	$\alpha 5$
1035	C	$\epsilon 10$	$\epsilon 2$
1036	C	$\kappa 3$	$\kappa 7$
1037	C	$\epsilon 12$	$\epsilon 7$
1038	C	$\gamma 7$	$\gamma 4$
1039	C	$\gamma 8$	$\gamma 8-1$
1040	C	$\gamma 9$	$\gamma 5$
1041	D	$\alpha 4$	$\alpha 1$
1042	D	$\theta 1$	$\theta 3$
1043	D	$\epsilon 11$	$\epsilon 3$
1044	D	$\chi 8$	$\chi 8-1$
1045	D	$\epsilon 9$	$\epsilon 5$
1046	D	$\epsilon 2$	$\epsilon 1$
1047	D	$\alpha 6$	$\alpha 6-1$
1048	D	$\varphi 3$	$\varphi 2$
1049	D	$\alpha 7$	$\alpha 7-1$
1050	D	$\epsilon 10$	$\epsilon 2$
1051	D	$\kappa 3$	$\kappa 7$
1052	D	$\epsilon 12$	$\epsilon 7$
1053	D	$\gamma 7$	$\gamma 4$
1054	D	$\gamma 8$	$\gamma 8-1$
1055	D	$\gamma 9$	$\gamma 5$

Ejemplo 49: Datos seleccionados de actividad analizados a 25 micromolar a excepción de 1, analizado a 2,5 micromolar

número de compuesto	EGF-R	c-Kit	VEGF	ABL	MET	PDGFalpha	CDK2	Tie2	PKC	P38
100	69	52	58	109	88	106	70	42	80	
146	94	53	101	115	78	127	270	71	142	
212	23	12	10	41	46	38	25	1	26	
223	22	109	11	24	31	17	40	0	10	
246	15	6	8	30	27	28	26	-1	13	
279	66	17	31	6	72	85	20	12	80	
345	58	40	54	74	87	82	67	41	65	
456	96	92	96	107	103	113	28	91	104	
466	84	55	72	110	102	104	114	88	87	
486		24	45					96		100
488		34	136					82		100
508		12	17					16		100
528		12	44					26		101

ES 2 445 922 T3

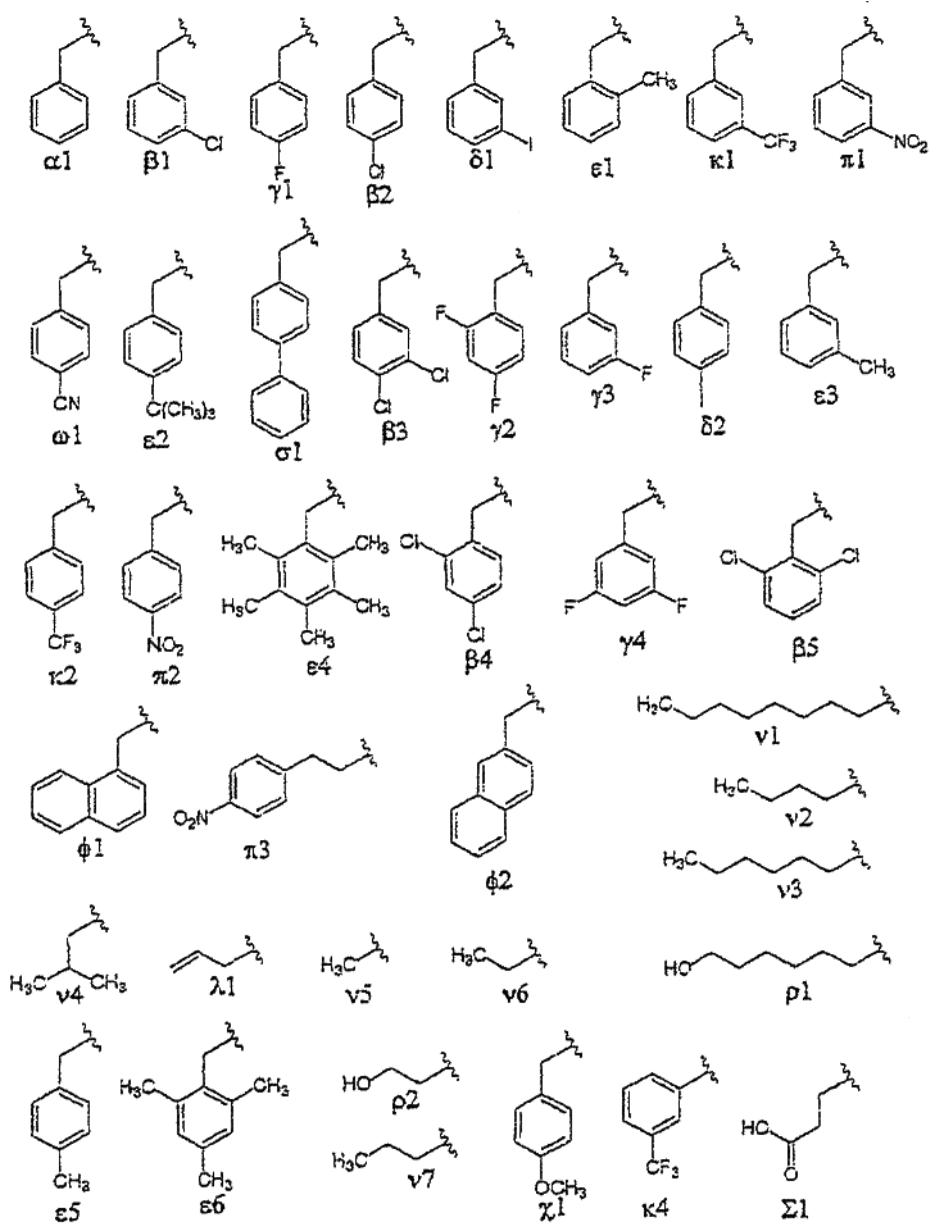
604	27	13	18	49	46	46	30	3	50	100
605	20	18	14	55	54	56	26	5	27	100
658		20	55					5		99
659		17	63					8		94
668		16						1		
669		11	34					1		97
670		9	23					1		
718		7	8					1		
725		6						10		
912	88	38	44	96	88	96	119	72	96	70

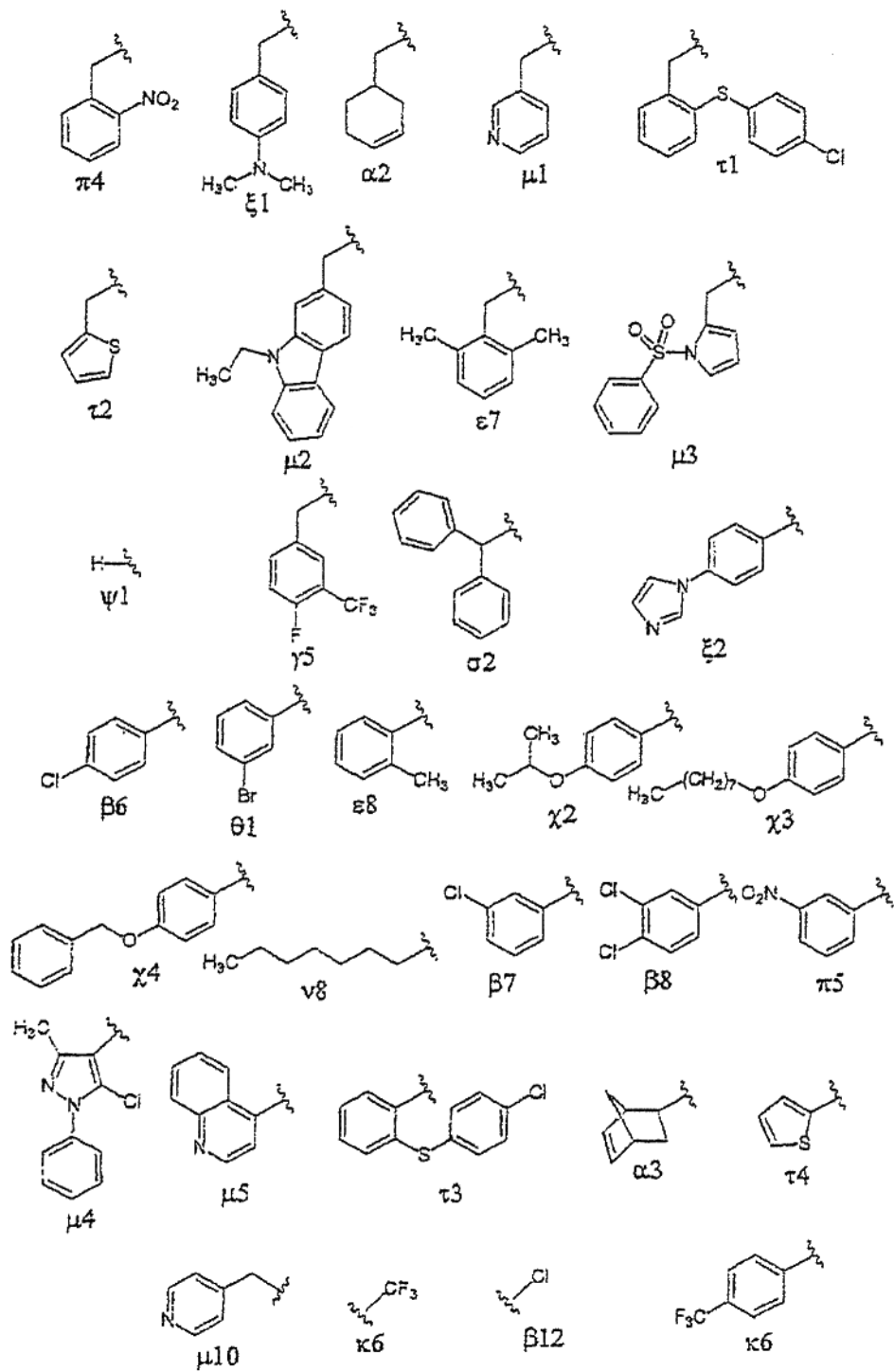
Blanco = no determinado.

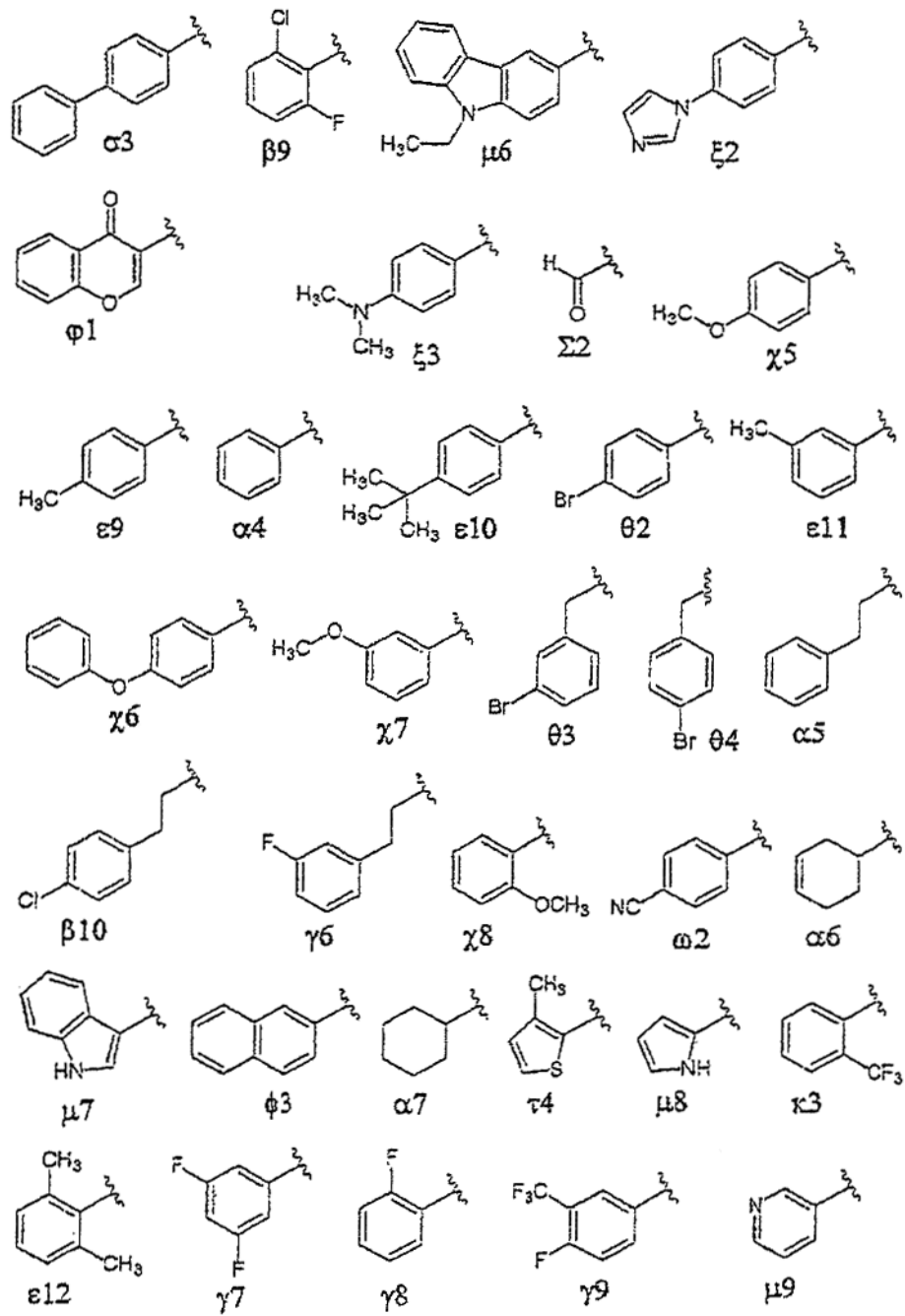
A continuación se incluyen ejemplos de números de los compuestos que demuestran la actividad.

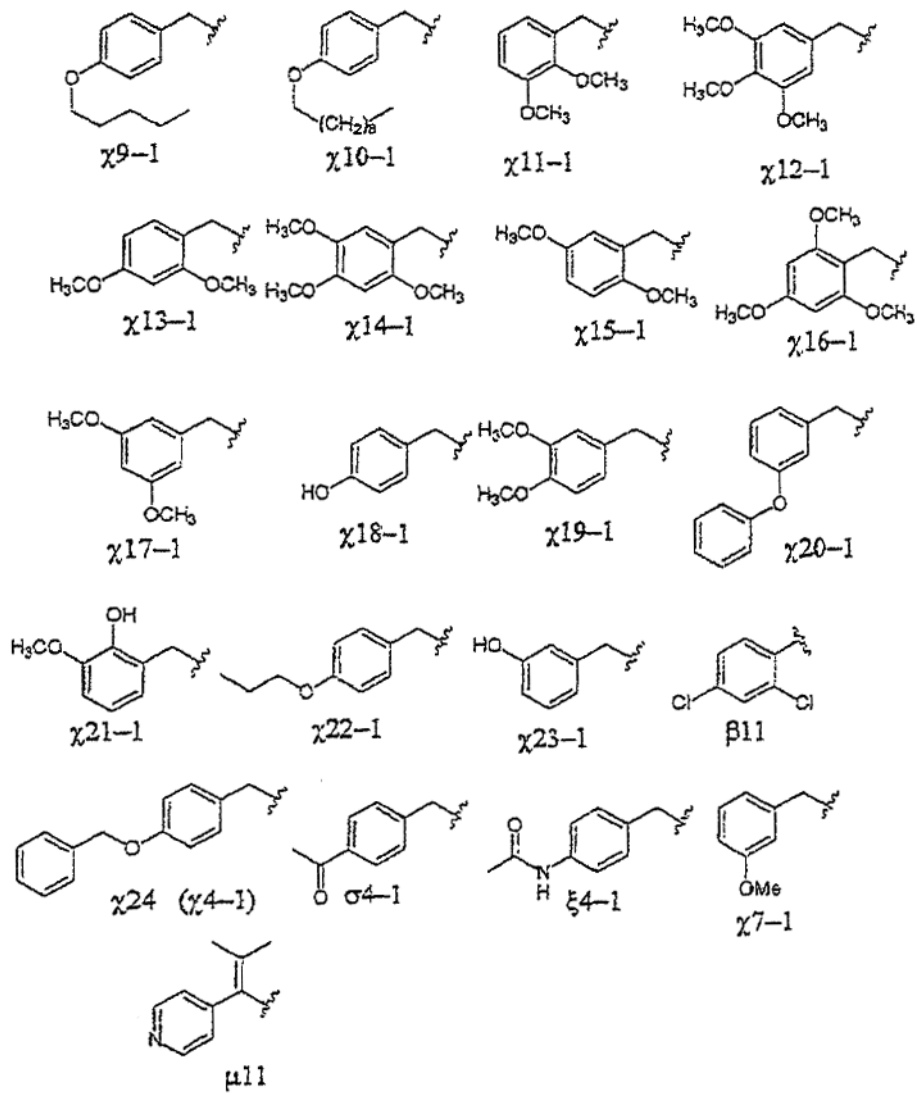
- 5 Inhibidores de EGF-R a 25 micromolar: 470, 471, 472, 478, 480, 604, 605, 611, 100, 198, 205, 207, 209, 212, 213, 214, 215, 216, 218, 211, 220, 221, 222, 223, 224, 225, 227, 233, 235, 238, 240, 241, 246, 248, 254, 273, 279, 291, 334, 345, 350, 386, 391, 392, 393:
- 10 Inhibidores de c-Kit a 25 micromolar: 470, 471, 472, 473, 474, 480, 482, 483, 484, 604, 605, 611, 912, 486, 488, 501, 504, 508, 528, 606, 607, 608, 609, 610, 654, 657, 658, 659, 660, 663, 664, 665, 666, 667, 668, 669, 670, 99, 100, 103, 104, 108, 109, 110, 122, 125, 127, 130, 131, 132, 133, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 143, 144, 145, 146, 148, 154, 155, 163, 168, 169, 170, 173, 174, 175, 177, 178, 180, 181, 183, 184, 186, 192, 193, 198, 204, 205, 207, 209, 212, 213, 214, 217, 218, 211, 220, 221, 222, 225, 227, 233, 235, 238, 240, 241, 246, 248, 254.: 228, 242, 244, 245,
- 15 247, 250, 252, 253, 260, 261, 262, 271, 264, 273, 279, 282, 286, 289, 291, 299, 309, 321, 322, 332, 333, 334, 345, 346, 362, 370, 377, 378, 379, 386, 398, 403, 404, 408, 427, 458, 459, 460, 462, 463, 464, 465, 466:
- Inhibidores de VEGF-R2 a 25 micromolar: 472, 478, 480, 482, 483, 484, 604, 605, 611, 912, 486, 505, 508, 528, 604, 605, 606, 608, 658, 659, 660, 667, 668, 669, 670, 100, 198, 205, 207, 209, 211, 212, 214, 215, 216, 218, 220,
- 20 221, 222, 223, 224, 225, 227, 233, 235, 238, 244, 246, 252, 254, 256, 271, 273, 279, 291, 345, 370, 371, 379, 403, 466:
- Inhibidores de ABL a 25 micromolar: 470, 478, 480, 604, 605, 611, 107, 127, 135, 152, 156, 157, 158, 159, 191, 207, 212, 214, 215, 220, 221, 223, 224, 225, 233, 246, 273, 279, 291, 299, 330, 334, 345, 397:
- 25 Inhibidores de MET a 25 micromolar: 470, 480, 604, 605, 207, 212, 214, 217, 220, 221, 223, 224, 225, 233, 238, 246, 279, 291:
- Inhibidores de PDGF-Ralpha a 25 micromolar: 470, 604, 605, 207, 212, 214, 215, 220, 221, 223, 224, 225, 233, 246,
- 30 202, 271, 321, 334, 370:
- Inhibidores de CDK2 a 25 micromolar: 470, 472, 478, 604, 605, 611, 32, 100, 205, 207, 209, 212, 213, 214, 215, 216, 218, 219, 220, 221, 222, 223, 224, 225, 233, 246, 273, 279, 291, 334, 345, 456:
- 35 Inhibidores de Tie2 a 25 micromolar: 470, 471, 472, 474, 478, 480, 604, 605, 611, 912, 508, 528, 534, 535, 604, 605, 606, 607, 608, 609, 610, 654, 657, 658, 659, 660, 667, 668, 669, 670, 71, 91, 92, 99, 100, 101, 103, 104, 106, 107, 108, 109, 113, 114, 127, 131, 135, 136, 138, 139, 143, 144, 145, 146, 151, 152, 153/154, 155, 160, 168, 177, 178, 183, 192, 198, 205, 207, 209, 211, 212, 217, 214, 215, 216, 218, 220, 221, 222, 223, 224, 225, 227, 231, 233, 235, 238, 240, 241, 244, 246, 248, 250, 252, 254, 256, 271, 273, 279, 291, 333, 334, 345, 376, 379, 446, 457, 459:
- 40 Inhibidores de PK-C a 25 micromolar: 470, 471, 472, 474, 478, 480, 604, 605, 611, 2, 205, 207, 209, 212, 213, 214, 215, 216, 218, 219, 220, 221, 222, 223, 224, 225, 233, 246, 299, 321, 333, 334, 345, 379:
- Inhibidores de FGF-R1 a 25 micromolar: 604, 605, 611, 100, 104, 198, 205, 207, 211, 212, 214, 215, 216, 217, 218,
- 45 220, 221, 222, 223, 224, 225, 227, 233, 238, 246, 248, 254, 273, 279, 291, 345:

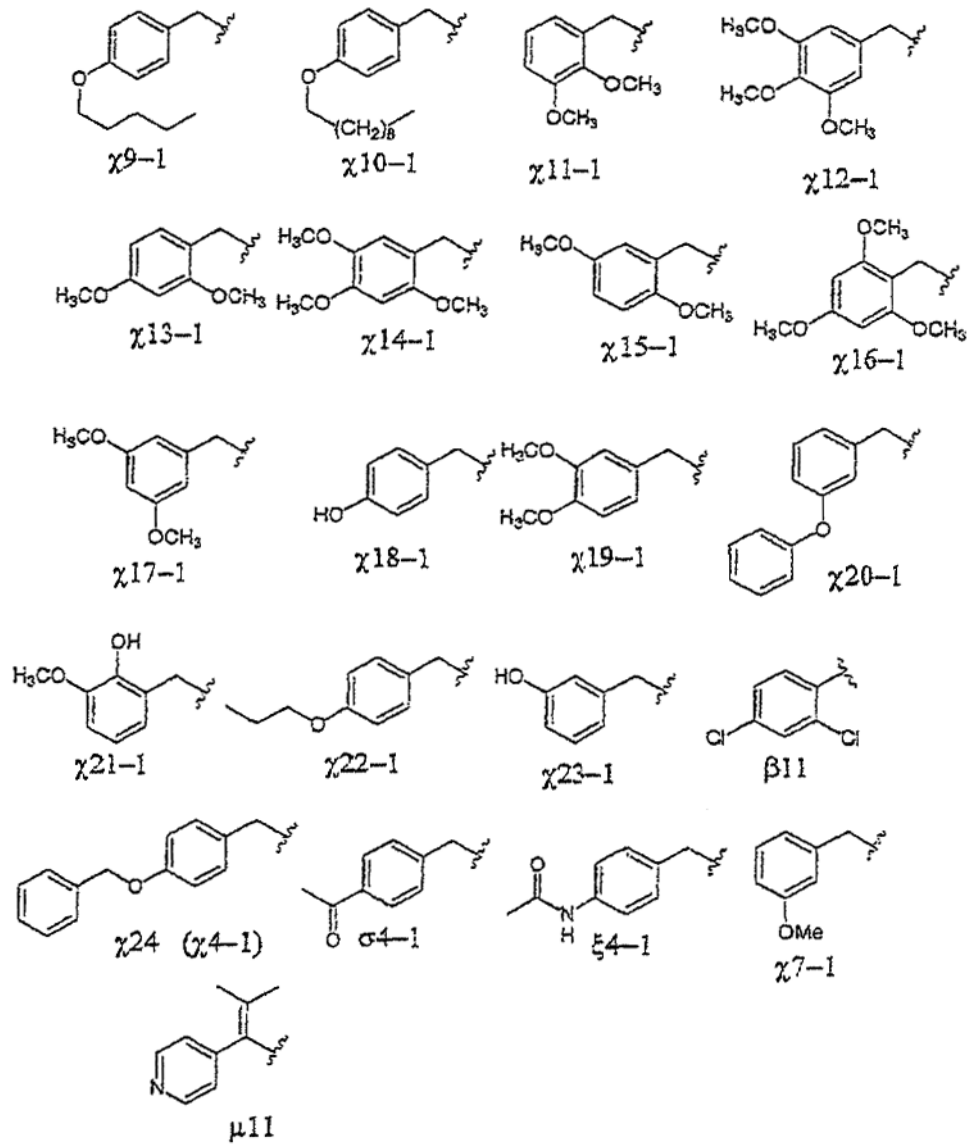
Tablas de sustituyentes:

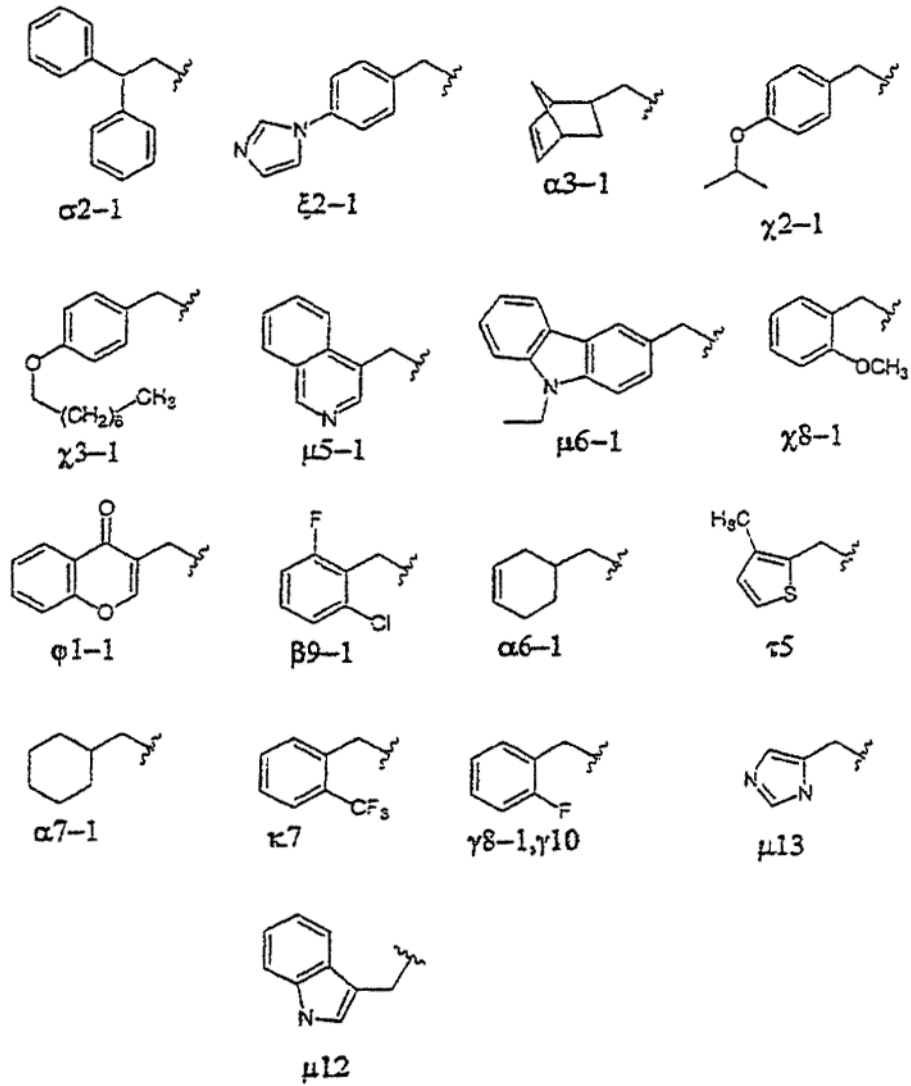












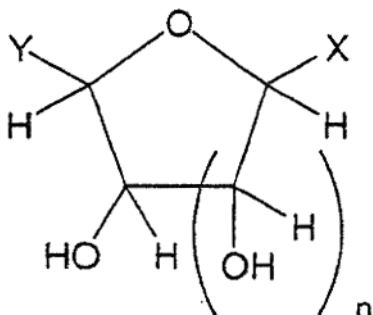
Durante toda la memoria descriptiva y las reivindicaciones, a menos que el contexto requiera lo contrario, se entenderá que el término «comprenden», o variaciones tales como «comprende» o «que comprende», se aplican a la inclusión del número entero o grupo de números enteros indicados, pero sin la exclusión de ningún otro número entero o grupo de números enteros.

Debe apreciarse que pueden realizarse diversos otros cambios y modificaciones a cualquier realización descrita.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula I que es un derivado de una forma de furanosa de un monosacárido de fórmula general I,

5



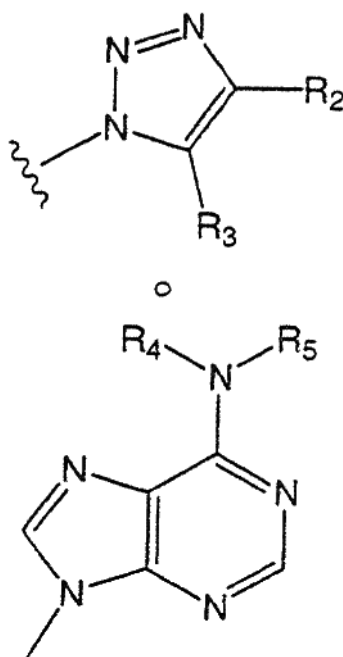
Fórmula I

10 en la que:

n es 1,

X se selecciona entre:

15



R₃ se selecciona entre el grupo compuesto por: alquilo C₁ a C₇, alqueno C₁ a C₇, alquino C₁ a C₇, heteroalquilo C₁ a C₇, arilo C₆ a C₁₄, heteroarilo C₃ a C₁₄, arilalquilo C₆ a C₁₄ y heteroarilalquilo C₃ a C₁₄,

20

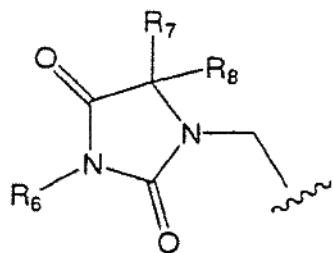
R₄ se selecciona entre el grupo compuesto por: alquilo C₁ a C₇, alqueno C₁ a C₇, alquino C₁ a C₇, heteroalquilo C₁ a C₇, arilo C₆ a C₁₄, heteroarilo C₃ a C₁₄, arilalquilo C₆ a C₁₄ y heteroarilalquilo C₃ a C₁₄,

R₅ se selecciona entre el grupo compuesto por: alquilo C₁ a C₇, alqueno C₁ a C₇, alquino C₁ a C₇, heteroalquilo C₁ a C₇, arilo C₆ a C₁₄, heteroarilo C₃ a C₁₄, arilalquilo C₆ a C₁₄ o heteroarilalquilo C₃ a C₁₄, acilo C₁ a C₇, arilacilo C₆ a C₁₄ y heteroarilacilo C₃ a C₁₄,

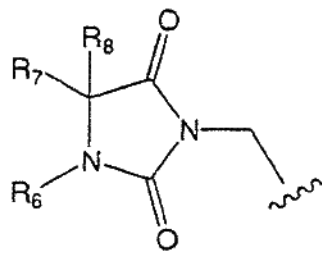
25

R₂ se selecciona entre -(C=O)-R₃, -(C=O)-OR₄, -(C=O)-NH-

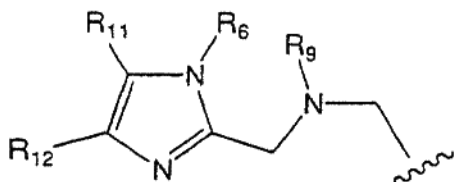
30 R₄, o R₂ y R₃ se combinan para formar una estructura de anillo; Y se selecciona entre el grupo compuesto por:



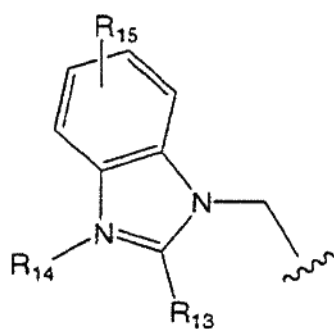
A



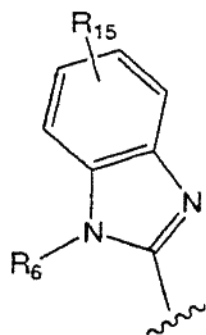
B



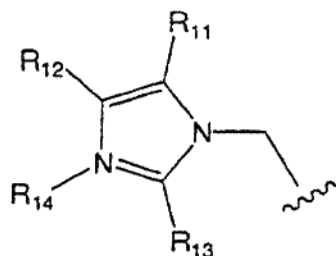
C



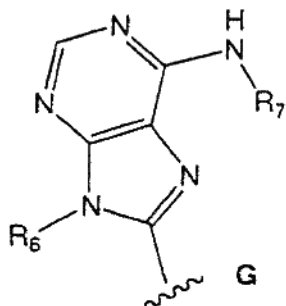
D



E



F



G

R₆ se selecciona entre el grupo compuesto por H, alquilo C₁ a C₇, alquenoilo C₁ a C₇, alquinilo C₁ a C₇, heteroalquilo C₁ a C₇, arilo C₆ a C₁₄, heteroarilo C₃ a C₁₄, arilalquilo C₆ a C₁₄ y heteroarilalquilo C₃ a C₁₄, con la condición de que

R₆, R₇ y R₈ no sean todos H,

R₉ se selecciona entre H, o -(CO)-R₆ o R₆ y uno de R₇ y R₈ se combinan para formar una estructura cíclica,

5 R₇, R₈, R₁₁, R₁₂, R₁₄, se seleccionan independientemente entre el grupo compuesto por: H, alquilo C₁ a C₇, alqueno C₁ a C₇, alquino C₁ a C₇, acilo C₁ a C₇, heteroalquilo C₁ a C₇, arilo C₆ a C₁₄, arilacilo C₆ a C₁₄, heteroarilo C₆ a C₁₄, heteroarilacilo C₆ a C₁₄, arilalquilo C₆ a C₁₄ o heteroarilalquilo C₆ a C₁₄ o R₇ y R₈ se combinan para formar una estructura cíclica, o R₁₁ y R₁₂ se combinan para formar una estructura cíclica, o R₄ y R₅ se combinan para formar una estructura cíclica,

10

R₁₃ se selecciona entre el grupo compuesto por:

fenilo no sustituido, bencilo no sustituido, fenilo sustituido, bencilo sustituido, H, alquilo C₁ a C₇, alqueno C₁ a C₇, alquino C₁ a C₇, acilo C₁ a C₇, heteroalquilo C₁ a C₇, arilo C₆ a C₁₄, arilacilo C₆ a C₁₄, heteroarilo C₆ a C₁₄,

15 heteroarilacilo C₆ a C₁₄, arilalquilo C₆ a C₁₄ o heteroarilalquilo C₆ a C₁₄, -S-R₆ o -O-R₆, R₁₅ no está presente o es al menos un sustituyente en el anillo aromático que se selecciona independientemente entre el grupo compuesto por: OH, NO, NO₂, NH₂, N₃, halógeno, CF₃, CHF₂, CH₂F, nitrilo, alcoxi, ariloxi, amidina, guanidinio, ácido carboxílico, éster de ácido carboxílico, amida de ácido carboxílico, arilo, cicloalquilo, heteroalquilo, heteroarilo, aminoalquilo, aminodialquilo, aminotrialquilo, aminoacilo, carbonilo, imina sustituida o no sustituida, sulfato, sulfonamida, fosfato,

20 fosforamida, hidrazida, hidroxamato, ácido hidroxámico, heteroariloxi, alquilo, aminoarilo, aminoheteroarilo, tialquilo, tioarilo o tiheteroarilo,

y en la que los grupos R₂, R₃, R₄ y R₅ están opcionalmente sustituidos, son cíclicos o acíclicos, ramificados y/o lineales, y en la que opcionalmente al menos uno de R₂ a R₁₄ está sustituido con un sustituyente seleccionado entre

25 el grupo compuesto por OH, NO, NO₂, NH₂, N₃, halógeno, CF₃, CHF₂, CH₂F, nitrilo, alcoxi, ariloxi, amidina, guanidinio, ácido carboxílico, éster de ácido carboxílico, amida de ácido carboxílico, arilo, cicloalquilo, heteroalquilo, heteroarilo, aminoalquilo, aminodialquilo, aminotrialquilo, aminoacilo, carbonilo, imina sustituida o no sustituida, sulfato, sulfonamida, fosfato, fosforamida, hidrazida, hidroxamato, ácido hidroxámico, heteroariloxi, aminoalquilo, alquilo, aminoheteroarilo, tialquilo, tioarilo o tiheteroarilo, que opcionalmente pueden estar sustituidos

30 adicionalmente.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R₇ y R₈ se combinan para formar una estructura cíclica,

35 o

en la que R₆ y uno de R₇ o R₈ se combinan para formar una estructura cíclica.

3. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en el que R₁₁ y R₁₂ se combinan para formar una estructura cíclica.

40

4. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que los grupos R₂, R₃, R₄ y R₅ están opcionalmente sustituidos, son cíclicos o acíclicos, ramificados y/o lineales.

45 5. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que R₂ y R₃ se combinan para formar una estructura de anillo.

6. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que los grupos R₄ y R₅ se combinan para formar una estructura de anillo.

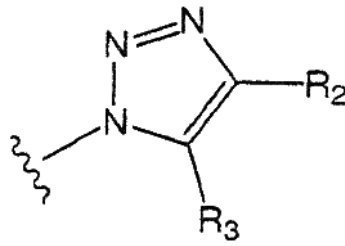
50

7. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que al menos uno de R₂ a R₁₄ está sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo compuesto por OH, NO, NO₂, NH₂, N₃, halógeno, CF₃, CHF₂, CH₂F, nitrilo, alcoxi, ariloxi, amidina, guanidinio, ácido carboxílico, éster de ácido carboxílico, amida de ácido carboxílico, arilo, cicloalquilo, heteroalquilo, heteroarilo, aminoalquilo, aminodialquilo, aminotrialquilo,

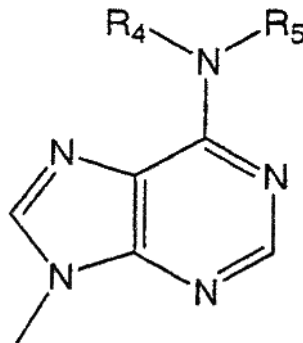
55 aminoacilo, carbonilo, imina sustituida o no sustituida, sulfato, sulfonamida, fosfato, fosforamida, hidrazida, hidroxamato, ácido hidroxámico, heteroariloxi, aminoalquilo, alquilo, aminoheteroarilo, tialquilo, tioarilo o tiheteroarilo, que opcionalmente pueden estar sustituidos adicionalmente.

8. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que el grupo X es

60

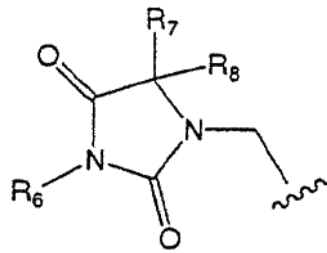


9. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que el grupo X es



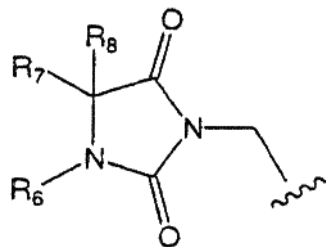
5

10. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que Y es



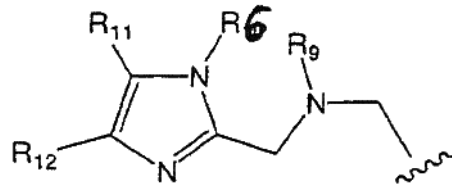
A

10
o



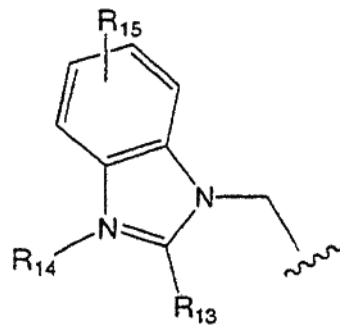
B

15 o



C

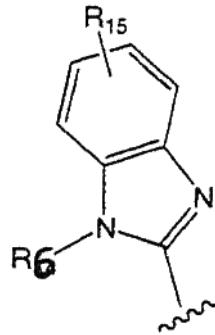
o



D

5

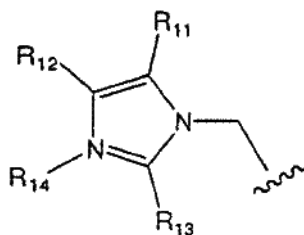
o



E

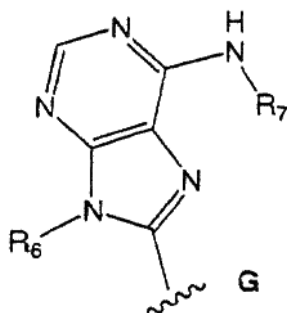
10

o



F

o



G

5

11. Una composición farmacéutica que comprende

una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, junto con un vehículo farmacéutico.

12. Un procedimiento para inhibir o modificar la actividad de las proteína cinasas, que consiste en poner en contacto una proteína cinasa con un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en donde el citado procedimiento no es un procedimiento para el tratamiento del cuerpo humano o animal mediante cirugía o terapia.

13. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 12,

en el que la proteína cinasa es una serina o treonina cinasa,

o

en el que la proteína cinasa es una tirosina cinasa,

25

o

en el que la proteína cinasa es una o más de las isoformas de la proteína cinasa C.

30 14. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 12,

en el que la proteína cinasa puede comprender Tie-2, también conocida como TEK, HPK-6, TIE-2 VMCM o VMCM1,

o

35

en el que la proteína cinasa puede comprender c-Kit, también conocida como SCFR, CD117 o PBT,

o

40 en el que la proteína cinasa puede comprender VEGF-R₂/KDR también conocida como VEGFR₂, VEGFR-2, VEGFR,

Hs.KDR, Hs.12337, FLK1 o FLK-1,

o

5 en el que la proteína cinasa puede comprender EGF-R, también conocida como ERBB1, ERBB o EGFRVIII,

o

10 en el que la proteína cinasa puede comprender Abl, también conocida como c-abl, c-ABL, JTK7, p150 o ABL1,

o

en el que la proteína cinasa puede comprender MET, también conocida como HGFR, C-MET o RCCP2,

15 o

en el que la proteína cinasa puede comprender CDK2, también conocida como p34CDK2, p33CDK2 o p33CDK2,

o

20

en el que la proteína cinasa puede comprender PDGF, también conocida como PDGFR₁, PDGFR, PDGF-R-beta, JTK12, CD140B o PDGFRB,

o

25

en el que la proteína cinasa es FGFR-1, también conocida como N-SAM, LOC₅1033, FLT2, FLJ14326, CEK, C-FGR, BFGFR, H5, H4, H3, H2 o FLG,

o

30

en el que la proteína cinasa puede comprender P38 MAP cinasa, también conocida como p38alpha p38ALPHA, SAPK2a, SAPK2A, PRKM15, PRKM14, Mxi2, MXI2, Exip, EXIP, CSPB1, CSBP2, CSBP1, p38, RK, P38 o MAPK14.