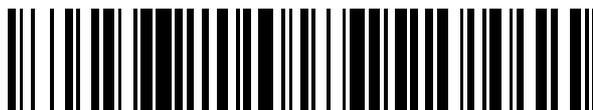


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 587 390**

51 Int. Cl.:

A01N 31/14 (2006.01)

A61K 31/02 (2006.01)

C07D 313/00 (2006.01)

C07D 405/12 (2006.01)

C07D 405/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **15.01.2009 PCT/US2009/031149**

87 Fecha y número de publicación internacional: **23.07.2009 WO09091921**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.01.2009 E 09702521 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.06.2016 EP 2242359**

54 Título: **Síntesis de lactonas del ácido resorcílico útiles como agentes terapéuticos**

30 Prioridad:

15.01.2008 US 11163 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
24.10.2016

73 Titular/es:

UNIVERSITE DE STRASBOURG (25.0%)
4 rue Blaise Pascal
67070 Strasbourg Cedex, FR;
WINSSINGER, NICOLAS (25.0%);
BARLUENGA, SOFIA (25.0%) y
KARPLUS, MARTIN (25.0%)

72 Inventor/es:

WINSSINGER, NICOLAS;
BARLUENGA, SOFIA y
KARPLUS, MARTIN

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 587 390 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

Síntesis de lactonas del ácido resorcílico útiles como agentes terapéuticos

5 **Campo de la invención**

La presente invención se dirige a nuevos derivados, análogos y productos intermedios de los productos naturales radicicol y pochoninas, y a sus síntesis. La presente invención se dirige además al empleo de estos compuestos como inhibidores de quinasas y de la familia de enzimas conocida como proteína de choque térmico 90 (PCT90).

10

Antecedentes de la invención

A mediados de los años 1950, se descubrió que la fosforilación puede alterar de forma reversible la función de las enzimas por medio de las proteínas quinasas que catalizan la fosforilación, o por medio de las proteínas fosfatasa que se implican en la etapa de desfosforilación. Estas reacciones desempeñan un papel esencial en la regulación de numerosos procesos celulares, en especial las vías de transducción de señales. A finales de la década de 1970, se descubrió que el factor de transformación del virus del sarcoma de Rous (v-Src) es una proteína quinasa, y también se halló que los ésteres de forbol que favorecen el tumor son potentes activadores de la proteína quinasa C, revelando la primera conexión conocida entre la enfermedad y la fosforilación anormal de la proteína. Desde entonces se ha descubierto que los defectos mecanísticos de transducción causan numerosos procesos oncogénicos y poseen un papel en la diabetes, trastornos inflamatorios, y enfermedades cardiovasculares. (T. Hunter, *Cell*, 100: 113-127 (2000); P. Cohen, *Nat Rev. Drug Discov.*, 1:309 (2002)). Por consiguiente, los inhibidores selectivos de quinasa y fosfatasa se han convertido en importantes dianas de fármacos, y la inhibición de la actividad de fosforilación de la quinasa es una de las estrategias más prometedoras para la quimioterapia.

15

20

25

Las lactonas macrocíclicas del ácido resorcílico, tales como radicicol y las pochoninas relacionadas, son un grupo estructuralmente relacionado de metabolitos secundarios aislados de los cultivos del género *Pochonia clavicipitaceous hyphomycete*, tales como la cepa P0297 *Pochonia chlamydosporia* var. *catenulata*. Véase, p. ej., V. Hellwig *et al.*, *J. Natural Prod.*, 66(6):829-837 (2003). Estos compuestos y sus análogos o derivados de los compuestos se han evaluado como inhibidores de quinasa o inhibidores de PCT90. Los derivados de halohidrina y oxima de radicicol se prepararon y se evaluaron para su actividad inhibidora, antiproliferativa y antitumoral *in vitro* de la tirosina quinasa v-src, (T. Agatsuma *et al.*, *Bioorg. & Med. Chem.*, 10(11):3445-3454 (2002).

30

35

40

45

Al igual que las quinasas, las proteínas de choque térmico (PCT) interactúan con ATP y son dianas importantes para el control de la enfermedad, no obstante, poseen un efecto mecanístico diferente. Inmediatamente después de la exposición a un estrés, tal como calor, hipoxia o acidosis, las células, en la mayoría de los tejidos, incrementan rápidamente la velocidad de producción de las PCT. Actualmente se considera que las PCT térmicas son chaperonas moleculares, es decir, previenen asociaciones inapropiadas y ayudan en el correcto plegado de otras proteínas celulares denominadas colectivamente clientes y sustratos. Las PCT también se encuentran junto con tumores y otras afecciones patofisiológicas. De hecho, las proteínas chaperonas facilitan la supervivencia de las células tumorales en ambientes estresantes facilitando la tolerancia de alteraciones en la célula. Las PCT son ubicuas, muy conservadas entre las especies, y por lo general clasificadas por su peso molecular con respecto a las siguientes familias principales: PCT100, PCT90, PCT70, PCT60 y PCT pequeñas. Estas familias presentan diferencias estructurales y funcionales, aunque trabajan conjuntamente en diferentes etapas de plegado de proteínas. PCT90 ha sido objeto de especial atención debido a su asociación con numerosos tipos de moléculas de señalización, tales como v-Src y Raf que desempeñan un papel crítico en la transformación maligna y el desarrollo metastásico. Por consiguiente, se desean inhibidores de PCT90 para el diseño de quimioterapias, y asimismo para esclarecer la interacción en redes de señalización complejas.

50

55

60

65

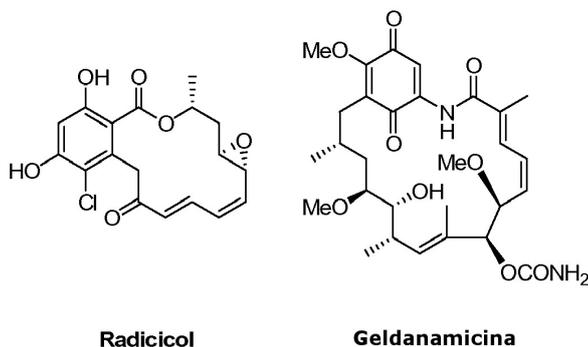
Las proteínas de choque térmico 90 (PCT90) son proteínas chaperonas ubicuas que mantienen la conformación propia de muchas proteínas "cliente" (véase, Kamal *et al. Trends Mol Med.* 2004, 10, 283-290; Dymock *et al. Expert Opin. Ther. Patents* 2004, 14, 837-847; Isaacs *et al. Cancer Cell*, 2003, 3, 213; Maloney *et al. Expert Opin. Biol. Ther.* 2002, 2, 3-24 y Richter *et al. J. Cell. Physiol.* 2001, 188, 281-290), y se implican en el plegado, activación y ensamblaje de un amplio intervalo de proteínas, incluyendo las proteínas clave implicadas en la transducción de señales, control del ciclo celular y regulación transcripcional. Los investigadores han descrito que las proteínas chaperonas PCT90 se asocian con importantes proteínas de señalización, tales como receptores de hormonas esteroideas y proteínas quinasas, incluyendo, p. ej., Raf-1, RFCE, quinasas de la familia v-Src, Cdk4, y ErbB-2 (Buchner, *TIBS*, 1999, 24, 136-141; Stepanova *et al., Genes Dev.* 1996, 10, 1491-502; Dai *et al., J. Biol. Chem.* 1996, 271, 22030-4). Los estudios indican además que ciertas cochaperonas, p. ej., PCT70, p60/Hop/Sti1, Hip, Bag1 PCT40/Hdj2/Hsj1, inmunofilinas, p23 y p50, pueden ayudar a la PCT90 en su función (véase, por ejemplo Caplan, *Trends in Cell Biol.*, 1999, 9, 262-268). La inhibición de PCT90 hace que estas proteínas cliente adopten conformaciones anormales, y estas proteínas plegadas anormalmente se eliminan rápidamente por la célula a través de la ubiquitinación y la degradación del proteasoma. Curiosamente, el listado de las proteínas cliente PCT90 incluye una serie de oncogenes muy conocidos. Cuatro de ellos son dianas cancerosas clínicamente validadas: HER-2/neu (Herceptin® (trastuzumab)), Bcr-Abl (Gleevec® (mesilato de imatinib)), el receptor de estrógenos (tamoxifeno), y el receptor de andrógenos (Casodex® (bicalutamida)), mientras que los otros desempeñan un papel

crítico en el desarrollo del cáncer. Algunas de las PCT90 cliente más sensibles se implican en la señalización del crecimiento (Raf-1, Akt, cdk4, Src, Bcr-Abl, etc.). Por el contrario, algunos genes supresores tumorales, en su caso, parecen ser clientes de PCT90 (para los listados de proteínas cliente véase, Pratt *et al. Exp. Biol. Med.* 2003, 228, 111-133; Workman *et al. Cancer Lett.* 2004, 206, 149-157 y Zhang *et al. J. Mol. Med.* 2004, 82, 488-499), y en consecuencia, la inhibición de PCT90 presenta un efecto general antiproliferativo. Además, algunas proteínas cliente se implican en otros procesos fundamentales de tumorigénesis, es decir, evasión de la apoptosis (p. ej., Apaf-1, RIP, Akt), inmortalidad (p. ej., hTert), angiogénesis (p. ej., RfCEV, Flt-3, FAK, HIF-1), y metástasis (c-Met).

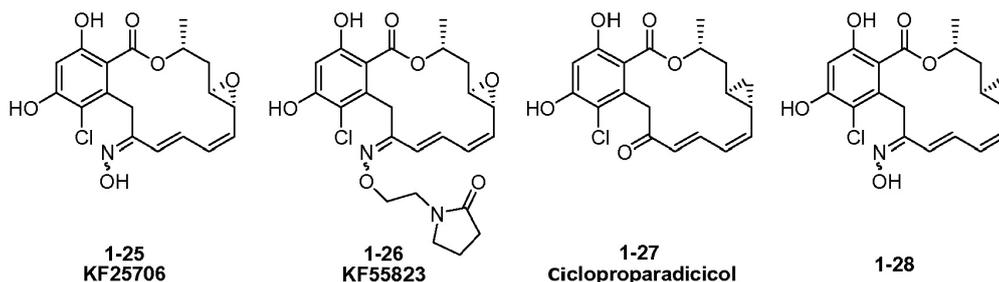
Las numerosas proteínas cliente de PCT90 desempeñan un papel crucial en el control del crecimiento, supervivencia celular y procesos de desarrollo, y estos clientes se conocen por incluir receptores tirosina quinasas, serina/treonina quinasas, receptores de hormonas esteroideas, factores de transcripción y telomerasa.

Además de la actividad anticancerosa y antitumorigénica, los inhibidores de PCT90 se han implicado asimismo en muy diversas utilidades, incluyendo el empleo como agentes antiinflamatorios, agentes de enfermedad antiinfecciosos, agentes para el tratamiento de la autoinmunidad, agentes para el tratamiento de la isquemia y agentes útiles en el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas y en el favorecimiento de la regeneración nerviosa (véase, M. Waza *et al. Nature Med.* 11:1088 (2005); Rosen *et al.*, documentos WO 02/09696; PCT/US01/23640; Degranco *et al.*, documentos WO 99/51223; PCT/US99/07242; Gold, patente de Estados Unidos n.º 6.210.974 B1). Existen informes en la bibliografía que pueden tratar trastornos fibrogenéticos, incluyendo, entre otros, esclerodermia, polimiositis, lupus sistémico, artritis reumatoide, cirrosis hepática, formación de queloides, nefritis intersticial, y fibrosis pulmonar. (Strehlow, documentos WO 02/02123; PCT/US01/20578).

Se ha hallado que algunas lactonas del ácido resorcílico inhiben PCT90, por consiguiente, se mostró que los productos naturales radicicol y geldanamicina (P. Delmotte y J. Delmotte-Plaquee, *Nature* (Londres), 171:344 (1953); y C. DeBoer *et al.*, *J Antibiot* (Tokio), 23:442 (1970), respectivamente) suprimen el fenotipo transformado de la célula que expresa Src activado (H. J. Kwon *et al.*, *Cancer Research*, 52:6926 (1992); Y. Uehara *et al.*, *Virology*, 164:294 (1988)). Se han descrito que compuestos relacionados, tales como herbimicina, poseen efectos similares (S. Omura *et al.*, *J Antibiot* (Tokio), 32:255 (1979).

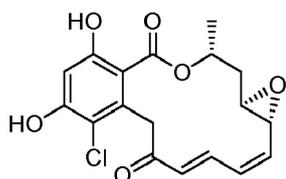


Otras lactonas del ácido resorcílico (LAR) estudiadas a este respecto, incluyen 17-alilamino-17-demetoxigeldanamicina (17AAG) (D. B. Solit *et al.*, *Clin. Cancer Res.*, 8:986 (2002); L. R. Kelland *et al.*, *J. Natl. Cancer Inst.*, 91:1940 (1999)); 17DMAG (J. L. Eiseman *et al.*, *Cancer Chemother. Pharmacol.*, 55:21-32 (2005)); IPI-504 (J. Ge *et al.*, *J. Med. Chem.*, 49:4606 (2006)); derivados de oxima, tales como KF25706 (S. Soga, *et al.*, *Cancer Res.*, 59:2931 (1999)) y KF55823 (S. Soga *et al.*, *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, 48:435 (2001)); y Danishefsky *et al.*'s cycloproparadicicol (A. Rivkin *et al.*, *ibid.*, 44:2838 (2005)). Las variantes estructuralmente relacionadas incluyen inhibidores quiméricos con carboxiresorcinol de radicicol y benzoquinona de geldanamicina (R. C. Clevenger y B. S. Blagg, *Org. Lett.*, 6:4459 (2004); G. Shen y B. S. Blagg, *ibid* 7:2157 (2004); G. Shen *et al.*, *J. Org. Chem.*, 71:7618 (2006)).

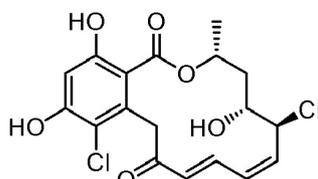


Inhibidores de PCT90 basados en radicicol

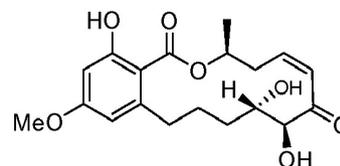
Un interés considerable por las aplicaciones medicinales de radicicol ha seguido a los hallazgos iniciales. (Véase, la patente de Estados Unidos n.º 6.946.456; y las publicaciones de las solicitudes de las patentes de Estados Unidos n.º 2003-0211469, 2004-0102458, 2005-0074457, 2005-0261263, 2005-0267087, 2006-0073151, 2006-0251574, 2006-0269618, 2007-0004674 y 2007-0010432).



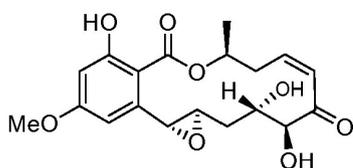
radicicol
Inhibidor PCT90 (20 nM)
estructura cocrystalina



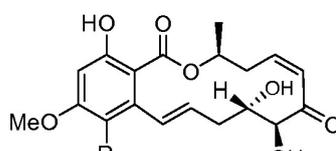
pochonina C
Inhibidor de la
helicasa primasa



LL-783,277
Inhibidor MEK (4 nM)

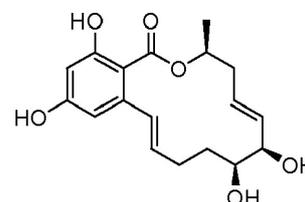


hipotemicina
Inhibe la función Ras
(ensayo celular)



LL-Z1640-2: R = H;
Inhibidor TAK-1 (8,1 nM)

F87-2509.04: R = OMe;
Favorece la degradación de los
genes que contienen ERA
(ensayo celular)



aigialomicina D
CDK1/ciclina B (5,7 mM)
CDK5/p25 (5,8 mM)

10 Sorprendentemente, algunos macrólidos resorcílicos que son próximos a los análogos de radicicol se conocen por
inhibir quinasas pero no PCT90. De hecho, se halló que LL-Z1640-2 era un inhibidor potente y selectivo de la
15 quinasa TAK1 para la cual no se activaron radicicol y otros resorcílicos. (J. Ninomiya-Tsuji *et al.*, *J. Biol. Chem.*,
278:18485 (2003); P. Rawlins *et al.*, *Int. J. Immunopharma.*, 21:799 (1999); K. Takehana *et al.*, *Biochem. Biophys.*
20 *Res. Comm.*, 257:19 (1999); A. Zhao *et al.*, *J. Antibiotics*, 52:1086 (1999)). LL-783,277 estrechamente relacionado,
en el que se ha reducido una de las olefinas, es un potente inhibidor de MEK quinasa. (A. Zhao *et al.*, *J. Antibiotics*
52:1086 (1999)). Se halló que el compuesto F87-2509.04 induce la degradación del ARNm que contiene elementos
ricos en AU (ERA) (T. Kastelic *et al.*, *Cytokine*, 8:751 (1996)) y se halló que la hipotemicina inhibe la señalización
celular mediada por Ras. (H. Tanaka *et al.*, *Jap. J. Cancer Res.*, 90:1139 (1999)). Se ha demostrado que
20 aigialomicina D es un inhibidor CDK. (S. Barluenga *et al.*, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 46(24):3951 (2006)).

Otros análogos próximos a radicicol inhiben PCT90. La pochonina D es un potente inhibidor de PCT90. (E. Moulin *et al.*,
25 *J. Am. Chem. Soc.*, 127(19):6999 (2005)). Se ha descrito que la pochonina A es un inhibidor de 90 nM de
PCT90. Se halló que la pochonina C era un inhibidor de helicasa-primasa de herpes, que es una ATPasa en lugar de
una quinasa. (V. Hellwig *et al.*, *J. Nat. Prod.*, 66:829 (2003)). Aunque radicicol y pochonina C son estructuralmente
muy similares, estos presentan conformaciones muy diferentes en solución, y diferentes actividades biológicas. (S.
Barluenga *et al.*, *Chem. Eur. J.*, 11:4935 (2005) Por consiguiente, parece que la "flacidez" del macrocíclico puede
desempeñar un papel esencial en las diferencias inhibitoras entre los macrólidos del ácido resorcílico, y en cualquier
30 caso dificultará predecir esos efectos por métodos teóricos.

Algunos macrólidos del ácido resorcílico se habían conocido como inhibidores de la quinasa o fosfatasa (patentes de
Estados Unidos n.º 5.674.892; 5.728.726; 5.731.343; y 5.795.910), o por inhibir otras enzimas (la patente de Estados
Unidos n.º 5.710.174 inhibe la catálisis FXIIIa de la reticulación de fibrina). Igualmente se emplearon macrólidos del
ácido resorcílico para otras indicaciones médicas (patentes de Estados Unidos n.º 3.453.367; 3.965.275; 4.035.504.
35 4.670.249; 4.778.821; 4.902.711; 6.635.671).

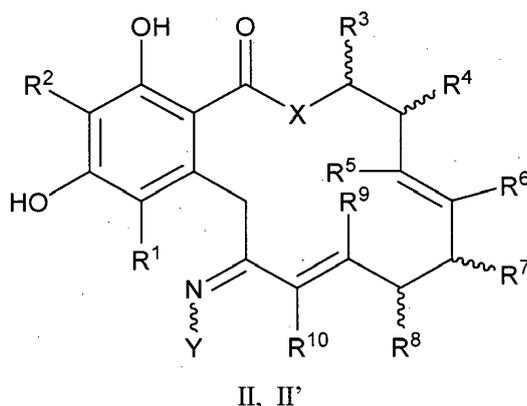
Radicicol y las pochoninas son productos naturales; productos intermedios para la síntesis de algunos de sus
análogos, pueden obtenerse por fermentación, no obstante dependen únicamente de aquellos productos naturales o
sus derivados de fermentación limitan gravemente el intervalo de compuestos. Por consiguiente, se han sintetizado
40 una serie de innovadores macrólidos del ácido resorcílico. Muchos de estos son compuestos de zearalano y
relacionados, en los que el anillo macrocíclico no contiene un doble enlace de carbono-carbono alguno distinto a los

- carbonos del anillo de fenilo. (números de serie de las patentes de Estados Unidos 3.373.038; 3.586.701; 3.621.036; 3.631.179; 3.687.982; 3.704.249; 3.751.431; 3.764.614; 3.810.918; 3.836.544; 3.852.307; 3.860.616; 3.901.921; 3.901.922; 3.903.115; 3.957.825; 4.042.602; 4.751.239; 4.849.447; y 2005-0256183). Las síntesis también se han descrito para los macrólidos del ácido resorcílico caracterizados por un doble enlace entre carbonos en el anillo fuera del anillo de fenilo. (Números de serie de las patentes de Estados Unidos 3.196.019; 3.551.454; 3.758.511; 3.887.583; 3.925.423; 3.954.805; y 4.088.658). La mayoría de ellos son macrociclos de 14 miembros aunque la síntesis también ha descrito análogos de macrociclos de 12 miembros. (Números de serie de las patentes de Estados Unidos 5.710.174; 6.617.348; 2004-0063778 y la publicación PCT n.º WO 02/48135).
- 10 Asimismo se han descrito síntesis para los compuestos relacionados con radicicol con dos dobles enlaces no aromáticos y, o bien un haluro o un grupo 1,2-oxo (es decir, un epóxido) en el anillo macrocíclico. (Números de serie de las patentes de Estados Unidos 4.228.079; 5.597.846; 5.650.430; 5.977.165; 7.115.651; y los documentos de las patentes de Japón n.º JP 6-279279A, JP 6-298764A, JP 9-202781A, JP 10-265381A2; y JP 2000-236984). Las síntesis de oximas de los compuestos relacionados con radicicol se divulgan en los números de serie de las
- 15 patentes de Estados Unidos 5.977.165; 6.239.168; 6.316.491; 6.635.662; 2001-0027208; 2004-0053990; documento de la patente de Japón n.º JP 2003-113183A2; y la publicación PCT n.º WO 99/55689. Se divulgan las síntesis de análogos de ciclopropa de radicicol en la patente de Estados Unidos n.º 7.115.651 y la publicación PCT n.º WO 05/061481. Las síntesis de otros análogos de macrólidos del ácido resorcílico se divulgan en la publicación de la patente de Estados Unidos n.º 2006-0247448 y en la publicación PCT n.º WO 02/48135. Radicicol así como
- 20 pochoninas A y C también se han sintetizado. (S. Barluenga *et al.*, *Angew. Chemie*, 43(26):3467-3470 (2004); S. Barluenga *et al.*, *Chemistry - A European Journal*, 11(17):4935-4952 (19 de agosto de 2005); E. Moulin *et al.*, *Organic Letters*, 7(25):5637-5639 (8 de diciembre de 2005).
- 25 La patente de Estados Unidos n.º 7.115.651 de Danishefsky *et al.* describe derivados de radicicol, incluyendo análogos de ciclopropilo, y el empleo de estos compuestos como agentes terapéuticos.
- La publicación internacional n.º WO 2008/021213 de Winssinger *et al.* describe determinados análogos y derivados de radicicol y pochoninas útiles como inhibidores de PCT90, incluyendo composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos y métodos para el tratamiento de diversas enfermedades mediadas por PCT90.
- 30 La publicación internacional n.º WO 2008/150302 de Nexgenix Pharmaceuticals describe los usos y métodos para el tratamiento de la neurofibromatosis con análogos y derivados de radicicol y pochoninas.
- Moulin *et al.*, *J Am Chem Soc*, 127, 2005, págs. 6999-7004 se dirigen al diseño, síntesis y evaluación biológica de los inhibidores de PCT90 basados en el análisis conformacional de radicicol y sus análogos.
- 35 El documento EP 1 813 270 A1/WO2006/051808 de Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd. se dirige a inhibidores de la familia de la proteína PCT90, en particular un derivado del ácido benzoico o profármaco del mismo o su sal como principio activo.
- 40 Barluenga *et al.*, *Angew Chem Int Ed*, 47(23), 26 de mayo de 2008, págs. 4432-4435 divulgan la síntesis divergente de una biblioteca de pochoninas orientada selectivamente a PCT90 y la eficacia *in vivo* de un inhibidor identificado.
- El documento US 7.115.651 B2 del Instituto Sloan-Kettering para la Investigación del Cáncer divulga compuestos macrocíclicos, entre otros, útiles en el tratamiento del cáncer.
- 45 A pesar de los avances descritos previamente, los biólogos químicos continúan sufriendo una capacidad limitada para destruir la actividad quinasa específica con el fin de deconvolutar el papel de quinasas específicas en las redes de señalización complejas. Es prometedor para resolver este problema que las moléculas pequeñas puedan permear las células. Resulta cada vez más evidente que la función biológica de las quinasas se regula a menudo por su conformación, que a su vez se dicta por su nivel de fosforilación y por asociaciones intra e intermoleculares. Los inhibidores de moléculas pequeñas también tienen el potencial de discriminar entre diferentes conformaciones de una quinasa dada, en consecuencia las moléculas pequeñas ofrecen un medio para analizar minuciosamente las respectivas funciones de esta conformación. Desafortunadamente, ha de entenderse que la cartera de inhibidores de quinasa conocidos aún no puede soportar el intervalo completo del trabajo a realizar en el análisis de las
- 50 funciones de los distintos miembros de la kinoma. Esto no es una actividad meramente académica, puesto que la racionalidad del diseño del fármaco seguirá sufriendo hasta entender los mecanismos de la quinasa y su selectividad.
- 55 Por consiguiente, existe una necesidad continua de inhibidores de la quinasa y los inhibidores de PCT90 que han mejorado la potencia y selectividad. Además, el diseño y la síntesis de dichos inhibidores y de las bibliotecas diana de los inhibidores sigue siendo un reto, en consecuencia, existe una necesidad continua en mejorar los métodos sintéticos.
- 60

Sumario de la invención

Se proporcionan análogos innovadores de los macrólidos de pochonina de fórmulas II y II', tautómeros de los mismos, sales, solvatos farmacéuticamente aceptables, o ésteres de los mismos, y composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos para su uso en el tratamiento de trastornos mediados por quinasa o mediados por PCT90. Asimismo se presentan métodos para el tratamiento de trastornos mediados por quinasa o mediados por PCT90 que utilizan los compuestos. En otra realización, la invención proporciona el uso de los compuestos de fórmulas II y II', en el tratamiento de un trastorno mediado por quinasa o mediado por PCT90 o en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno mediado por quinasa o mediado por PCT90 en un paciente. Los compuestos de la invención son activos como inhibidores de la quinasa e inhibidores de PCT90. Además, se proporcionan procesos mejorados para la preparación de los compuestos.

En una realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula II o II', o un tautómero del mismo, o una sal, solvato o éster farmacéuticamente aceptable del mismo:



en la que:

X es O, S o NR;

Y es -OR, -O-(CH₂)_mCOOR, -O-(CH₂)_mCON(R)₂, -N(R)₂, -N(R)SOR o -N(R)SO₂R, en la que los grupos unidos al átomo de nitrógeno pueden estar en una configuración Z o E;

R¹ y R² son independientemente hidrógeno o halógeno;

R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹ y R¹⁰ son independientemente hidrógeno, halógeno, azido, nitro, ciano, alifático,

alquilarilo, aralquilo, arilo, heteroalquilo, alquilheteroarilo, heterociclilo, heteroarilo, OR, N(R)₂, SR,

-O(CH₂)_mN(R)C(O)(CH₂)_pR, -O(CH₂)_mOC(O)(CH₂)_pR, -O(CH₂)_mC(O)(CH₂)_pN(R)₂, -O(CH₂)_mC(O)(CH₂)_pOR,

-O(CH₂)_mN(R)C(O)(CH₂)_pOR, -O(CH₂)_mN(R)C(O)(CH₂)_pN(R)₂, -O(CH₂)_mOC(O)(CH₂)_pR,

-O(CH₂)_mOC(O)(CH₂)_pN(R)₂, -NR(CH₂)_mN(R)C(O)(CH₂)_pR, -NR(CH₂)_mOC(O)(CH₂)_pR,

-NR(CH₂)_mC(O)(CH₂)_pN(R)₂, -NR(CH₂)_mC(O)(CH₂)_pOR, -NR(CH₂)_mN(R)C(O)(CH₂)_pOR,

-NR(CH₂)_mN(R)C(O)(CH₂)_pN(R)₂, -NR(CH₂)_mOC(O)(CH₂)_pOR, -NR(CH₂)_mOC(O)(CH₂)_pN(R)₂,

-(CH₂)_mN(R)C(O)(CH₂)_pR, -(CH₂)_mOC(O)(CH₂)_pR, -(CH₂)_mC(O)(CH₂)_pN(R)₂, -(CH₂)_mC(O)(CH₂)_pOR,

-(CH₂)_mN(R)C(O)(CH₂)_pOR, -(CH₂)_mN(R)C(O)(CH₂)_pN(R)₂, -(CH₂)_mOC(O)(CH₂)_pOR, -(CH₂)_mOC(O)(CH₂)_pN(R)₂,

-(CH₂)_mN₃, -O(CH₂)_mN₃, -(CH₂)_mN(R)₂, -(CH₂)_mOR, -(CH₂)_mS(O)(CH₂)_pR, -(CH₂)_mS(O)₂(CH₂)_pR,

-(CH₂)_mSO₂(CH₂)_pN(R)₂ o -(CH₂)_mN(R)SO₂(CH₂)_pR; y

cada R es independientemente R¹¹, hidrógeno, alifático, amino, azido, ciano, nitro, alquilamino, dialquilamino,

OH, alcoxi, carbonilamino, aminocarbonilo, alcocarbonilo, carboniloxi, carboxi, acilo, arilo, alcarilo, arilalquilo

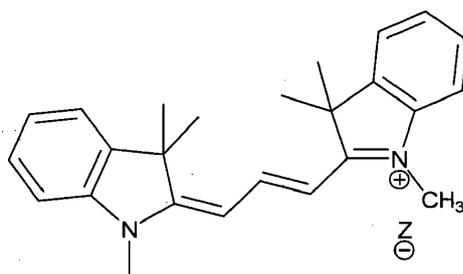
que incluye bencilo, heteroalquilo, heteroarilo, heterociclilo o un grupo protector; o dos R en el mismo nitrógeno

se toman junto con el nitrógeno para formar un anillo heterocíclico o heteroarilo de 5-8 miembros; en la que

donde un grupo contiene más de un sustituyente R; en la que R está opcionalmente sustituido, y cada R puede

ser igual o diferente;

R¹¹ es el grupo:



donde Z es un contraión inorgánico u orgánico;
 m y p son independientemente 0, 1, 2, 3, 4 o 5;
 en la que en la fórmula II', cuando X es O, entonces al menos uno de R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹ o R¹⁰ no es hidrógeno.

5 En otra realización, R³ y R⁴ son independientemente alquilo o hidrógeno. En otra realización más de las fórmulas II o II', las variables R⁹ y R¹⁰ son independientemente hidrógeno o alifático.

10 En otra realización de las fórmulas II o II', X es O; Y es -O-(CH₂)_mCOOR u -O-(CH₂)_mCON(R)₂, en la que los grupos unidos al átomo de nitrógeno pueden estar en la configuración Z o E; R¹, R² son independientemente hidrógeno o halógeno; y R⁹ y R¹⁰ son independientemente hidrógeno o alifático.

15 En otra realización más de las fórmulas II o II', X es O, Y es -O-(CH₂)_mCOOR u -O-(CH₂)_mCON(R)₂, en las que los grupos unidos al átomo de nitrógeno pueden estar en la configuración Z o E; R¹ y R² son independientemente hidrógeno o halógeno; y R⁹ y R¹⁰ son hidrógeno o alifático.

En diversas realizaciones diferentes, la invención proporciona los compuestos macrocíclicos mostrados en la Tabla 1 a continuación, o tautómeros de los mismos, o sales, solvatos o ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos.

20 Las composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad inhibidora eficaz de PCT90 de un compuesto de fórmulas II o II', en combinación con un transportador farmacéuticamente aceptable se proporcionan para el tratamiento de un trastorno mediado por PCT90. También se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad inhibidora eficaz de quinasa de un compuesto de la invención, en combinación con un transportador farmacéuticamente aceptable. En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas comprenden partículas que presentan menos de aproximadamente 2 micrómetros de tamaño medio de partículas.
 25 En otras realizaciones, la invención proporciona composiciones farmacéuticas en las que el transportador es adecuado para administración oral, parenteral, intravenosa, inhalación, tópica o intradérmica. Además, se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos de la invención en combinación con otros agentes activos y transportadores farmacéuticamente aceptables.

30 En otro aspecto de la invención, la presente invención proporciona una cantidad eficaz de un compuesto de fórmulas II o II' para su uso en el tratamiento de un paciente con una enfermedad, en la que la enfermedad puede ser una enfermedad autoinmunitaria, una enfermedad inflamatoria, una enfermedad neurológica o neurodegenerativa, cáncer, una enfermedad cardiovascular, una alergia, asma o una enfermedad relacionada con las hormonas. En una
 35 realización, el paciente es un paciente humano. En otra realización, se proporciona el uso de los compuestos en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de las enfermedades.

40 En una realización, la enfermedad a tratar es cáncer. Los cánceres que pueden tratarse con los compuestos incluyen, entre otros, un tumor sólido, tumor de transmisión hemática, mama, ovario, cuello uterino, próstata, testículos, tracto genitourinario, esófago, laringe, glioblastoma, estómago, piel, queratoacantoma, pulmón, carcinoma epidermoide, carcinoma de células grandes, carcinoma de células pequeñas, adenocarcinoma de pulmón, hueso, colon, adenoma, páncreas, adenocarcinoma, tiroides, carcinoma folicular, carcinoma no diferenciado, carcinoma papilar, seminoma, melanoma, sarcoma, carcinoma de vejiga, carcinoma hepático y pasajes biliares, carcinoma renal, trastornos mieloides, trastornos linfoides, de Hodgkin, células pilosas, cavidad bucal, faringe, labios, lengua,
 45 boca, faringe, intestino delgado, colon-recto, intestino grueso, recto, cerebro y sistema nervioso central o leucemia.

En otra realización, se proporcionan los compuestos de la invención para su uso en el tratamiento de una enfermedad inflamatoria. En diversas realizaciones, la enfermedad inflamatoria puede ser una estimulación excesiva o anormal de las células endoteliales, aterosclerosis, anomalías vasculares, cicatrización anormal de heridas, trastornos inflamatorios e inmunitarios, enfermedad de Bechet, gota o artritis gotosa, angiogénesis anormal que
 50 acompaña la artritis reumatoide, enfermedades cutáneas, psoriasis, retinopatía diabética, retinopatía del prematuro, fibroplasia retrolental, degeneración macular, rechazo de injerto corneal, glaucoma neovascular o síndrome de Osler Weber.

55 Breve descripción de las figuras

La Figura 1 representa el volumen tumoral y el cambio de peso del animal después del tratamiento con el compuesto 13a o vehículo de control.

60 La Figura 2 muestra la histología del tumor en los animales tratados con el compuesto 13a y en los animales tratados con el vehículo de control.

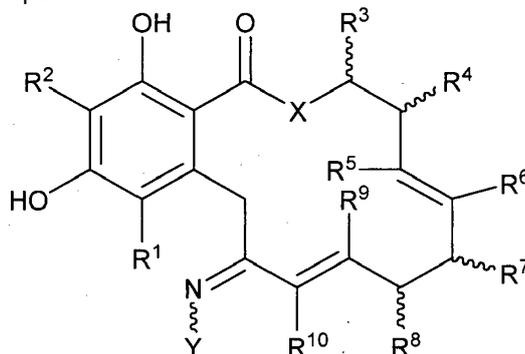
La Figura 3 muestra una representación en modelo de alambres de la estructura cristalina del compuesto 13a.

La Figura 4 muestra una representación en modelo de alambres de la estructura cristalina del compuesto 13b.

La Figura 5 muestra una representación en modelo de alambres de la estructura cristalina del isómero Z del compuesto 13c.

65

En otra realización, se proporciona un compuesto de fórmula II', un tautómero del mismo, o una sal, solvato, éster o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo:



5 en la que las variables X, Y, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R, m y p son como se definen para la fórmula II anterior; con la condición de que cuando X sea O, entonces al menos uno de R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹ o R¹⁰ no sea hidrógeno.

En una realización de fórmula II o II', X es O o NR.

10 En otra realización de fórmula II o II', Y es -O-(CH₂)_mCOOR u -O-(CH₂)_mCON(R)₂, en la que los grupos unidos al átomo de nitrógeno pueden estar en la configuración Z o E.

En otra realización de fórmula II o II', R¹ y R² son hidrógeno.

15 En aún otra realización de fórmula II o II', R³ y R⁴ son independientemente alquilo o hidrógeno.

En aún otra realización de fórmula II o II', X es O, y R⁹ y R¹⁰ son hidrógeno.

20 En otra realización de fórmula II o II', R⁷ o R⁸ no son hidrógeno o alifático.

En otra realización de fórmula II o II', R³ o R⁴ no son hidrógeno o alifático.

25 En otra realización de fórmula II o II', X es O, Y es -O-(CH₂)_mCOOR u -O-(CH₂)_mCON(R)₂, en la que los grupos unidos al átomo de nitrógeno pueden estar en la configuración Z o E; R¹ y R² son independientemente hidrógeno o halógeno; y R⁹ y R¹⁰ son hidrógeno.

En una realización de fórmula II o II', la invención proporciona un compuesto en el que:

30 X es O o NR;
 Y es -O-(CH₂)_mCOOR u -O-(CH₂)_mCON(R)₂, en la que los grupos unidos al átomo de nitrógeno pueden estar en la configuración Z o E;
 R¹ y R² son independientemente hidrógeno, halógeno, OR, N(R)₂ o alifático;
 R³ y R⁴ son independientemente hidrógeno, alifático, OR, N(R)₂, -(CH₂)_mN(R)C(O)(CH₂)_pR,
 -(CH₂)_mOC(O)(CH₂)_pR, -(CH₂)_mC(O)(CH₂)_pN(R)₂, -(CH₂)_mC(O)(CH₂)_pOR, -(CH₂)_mN(R)C(O)(CH₂)_pOR,
 35 -(CH₂)_mN(R)C(O)(CH₂)_pN(R)₂, -(CH₂)_mOC(O)(CH₂)_pOR, -(CH₂)_mOC(O)(CH₂)_pN(R)₂, -(CH₂)_mN₃, -O(CH₂)_mN₃,
 -(CH₂)_mN(R)₂, -(CH₂)_mOR, -(CH₂)_mS(O)(CH₂)_pR, -(CH₂)_mS(O)₂(CH₂)_pR, -(CH₂)_mSO₂(CH₂)_pN(R)₂ o
 -(CH₂)_mN(R)SO₂(CH₂)_pR;
 R⁵, R⁶, R⁹ y R¹⁰ son independientemente hidrógeno, alifático, alquilarilo, aralquilo, arilo, heteroalquilo,
 alquilheteroarilo, heterociclilo, heteroarilo, -(CH₂)_mN(R)C(O)(CH₂)_pR, -(CH₂)_mOC(O)(CH₂)_pR,
 40 -(CH₂)_mC(O)(CH₂)_pN(R)₂, -(CH₂)_mC(O)(CH₂)_pOR, -(CH₂)_mN(R)C(O)(CH₂)_pOR, -(CH₂)_mN(R)C(O)(CH₂)_pN(R)₂,
 -(CH₂)_mOC(O)(CH₂)_pOR, -(CH₂)_mOC(O)(CH₂)_pN(R)₂, -(CH₂)_mN₃, -O(CH₂)_mN₃, -(CH₂)_mOR,
 -(CH₂)_mS(O)(CH₂)_pR, -(CH₂)_mS(O)₂(CH₂)_pR, -(CH₂)_mSO₂(CH₂)_pN(R)₂ o -(CH₂)_mN(R)SO₂(CH₂)_pR; y
 R⁷ y R⁸ son independientemente hidrógeno, halógeno, alifático, alquilarilo, aralquilo, arilo, heteroalquilo,
 alquilheteroarilo, heterociclilo, heteroarilo, OR, N(R)₂, SR, -O(CH₂)_mN(R)C(O)(CH₂)_pR, -O(CH₂)_mOC(O)(CH₂)_pR,
 45 -O(CH₂)_mC(O)(CH₂)_pN(R)₂, -O(CH₂)_mC(O)(CH₂)_pOR, -O(CH₂)_mN(R)C(O)(CH₂)_pOR,
 -O(CH₂)_mN(R)C(O)(CH₂)_pN(R)₂, -O(CH₂)_mOC(O)(CH₂)_pOR, -O(CH₂)_mOC(O)(CH₂)_pN(R)₂,
 -NR(CH₂)_mN(R)C(O)(CH₂)_pR, -NR(CH₂)_mOC(O)(CH₂)_pR, -NR(CH₂)_mC(O)(CH₂)_pN(R)₂, -NR(CH₂)_mC(O)(CH₂)_pOR,
 -NR(CH₂)_mN(R)C(O)(CH₂)_pOR, -NR(CH₂)_mN(R)C(O)(CH₂)_pN(R)₂, -NR(CH₂)_mOC(O)(CH₂)_pOR,
 -NR(CH₂)_mOC(O)(CH₂)_pN(R)₂, -(CH₂)_mN(R)C(O)(CH₂)_pR, -(CH₂)_mOC(O)(CH₂)_pR, -(CH₂)_mC(O)(CH₂)_pN(R)₂,
 50 -(CH₂)_mC(O)(CH₂)_pOR, -(CH₂)_mN(R)C(O)(CH₂)_pOR, -(CH₂)_mN(R)C(O)(CH₂)_pN(R)₂, -(CH₂)_mOC(O)(CH₂)_pOR,
 -(CH₂)_mOC(O)(CH₂)_pN(R)₂, -(CH₂)_mN₃, -O(CH₂)_mN₃, -(CH₂)_mN(R)₂, -(CH₂)_mOR, -(CH₂)_mS(O)(CH₂)_pR,
 -(CH₂)_mS(O)₂(CH₂)_pR, -(CH₂)_mSO₂(CH₂)_pN(R)₂ o -(CH₂)_mN(R)SO₂(CH₂)_pR.

En otra realización más de fórmula II o II', X es O o NR;

Y es $-O-(CH_2)_mCOOR$ u $-O-(CH_2)_mCON(R)_2$, en la que los grupos unidos al átomo de nitrógeno pueden estar en la configuración Z o E;

R^1 y R^2 son independientemente hidrógeno o halógeno;

5 R^3 y R^4 son independientemente hidrógeno, alifático, $-(CH_2)_mN(R)C(O)CH_2)_pR$, $-(CH_2)_mOC(O)(CH_2)_pR$, $-(CH_2)_mN(R)C(O)(CH_2)_pOR$, $-(CH_2)_mN(R)C(O)(CH_2)_pN(R)_2$, $-(CH_2)_mOC(O)(CH_2)_pOR$, $-(CH_2)_mOC(O)(CH_2)_pN(R)_2$, $-(CH_2)_mN_3$, $-(CH_2)_mN(R)_2$ o $-(CH_2)_mOR$;

R^5 , R^6 , R^9 y R^{10} son independientemente hidrógeno, alifático, aralquilo, heteroalquilo, heterociclilo o heteroarilo; y

10 R^7 y R^8 son independientemente hidrógeno, alifático, alquilarilo, aralquilo, arilo, heteroalquilo, alquilheteroarilo, heterociclilo, heteroarilo, OR, $N(R)_2$, SR, $-O(CH_2)_mN(R)C(O)(CH_2)_pR$, $-O(CH_2)_mOC(O)(CH_2)_pR$, $-O(CH_2)_mC(O)(CH_2)_pN(R)_2$, $-O(CH_2)_mC(O)(CH_2)_pOR$, $-O(CH_2)_mN(R)C(O)(CH_2)_pOR$, $-O(CH_2)_mN(R)C(O)(CH_2)_pN(R)_2$, $-O(CH_2)_mOC(O)(CH_2)_pOR$, $-O(CH_2)_mOC(O)(CH_2)_pN(R)_2$, $-NR(CH_2)_mN(R)C(O)(CH_2)_pR$, $-NR(CH_2)_mOC(O)(CH_2)_pR$, $-NR(CH_2)_mC(O)(CH_2)_pN(R)_2$, $-NR(CH_2)_mC(O)(CH_2)_pOR$, $-NR(CH_2)_mN(R)C(O)(CH_2)_pOR$, $-NR(CH_2)_mN(R)C(O)(CH_2)_pN(R)_2$, $-NR(CH_2)_mOC(O)(CH_2)_pOR$ o $-NR(CH_2)_mOC(O)(CH_2)_pN(R)_2$.

15 En aún otra realización de fórmula II o II', X es O o NR;

Y es $-O-(CH_2)_mCOOR$ u $-O-(CH_2)_mCON(R)_2$, en la que los grupos unidos al átomo de nitrógeno pueden estar en la configuración Z o E;

R^1 y R^2 son independientemente hidrógeno o halógeno;

20 R^3 y R^4 son independientemente hidrógeno, alifático, $-(CH_2)_mN(R)C(O)CH_2)_pR$, $-(CH_2)_mOC(O)(CH_2)_pR$, $-(CH_2)_mN(R)C(O)(CH_2)_pOR$, $-(CH_2)_mN(R)C(O)(CH_2)_pN(R)_2$, $-(CH_2)_mOC(O)(CH_2)_pOR$, $-(CH_2)_mOC(O)(CH_2)_pN(R)_2$, $-(CH_2)_mN_3$, $-(CH_2)_mN(R)_2$ o $-(CH_2)_mOR$;

R^5 , R^6 , R^9 y R^{10} son independientemente hidrógeno, alifático, aralquilo, heteroalquilo, heterociclilo o heteroarilo;

25 R^7 y R^8 son independientemente alquilarilo, aralquilo, arilo, heteroalquilo, alquilheteroarilo, heterociclilo, heteroarilo, OR, $N(R)_2$, SR, $-O(CH_2)_mN(R)C(O)(CH_2)_pR$, $-O(CH_2)_mOC(O)(CH_2)_pR$, $-O(CH_2)_mC(O)(CH_2)_pN(R)_2$, $-O(CH_2)_mC(O)(CH_2)_pOR$, $-O(CH_2)_mN(R)C(O)(CH_2)_pOR$, $-O(CH_2)_mN(R)C(O)(CH_2)_pN(R)_2$, $-O(CH_2)_mOC(O)(CH_2)_pOR$, $-O(CH_2)_mOC(O)(CH_2)_pN(R)_2$, $-NR(CH_2)_mN(R)C(O)(CH_2)_pR$, $-NR(CH_2)_mOC(O)(CH_2)_pR$, $-NR(CH_2)_mC(O)(CH_2)_pN(R)_2$, $-NR(CH_2)_mC(O)(CH_2)_pOR$, $-NR(CH_2)_mN(R)C(O)(CH_2)_pOR$, $-NR(CH_2)_mN(R)C(O)(CH_2)_pN(R)_2$, $-NR(CH_2)_mOC(O)(CH_2)_pOR$ o $-NR(CH_2)_mOC(O)(CH_2)_pN(R)_2$.

30 En otra realización de fórmula II o II', X es O o NR;

Y es $-O-(CH_2)_mCOOR$ u $-O-(CH_2)_mCON(R)_2$, en la que los grupos unidos al átomo de nitrógeno pueden estar en la configuración Z o E;

R^1 y R^2 son independientemente hidrógeno o halógeno;

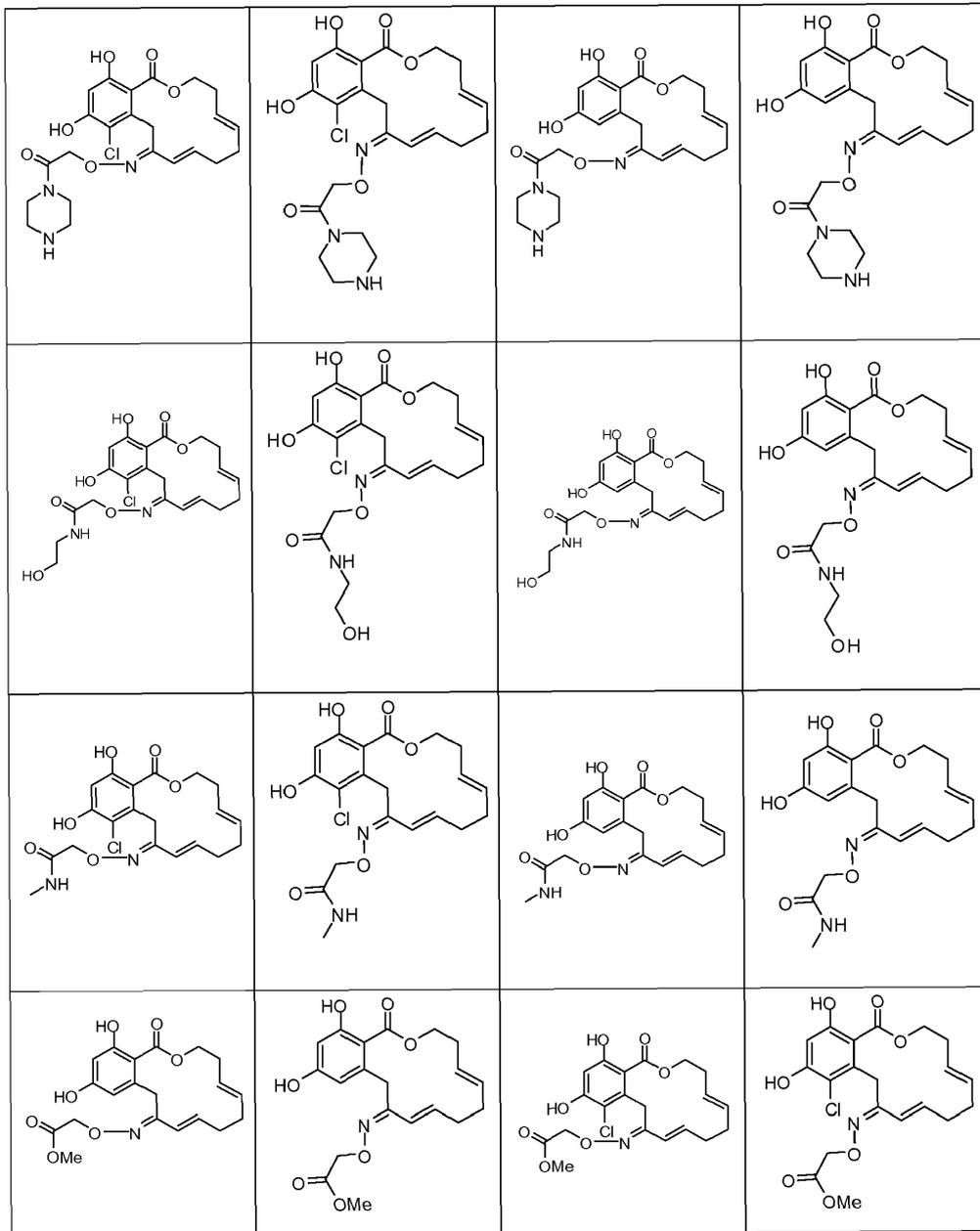
35 R^3 y R^4 son independientemente hidrógeno, alifático, $-(CH_2)_mN(R)C(O)CH_2)_pR$, $-(CH_2)_mOC(O)(CH_2)_pR$, $-(CH_2)_mN(R)C(O)(CH_2)_pOR$, $-(CH_2)_mN(R)C(O)(CH_2)_pN(R)_2$, $-(CH_2)_mOC(O)(CH_2)_pOR$, $-(CH_2)_mOC(O)(CH_2)_pN(R)_2$, $-(CH_2)_mN_3$, $-(CH_2)_mN(R)_2$ o $-(CH_2)_mOR$;

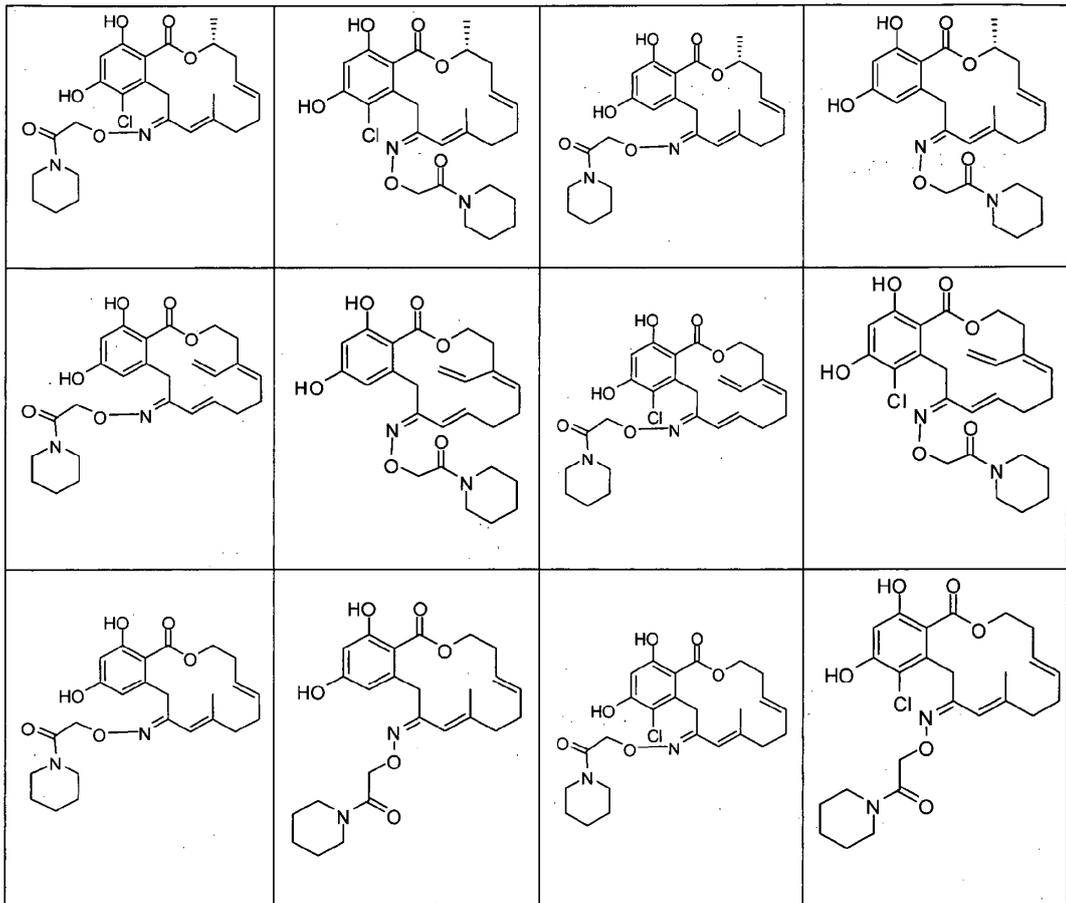
R^5 , R^6 , R^9 y R^{10} son independientemente hidrógeno, alifático, aralquilo, heteroalquilo, heterociclilo o heteroarilo; y

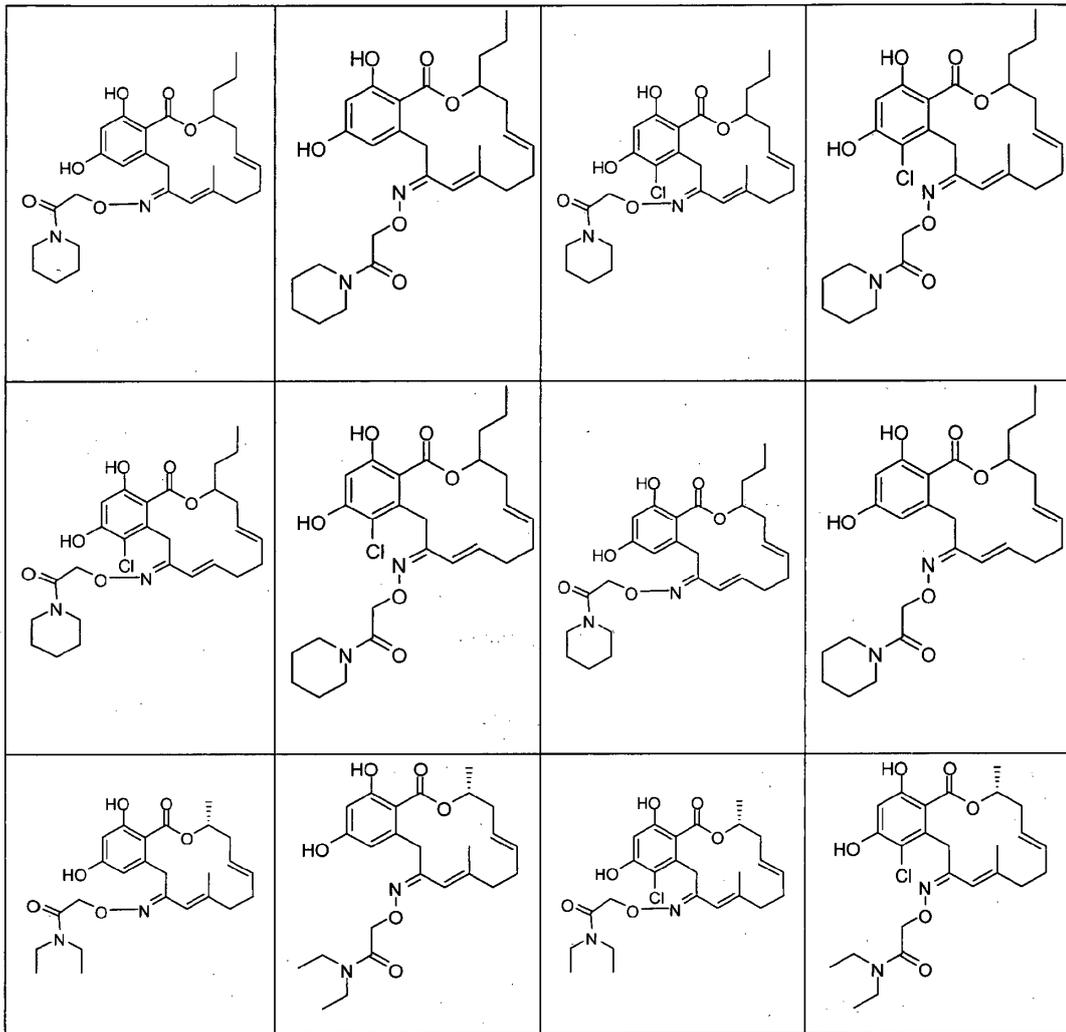
40 R^7 y R^8 son independientemente $-OR$, $-N(R)_2$, $-SR$, $-O(CH_2)_mN(R)C(O)(CH_2)_pR$, $-O(CH_2)_mOC(O)(CH_2)_pR$, $-O(CH_2)_mC(O)(CH_2)_pN(R)_2$, $-O(CH_2)_mC(O)(CH_2)_pOR$, $-O(CH_2)_mN(R)C(O)(CH_2)_pOR$, $-O(CH_2)_mN(R)C(O)(CH_2)_pN(R)_2$, $-O(CH_2)_mOC(O)(CH_2)_pOR$, $-O(CH_2)_mOC(O)(CH_2)_pN(R)_2$, $-NR(CH_2)_mN(R)C(O)(CH_2)_pR$, $-NR(CH_2)_mOC(O)(CH_2)_pR$, $-NR(CH_2)_mC(O)(CH_2)_pN(R)_2$, $-NR(CH_2)_mC(O)(CH_2)_pOR$, $-NR(CH_2)_mN(R)C(O)(CH_2)_pOR$, $-NR(CH_2)_mN(R)C(O)(CH_2)_pN(R)_2$, $-NR(CH_2)_mOC(O)(CH_2)_pOR$ o $-NR(CH_2)_mOC(O)(CH_2)_pN(R)_2$.

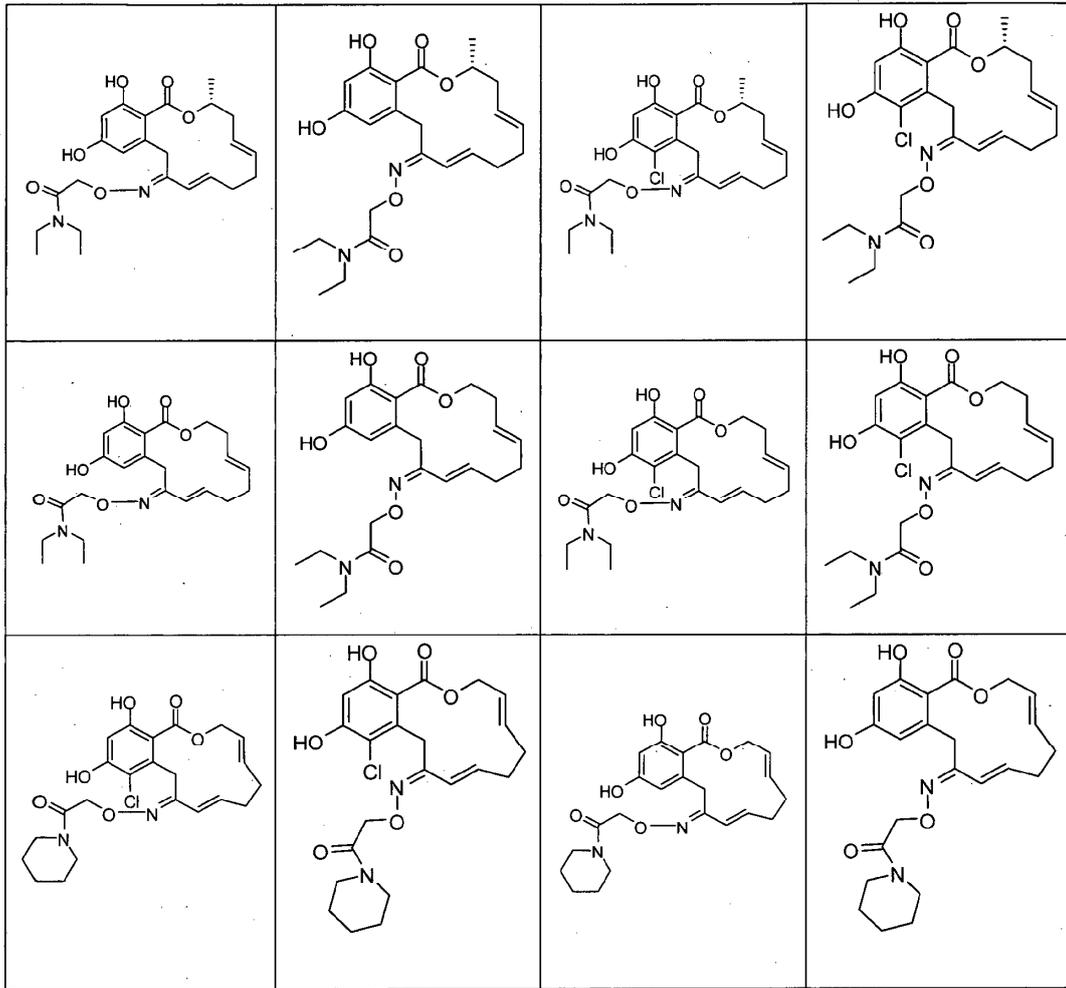
45 En realizaciones específicas de la presente invención, se proporcionan los compuestos presentados en la Tabla 1, tautómeros de los mismos, o sales, solvatos o ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos:

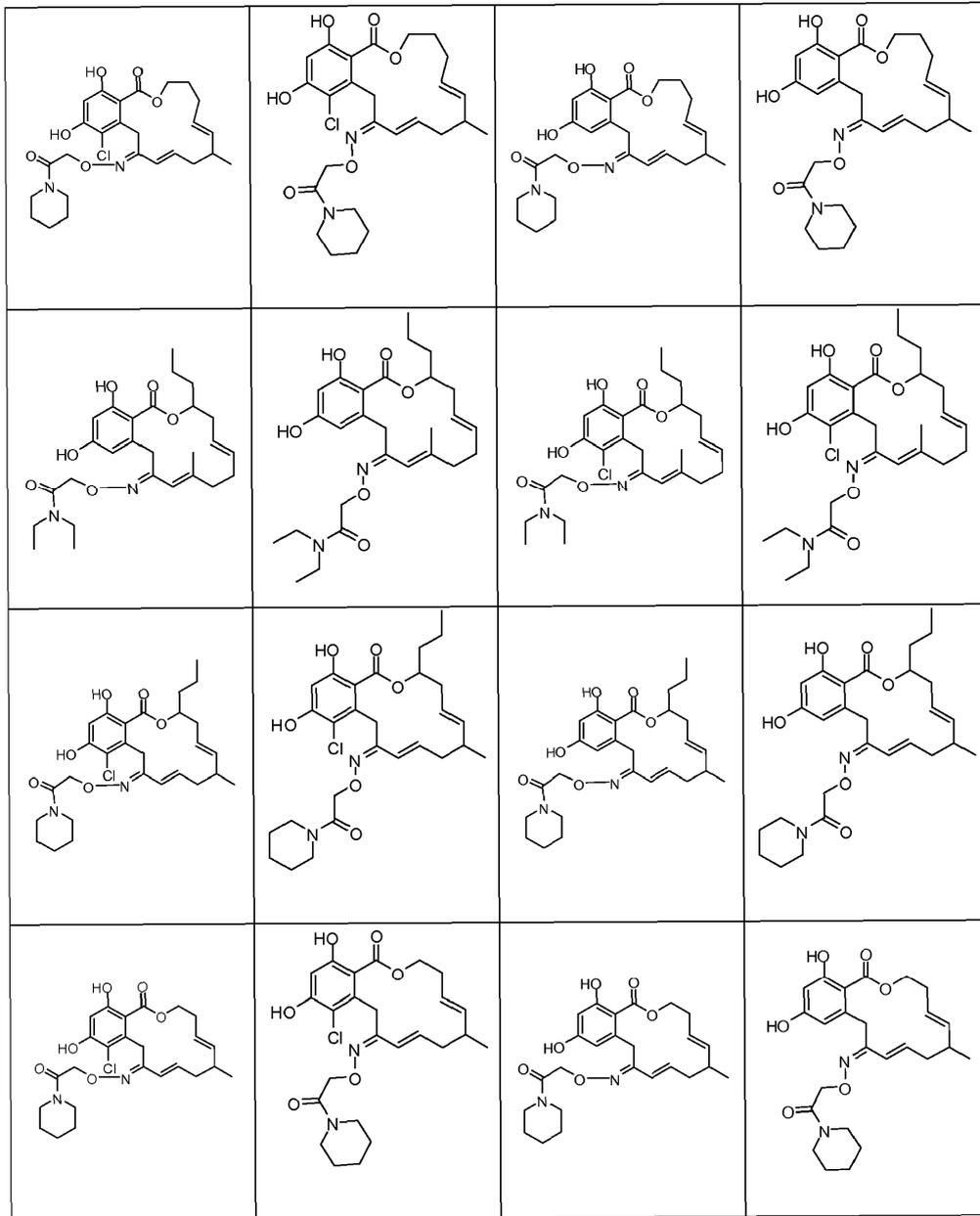
Tabla 1

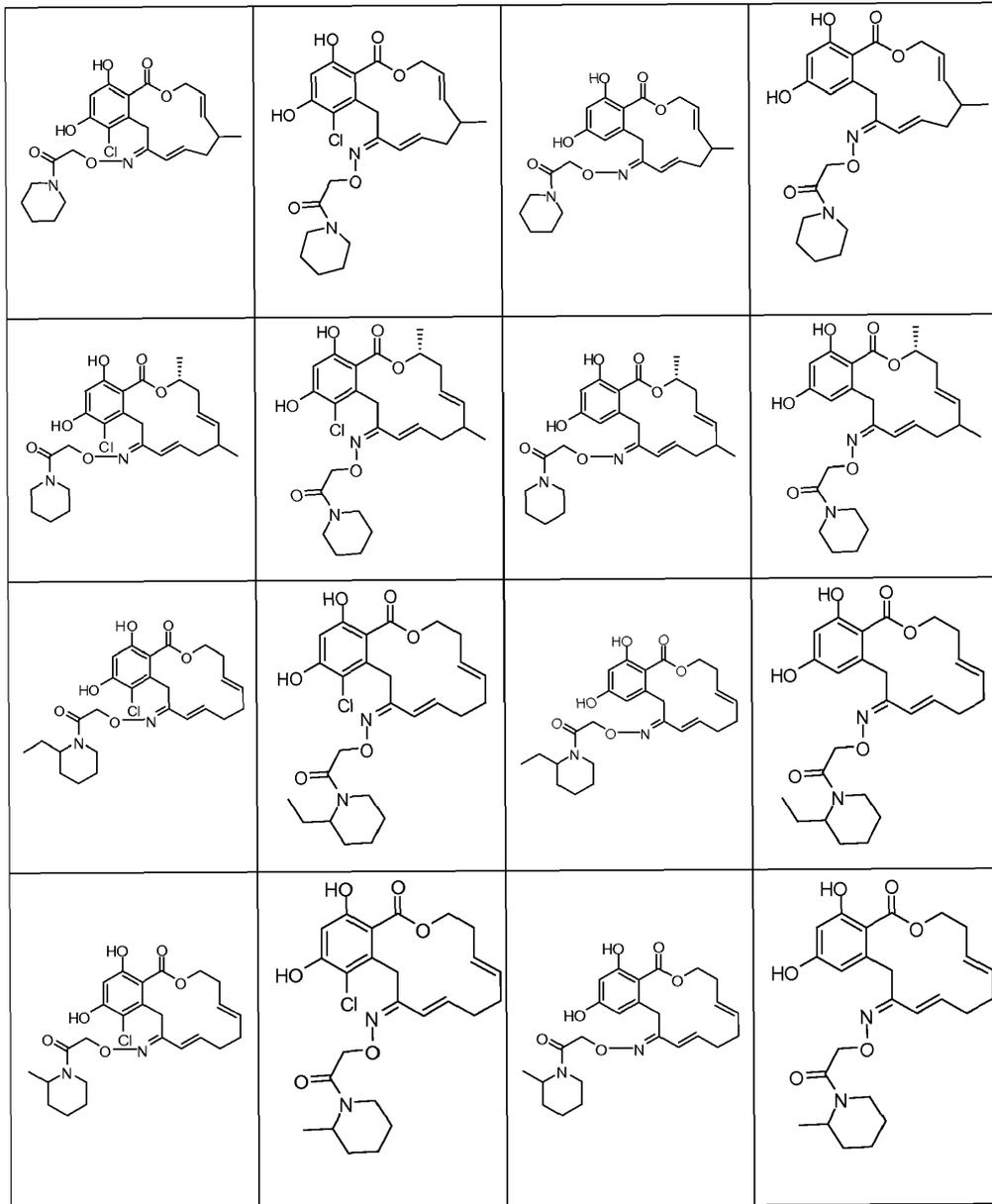


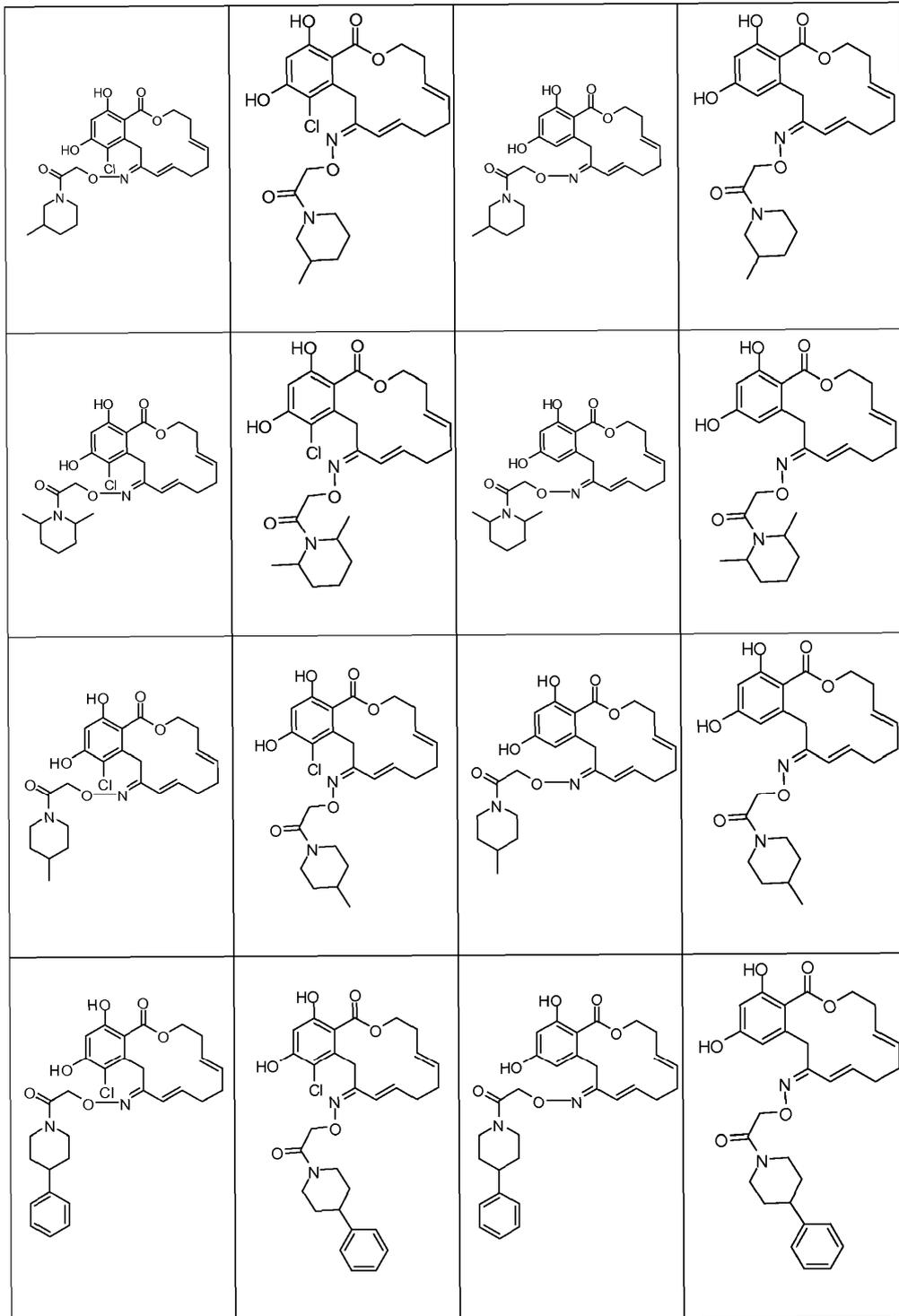


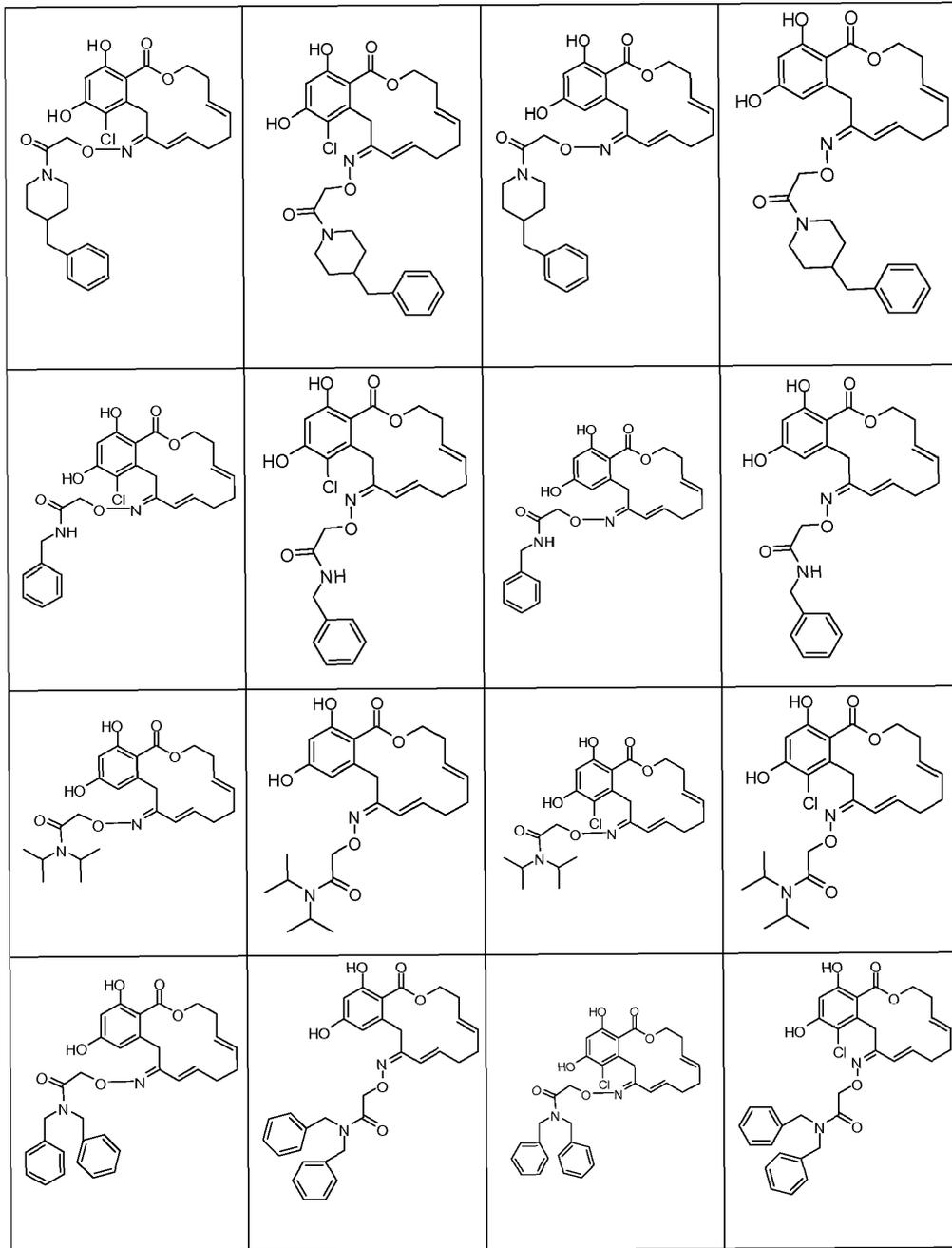


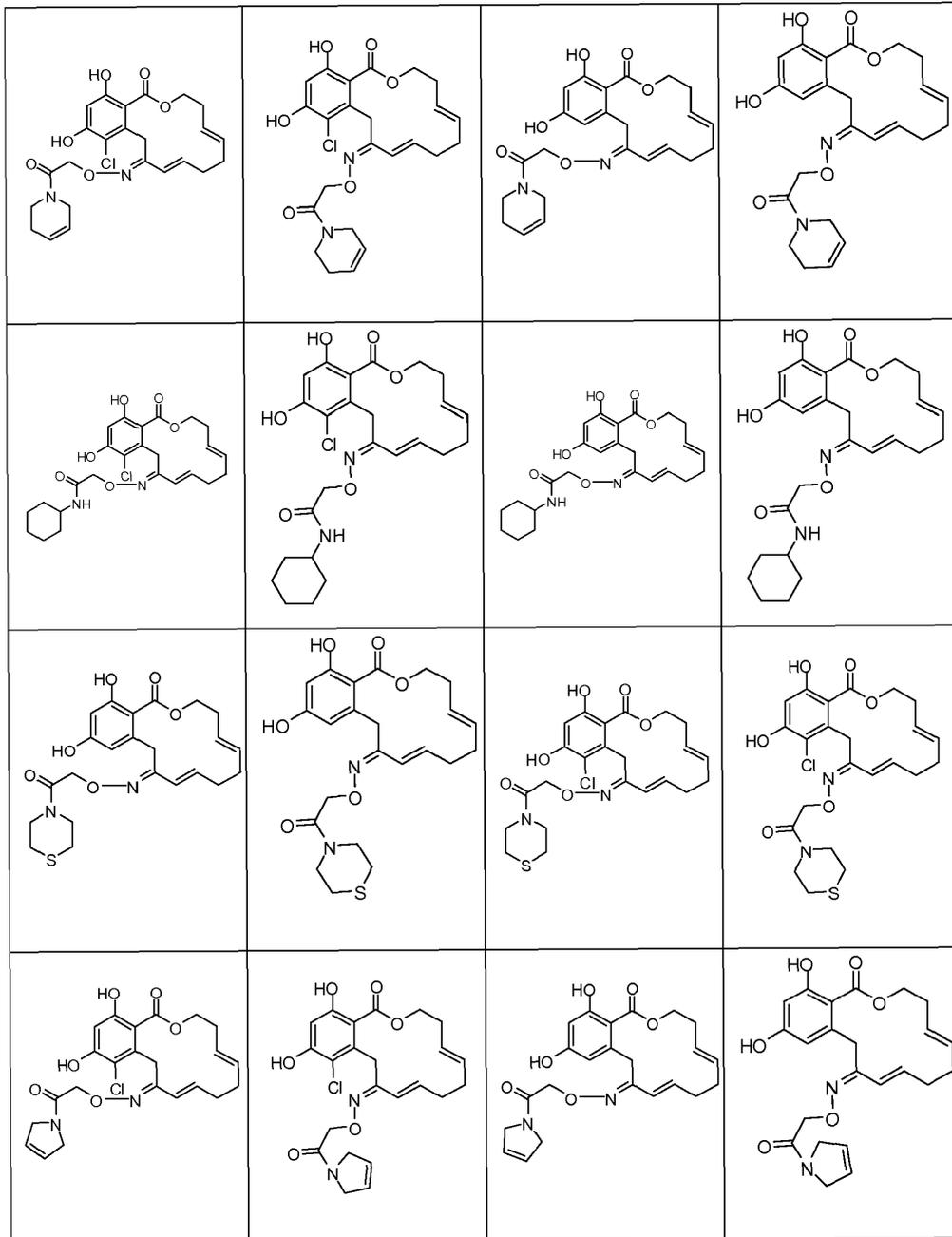


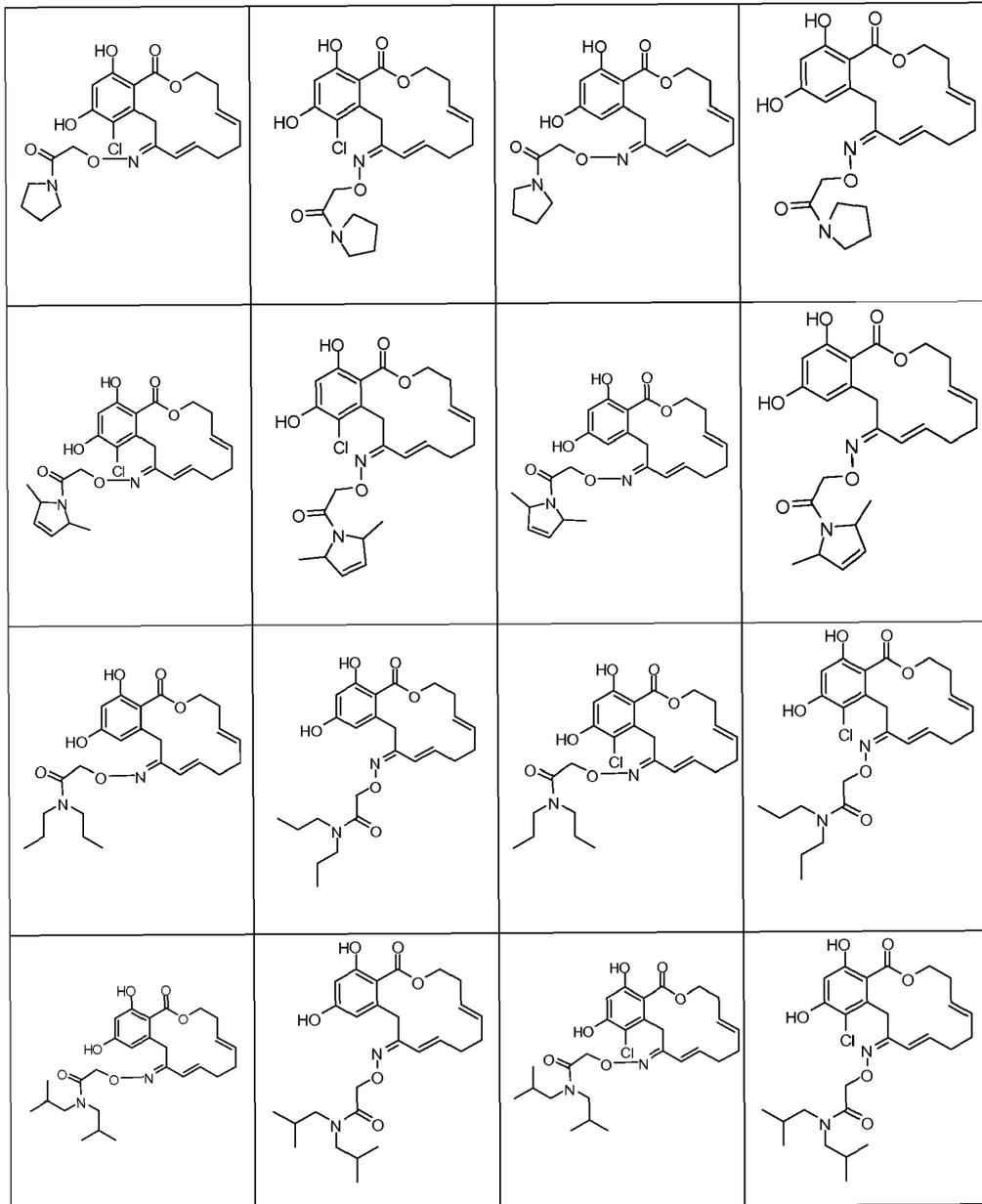


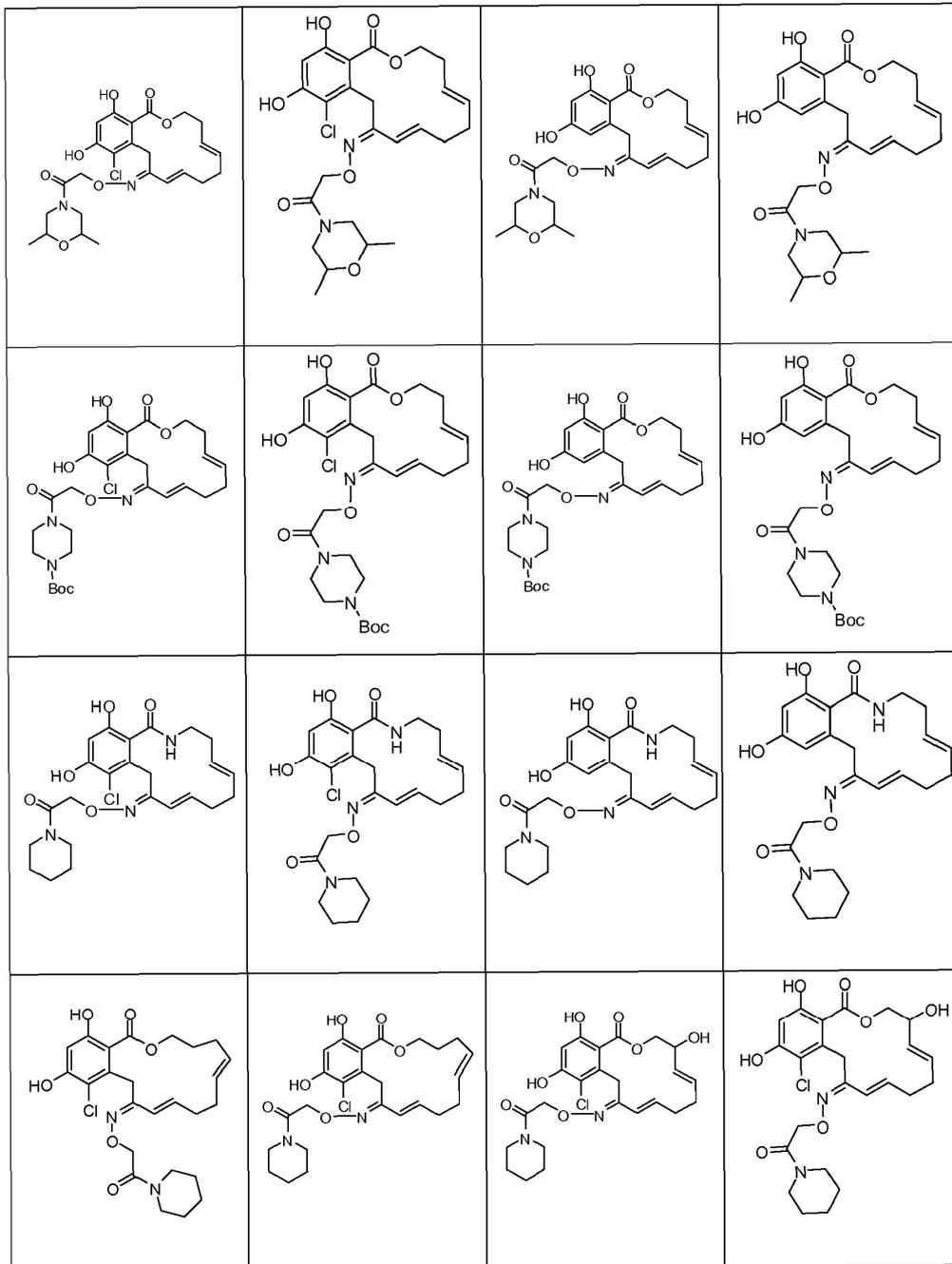


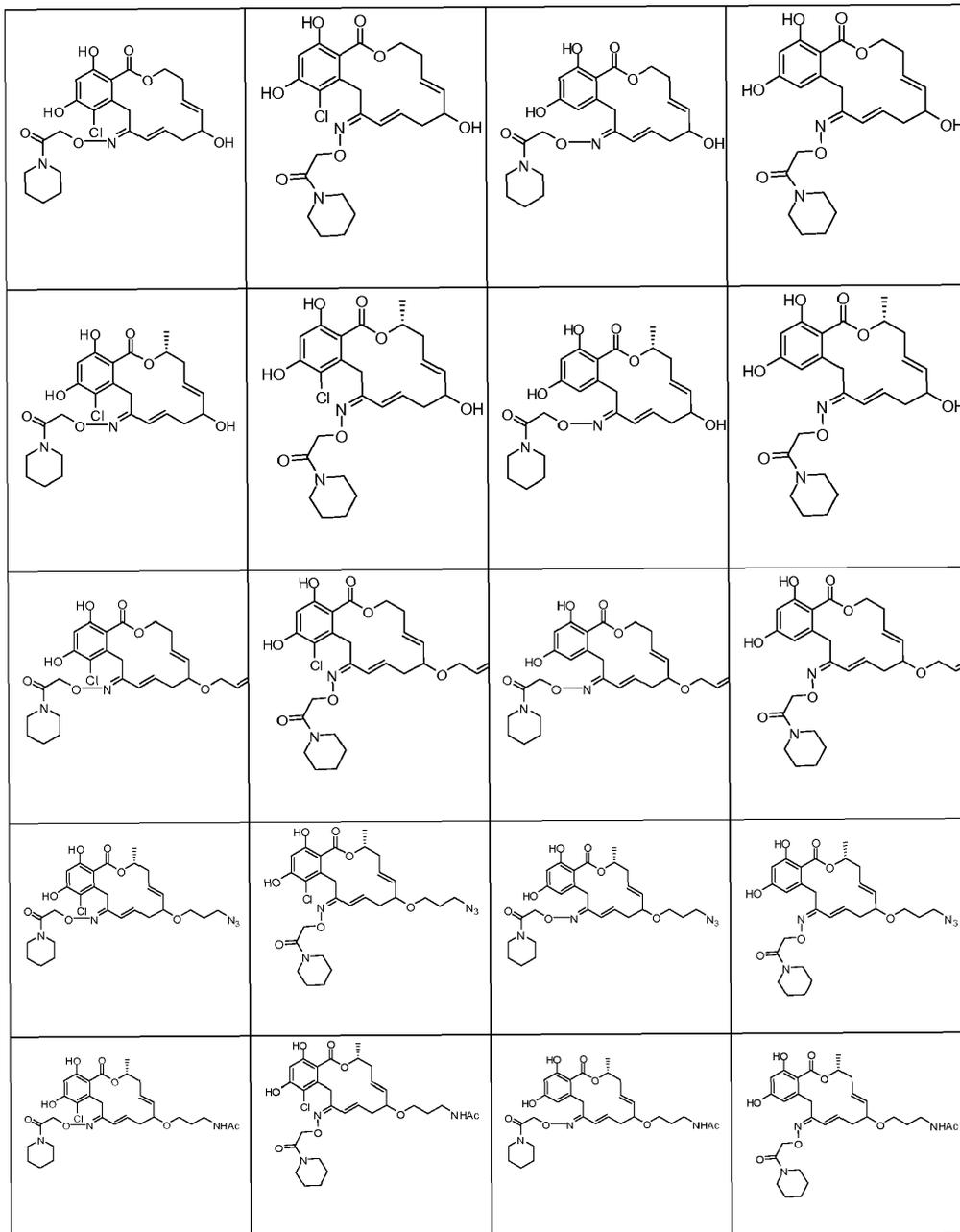


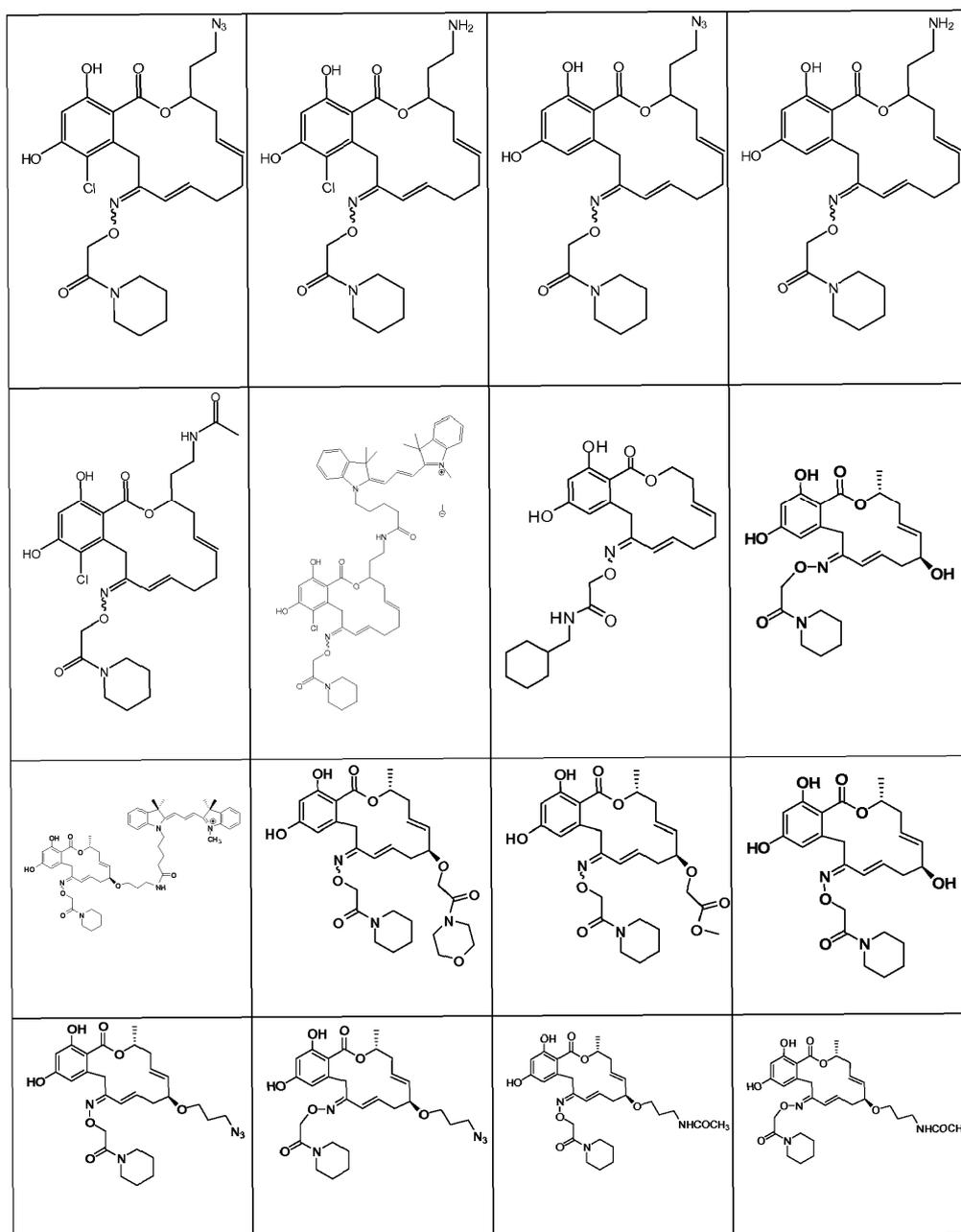












Sales farmacéuticamente aceptables

- 5 La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se usa a lo largo de toda la memoria descriptiva para describir cualquier forma farmacéuticamente aceptable (tal como una sal, un éster, un fosfato éster, sal de un éster o un grupo relacionado) de un compuesto que, tras la administración a un paciente, proporciona el compuesto descrito en la memoria descriptiva. En casos en los que los compuestos son suficientemente básicos o ácidos para formar sales de ácidos o bases estables no tóxicas, puede ser apropiada la administración de los compuestos en forma de sales.
- 10 La expresión sales o complejos farmacéuticamente aceptables se refiere a sales o complejos que retienen la actividad biológica deseada de los compuestos de la presente invención y muestran efectos toxicológicos no deseados mínimos.

- 15 Los ejemplos no limitantes de dichas sales son (a) sales de adición de ácidos formadas con ácidos inorgánicos, tales como sulfato, nitrato, clorhídrico, fosfato, y similares. Por ejemplo, sales formadas mediante la adición de ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido nítrico, y similares. Además, se incluyen por la invención sales formadas con ácidos orgánicos, incluyendo sales tosilato, metanosulfonato, acetato, citrato, malonato, tartrato, succinato, benzoato, ascorbato, α -cetoglutarato y α -glicerofosfato, tales como ácido acético, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido succínico, ácido málico, ácido ascórbico, ácido benzoico, ácido tánico, ácido pámico, ácido algínico, ácido poliglutámico, ácido naftalenosulfónico, ácido naftalenodisulfónico y ácido poligalcturónico. La
- 20

invención también incluye (b) sales de adición de bases, incluyendo las formadas con cationes metálicos, tales como cinc, calcio, bismuto, bario, magnesio, aluminio, cobre, cobalto, níquel, cadmio, sodio, potasio, litio y similares, o con un catión formado a partir de amoniaco, N,N-dibenciletilendiamina, D-glucosamina, tetraetilamonio o etilendiamina; o (c) combinaciones de (a) y (b); por ejemplo, una sal tanato de cinc o similares. También se incluyen en esta

5 definición sales cuaternarias farmacéuticamente aceptables conocidas por los expertos en la técnica, que incluyen específicamente la sal de amonio cuaternario de la fórmula $-NR^+A^-$, en la que R es como se ha definido anteriormente y A es un contraión, incluyendo cloruro, bromuro, yoduro, -O-alkilo, toluenosulfonato, metilsulfonato, sulfonato, fosfato, o carboxilato (tal como benzoato, succinato, acetato, glicolato, maleato, malato, citrato, tartrato, ascorbato, benzoato, cinnamoato, mandeloato, benciloato y difenilacetato).

10 Pueden obtenerse sales farmacéuticamente aceptables usando procedimientos convencionales bien conocidos en la técnica, por ejemplo haciendo reaccionar un compuesto suficientemente básico, tal como una amina con un ácido adecuado proporcionando un anión fisiológicamente aceptable.

15 Estereoisomería y Polimorfismo

Los compuestos de la presente invención que tienen un centro quiral pueden existir en y aislarse en formas racémicas y ópticamente activas. La presente invención comprende cualquier forma racémica, ópticamente activa, diastereomérica, polimórfica o estereoisomérica, o mezclas de las mismas, de un compuesto de la invención, que

20 posee las propiedades útiles descritas en el presente documento.

En una realización, los compuestos se preparan de forma ópticamente activa por síntesis asimétrica usando los procesos descritos en el presente documento o transformaciones sintéticas conocidas por los expertos en la técnica.

25 Otros métodos para obtener materiales ópticamente activos se conocen en la técnica, e incluyen al menos los siguientes.

i) separación física de cristales -- una técnica por la que los cristales macroscópicos de los enantiómeros individuales se separan de manera manual. Esta técnica puede utilizarse si existen los cristales de los

30 enantiómeros separados, es decir, el material es un conglomerado, y los cristales son visualmente distintos;

ii) cristalización simultánea -- una técnica por la que los enantiómeros individuales se cristalizan de manera separada de una solución del racemato, solamente, posible únicamente si éste último es un conglomerado en el estado sólido;

iii) soluciones enzimáticas -- una técnica mediante la cual la separación parcial o completa de un racemato en virtud de las diferentes velocidades de reacción para los enantiómeros con una enzima;

iv) síntesis asimétrica enzimática -- una técnica sintética mediante la cual al menos una etapa de la síntesis usa una reacción enzimática para obtener un precursor sintético enriquecido o enantioméricamente puro del enantiómero deseado;

v) síntesis asimétrica química -- una técnica sintética mediante la cual el enantiómero deseado se sintetiza a partir de un precursor aquiral en condiciones que producen asimetría (es decir, quiralidad) en el producto, que

40 puede lograrse utilizando catalizadores quirales o auxiliares quirales;

vi) separaciones diastereoméricas -- una técnica por la que un compuesto racémico se hace reaccionar con un reactivo enantioméricamente puro (el auxiliar quiral) que convierte los enantiómeros individuales en diastereómeros. Después, los diastereómeros resultantes se separan por cromatografía o cristalización en virtud de sus diferencias estructurales ahora más distintas y el auxiliar quiral se elimina más tarde para obtener el enantiómero deseado;

vii) transformaciones asimétricas de primer y segundo orden - una técnica mediante la cual diastereómeros del racemato se equilibran para producir preponderancia en solución del diastereómero del enantiómero deseado o donde la cristalización preferencial del diastereómero del enantiómero deseado perturba el equilibrio de manera que eventualmente en principio todo el material se convierte en el diastereómero cristalino del enantiómero deseado. Después, el enantiómero deseado se libera del diastereómero;

viii) resoluciones cinéticas -- esta técnica se refiere al logro de resolución parcial o completa de un racemato (o de una resolución adicional de un compuesto parcialmente resuelto) en virtud de velocidades de reacción desiguales de los enantiómeros con un catalizador o reactivo no racémico, quiral en condiciones cinéticas;

ix) síntesis enantioespecífica de precursores no racémicos -- una técnica sintética mediante la cual el enantiómero deseado se obtiene de materiales iniciales no quirales y donde la integridad estereoquímica no se o solamente se compromete mínimamente durante el curso de la síntesis;

x) cromatografía líquida quiral -- una técnica por la que los enantiómeros de un racemato se separan en una fase móvil líquida en virtud de sus interacciones diferentes con una fase estacionaria. La fase estacionaria puede hacerse de material quiral o la fase móvil puede contener un material quiral adicional para provocar las diferentes interacciones;

xi) cromatografía de gas quiral -- una técnica por la que el racemato se volatiliza y los enantiómeros se separan en virtud de sus diferentes interacciones en la fase móvil gaseosa con una columna que contiene una fase adsorbente quiral no racémica fija;

xii) extracción con disolventes quirales -- una técnica por la que los enantiómeros se separan en virtud de una disolución preferencial de un enantiómero en un disolvente quiral particular; o

xiii) transporte a través de membranas quirales -- una técnica por la que un racemato se pone en contacto con una barrera de membrana fina. La barrera típicamente separa dos fluidos miscibles, uno que contiene el racemato, y una fuerza conductora, tal como concentración o presión diferencial, causa transporte preferencial a través de la barrera de membrana. La separación ocurre como resultado de la naturaleza quiral no racémica de la membrana que permite solamente que pase a través un enantiómero del racemato.

Definiciones

Cada vez que un término en la memoria descriptiva se identifica como un intervalo (es decir, alquilo C_{1-4}), el intervalo se refiere independientemente a cada elemento del intervalo. Como un ejemplo no limitante, alquilo C_{1-4} se refiere, independientemente, a alquilo C_1 , C_2 , C_3 o C_4 . De forma análoga, cuando uno o más sustituyentes se denominan como "independientemente seleccionados entre" un grupo, esto significa que cada sustituyente puede ser cualquier elemento de ese grupo, y cualquier combinación de estos grupos puede separarse del grupo. Por ejemplo, si R^1 y R^2 pueden seleccionarse independientemente entre X, Y y Z, esto incluye por separado los grupos R^1 es X y R^2 es X; R^1 es X y R^2 es Y; R^1 es X y R^2 es Z; R^1 es Y y R^2 es X; R^1 es Y y R^2 es Y; R^1 es Y y R^2 es Z; R^1 es Z y R^2 es X; R^1 es Z y R^2 es Y; y R^1 es Z y R^2 es Z.

El término "alifático", como se usa en el presente documento, significa hidrocarburos de cadena lineal, ramificados o cíclicos típicamente de C_1 a C_{18} , y en determinada realización de C_1 a C_{10} o de C_1 a C_6 , que están completamente saturados o que contienen una o más unidades de insaturación pero que no son aromáticos. Por ejemplo, los grupos alifáticos adecuados incluyen grupos alquilo, alquenilo, alquinilo sustituidos o sin sustituir lineales, ramificados o cíclicos e híbridos de los mismos, tales como (cicloalquil)alquilo, (cicloalquenil)alquilo o (cicloalquil)alquenilo. Las expresiones "alquilo", "alcoxi", "hidroxialquilo", "alcoxialquilo" y "alcoxycarbonilo", usadas en solitario o como parte de un resto mayor incluyen tanto cadenas lineales como ramificadas que contienen de uno a doce átomos de carbono. Las expresiones "alquenilo" y "alquinilo" usadas en solitario o como parte de un resto mayor incluirán tanto cadenas lineales o ramificadas que contienen de dos a doce átomos de carbono. El término "cicloalquilo", usado en solitario o como parte de un resto mayor, incluirá hidrocarburos C_3 - C_{12} cíclicos que están completamente saturados o que contienen una o más unidades de insaturación, pero que no son aromáticos, incluyendo, pero sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo. Los grupos alifáticos pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más restos, incluyendo, pero sin limitación, alquilo, halo, haloalquilo, hidroxilo, carboxilo, acilo, aciloxi, amino, amido, derivados carboxilo, alquilamino, dialquilamino, arilamino, alcoxi, ariloxi, nitro, ciano, tiol, imina, ácido sulfónico, sulfato, sulfonilo, sulfanilo, sulfinilo, sulfamoilo, éster, ácido carboxílico, amida, fosfonilo, fosfinilo, fosforilo, fosfina, tioéster, tioéter, haluro de ácido, anhídrido, oxima, hidrozina, carbamato, ácido fosfónico, fosfato, fosfonato, o cualquier otro grupo funcional viable que no inhiba la actividad farmacológica de este compuesto, sin proteger, o protegido según sea necesario, como se conoce por los expertos en la técnica, por ejemplo, como se indica en Greene, y col., Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons, Segunda Edición, 1991, incorporado por la presente por referencia.

El término "alquilo", como se usa en el presente documento, a menos que se indique otra cosa, se refiere a un hidrocarburo primario, secundario o terciario saturado, lineal, ramificado o cíclico, incluyendo, pero sin limitación, grupo típicamente de C_1 a C_{18} y en determinada realización de C_1 a C_{10} o de C_1 a C_6 , e incluye específicamente metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, t-butilo, pentilo, ciclopentilo, isopentilo, neopentilo, hexilisohehexilo, ciclohexilo, ciclohexilmetilo, 3-metilpentilo, 2, 2-dimetilbutilo y 2,3-dimetilbutilo. Los grupos alquilo pueden estar sustituidos como se ha indicado anteriormente para el término "alifático".

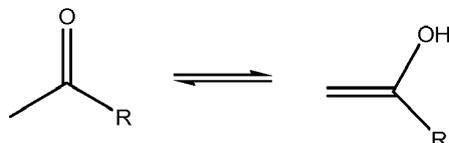
El término "alquilo inferior", como se usa en el presente documento, y a menos que se indique otra cosa, se refiere a un grupo alquilo C_1 a C_4 opcionalmente sustituido, saturado, lineal, ramificado o, si es apropiado, cíclico (por ejemplo, ciclopropilo), incluyendo tanto formas sustituidas como sin sustituir.

Los ejemplos ilustrativos de grupos alquilo son metilo, etilo, propilo, isopropilo, ciclopropilo, butilo, sec-butilo, isobutilo, *tert*-butilo, ciclobutilo, 1-metilbutilo, 1,1-dimetilpropilo, pentilo, ciclopentilo, isopentilo, neopentilo, ciclopentilo, hexilo, isohehexilo y ciclohexilo. A menos se especifique otra cosa, el grupo alquilo puede estar sin sustituir o sustituido con uno o más resto seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, halo, haloalquilo, hidroxilo, carboxilo, acilo, aciloxi, amino, amido, derivados carboxilo, alquilamino, dialquilamino, arilamino, alcoxi, ariloxi, nitro, ciano, tiol, imina, ácido sulfónico, sulfato, sulfonilo, sulfanilo, sulfinilo, sulfamonilo, éster, ácido carboxílico, amida, fosfonilo, fosfinilo, fosforilo, fosfina, tioéster, tioéter, haluro de ácido, anhídrido, oxima, hidrozina, carbamato, ácido fosfónico, fosfato, fosfonato, o cualquier grupo funcional viable diferente que no inhiba la actividad farmacológica de este compuesto, sin proteger, o protegido según sea necesario, como se conoce por los expertos en la técnica, por ejemplo, como se indica en Greene y col., Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 3ª Ed., 1999.

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

El término "quiral", como se usa en el presente documento, incluye un compuesto que tiene la propiedad de que no puede superponerse en su imagen especular.

El término "tautómero", como se usa en el presente documento, se refiere a estructuras alternas que se reconocen en la técnica como en equilibrio con la estructura representada. Por ejemplo, la estructura enol que se indica a continuación es un tautómero de la estructura de cetona y se reconoce como en equilibrio con la estructura de cetona.



5

Como se usa en el presente documento, el término "solvato" o "solvato farmacéuticamente aceptable", es un solvato formado a partir de la asociación de una o más moléculas de disolvente a una o más moléculas de un compuesto de una cualquiera de las fórmulas I, I', II, II', III, III', IV o V o los compuestos representados en la Tabla 1. El término solvato incluye hidratos (por ejemplo, hemi-hidrato, mono-hidrato, dihidrato, trihidrato, tetrahidrato, y similares).

10

El término "alquiltio" se refiere a un alquilsulfuro de cadena lineal o ramificada del número de carbonos especificado, tales como, por ejemplo, alquiltio C₁₋₄, etiltio, -S-alquilo, -S-alquenido, -S-alquinilo, etc.

15 Los términos "alquilamino" o "arilamino" se refieren a un grupo amino que tiene uno o dos sustituyentes alquilo o arilo, respectivamente. A menos que se indique específicamente otra cosa en esta solicitud, cuando alquilo es un resto adecuado, entonces es un alquilo inferior, ya sea sustituido o sin sustituir.

20 El término "alquilsulfonilo" se refiere a una alquilsulfona lineal o ramificada del número de átomos de carbono especificado, como por ejemplo, alquilsulfonilo o metilsulfonilo C₁₋₆.

El término "alcoxicarbonilo" se refiere a un éster de cadena lineal o ramificada de un derivado de ácido carboxílico del número de átomos de carbono especificado, tal como, por ejemplo, un metoxicarbonilo, MeOCO-.

25 Como se usa en el presente documento, el término "nitro" significa -NO₂; el término "sulfhidrido" significa -SH; y el término "sulfonilo" significa -SO₂.

30 Las expresiones "alquenido" y "alquinilo" se refieren a restos alquilo, incluyendo formas tanto sustituidas como sin sustituir, en los que al menos un enlace saturado C-C se reemplaza por un doble o triple enlace. Por lo tanto, alquenido C₂₋₆ puede ser vinilo, alilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 1-pentenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 4-pentenilo, 1-hexenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 4-hexenilo, o 5-hexenilo. De forma análoga, alquinilo C₂₋₆ puede ser etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo, 3-butinilo, 1-pentinilo, 2-pentinilo, 3-pentinilo, 4-pentinilo, 1-hexinilo, 2-hexinilo, 3-hexinilo, 4-hexinilo, o 5-hexinilo.

35 El término "alquileo" incluye un radical alquilo saturado, de cadena lineal, divalente de la fórmula -(CH₂)_n-, en la que "n" puede ser cualquier número entero de 1 a 12.

40 "Alquilo", "alcoxi", "alquenido", "alquinilo", etc., incluye grupos tanto de cadena lineal como ramificados. Sin embargo, la referencia a un radical individual tal como "propilo", incluye únicamente ese radical de cadena lineal, mientras que un isómero de cadena ramificada, tal como "isopropilo", se denomina específicamente.

45 El término "arilo", como se usa en el presente documento, y a menos que se indique otra cosa se refiere a cualquier anillo carbono estable monocíclico, bicíclico o tricíclico de hasta 8 miembros en cada anillo, en el que al menos un anillo es aromático como se define por la regla 4n+2 de Huckel, y especialmente fenilo, bifenilo o naftilo. El término incluye restos tanto sustituidos como sin sustituir. El grupo arilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más restos. Los ejemplos de sustituyentes incluyen alquilo, halo, haloalquilo, hidroxilo, carboxilo, acilo, aciloxi, amino, amido, derivados carboxilo, alquilamino, dialquilamino, arilamino, alcoxi, ariloxi, nitro, ciano, ácido sulfónico, tiol, imina, sulfato, sulfonilo, sulfanilo, sulfinilo, sulfamoilo, éster, ácido carboxílico, amida, fosfato, fosfonilo, fosfinilo, fosforilo, fosfina, tioéster, tioéter, haluro de ácido, anhídrido, oxima, hidrozina, carbamato, ácido fosfónico, fosfonato, sin proteger, o protegidos según sea necesario, como se conoce por los expertos en la técnica, por ejemplo, como se indica en Greene, y col., "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley and Sons, Segunda Edición, 1991.

50 El término "alcarilo" o "alquilarilo" se refiere a un grupo alquilo con un sustituyente arilo o un grupo alquilo unido a la molécula a través de un grupo arilo como se define en el presente documento. El término "aralquilo" o "arilalquilo" se refiere a un grupo arilo sustituido con un sustituyente alquilo o unido a la molécula a través de un grupo alquilo como se ha definido anteriormente.

55 El término "alcoxi" significa un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene un radical oxígeno unido, teniendo el grupo alquilo el número de carbonos especificado o cualquier número dentro de este intervalo. Por ejemplo, un "-O-alquilo", alcoxi C₁₋₄, metoxi, etc.

60 El término "acilo" incluye un grupo de la fórmula C(O)R', en la que R' es un alquilo lineal, ramificado o cíclico

(incluyendo alquilo inferior), residuo carboxilato de un aminoácidos, arilo incluyendo fenilo, heteroarilo, alcarilo, aralquilo incluyendo bencilo, alcoxilquilo incluyendo metoximetilo, ariloxialquilo tal como fenoximetilo; o alquilo sustituido (incluyendo alquilo inferior), arilo incluyendo fenilo opcionalmente sustituido con cloro, bromo, flúor, yodo, alquilo C₁ a C₄ o alcoxi C₁ a C₄, sulfonato ésteres, tales como alquilo o aralquilo sulfonilo incluyendo metanosulfonilo, el mono, di o trifosfato éster, tritilo o monometoxi-tritilo, bencilo sustituido, alcarilo, aralquilo incluyendo bencilo, alcoxilquilo incluyendo metoximetilo, ariloxialquilo tal como fenoximetilo. Los grupos arilo comprenden óptimamente A un grupo fenilo. En realizaciones no limitantes, los grupos acilo incluyen acetilo, trifluoroacetilo, metilacetilo, ciclopropilacetilo, ciclopropilcarboxi, propionilo, butirilo, isobutirilo, hexanoilo, heptanoil octanoilo, neo-heptanoilo, fenilacetilo, 2-acetoxi-2-fenilacetilo, difenilacetilo, α -metoxi- α -trifluorometil-fenilacetilo, bromoacetilo, 2-nitro-bencenoacetilo, 4-cloro-bencenoacetilo, 2-cloro-2,2-difenilacetilo, 2-cloro-2-fenilacetilo, trimetilacetilo, clorodifluoroacetilo, perfluoroacetilo, fluoroacetilo, bromodifluoroacetilo, metoxiacetilo, 2-tiofenoacetilo, clorosulfonilacetilo, 3-metoxifenilacetilo, fenoxiacetilo, terc-butilacetilo, tricloroacetilo, monocloro-acetilo, dicloroacetilo, 7H-dodecafluoro-heptanoilo, perfluoro-heptanoilo, 7H-dodeca-fluoroheptanoilo, 7-clorododecafluoro-heptanoilo, 7-cloro-dodecafluoro-heptanoilo, 7H-dodecafluoroheptanoilo, 7H-dodeca-fluoroheptanoilo, nona-fluoro-3,6-dioxa-heptanoilo, nonafluoro-3,6-dioxaheptanoilo, perfluoroheptanoilo, metoxibenzoilo, metil 3-amino-5-feniltiofeno-2-carboxilo, 3,6-dicloro-2-metoxi-benzoilo, 4-(1,1,2,2-tetrafluoro-etoxi)-benzoilo, 2-bromo-propionilo, omega-aminocapriilo, decanoilo, n-pentadecanoilo, estearilo, 3-ciclopentil-propionilo, 1-benceno-carboxilo, O-acetilmandelilo, pivaloil acetilo, 1-adamantano-carboxilo, ciclohexano-carboxilo, 2,6-piridinadicarboxilo, ciclopropano-carboxilo, ciclobutano-carboxilo, perfluorociclohexil carboxilo, 4-metilbenzoilo, clorometil isoxazolil carbonilo, perfluorociclohexil carboxilo, crotonilo, 1-metil-1H-indazol-3-carbonilo, 2-propenilo, isovalerilo, 1-pirrolidinacarbonilo, 4-fenilbenzoilo.

El término "acilamino" incluye un grupo que tiene una estructura de "-N(R')-C(=O)-R'", en la que cada R' es independientemente como se ha definido anteriormente.

El término "éster" incluye un grupo de la estructura "-C(=O)-O-R'" o "-O-C(=O)-R'", en la que R' es un alquilo lineal, ramificado o cíclico (incluyendo alquilo inferior), un residuo carboxilato de un aminoácido, arilo incluyendo fenilo, heteroarilo, alcarilo, aralquilo incluyendo bencilo, alcoxilquilo incluyendo metoximetilo, ariloxialquilo tal como fenoximetilo; o alquilo sustituido (incluyendo alquilo inferior), arilo incluyendo fenilo opcionalmente sustituido con cloro, bromo, flúor, yodo, alquilo C₁ a C₄ o alcoxi C₁ a C₄, sulfonato ésteres, tales como alquilo o aralquilo sulfonilo incluyendo metanosulfonilo, el mono, di o trifosfato éster, tritilo o monometoxi-tritilo, bencilo sustituido, alcarilo, aralquilo incluyendo bencilo, alcoxilquilo incluyendo metoximetilo, ariloxialquilo tal como fenoximetilo. Los grupos arilo comprenden óptimamente un grupo fenilo.

El término "heteroátomo" incluye un átomo distinto de carbono o hidrógeno en la estructura de un compuesto heterocíclico, ejemplos no limitantes de los cuales son nitrógeno, oxígeno, azufre, fósforo o boro.

El término "carbonilo" o "incluye un grupo de la estructura "-C(=O)-X-R'" o "X-C(=O)-R'", donde X es O, S, o un enlace, y cada R es independientemente como se ha definido anteriormente para "éster".

El término "heterociclo", "heterociclilo", o "heterocíclico", como se usa en el presente documento, incluye sistemas anulares no aromáticos que tienen de cuatro a catorce miembros, preferiblemente de cinco a diez, en los que uno o más carbonos en el anillo, preferiblemente de uno a cuatro, se reemplazan cada uno por un heteroátomo. Los ejemplos de anillos heterocíclicos incluyen 3-1H-bencimidazol-2-ona, (1-sustituido)-2-oxo-bencimidazol-3-ilo, 2-tetrahidro-furanilo, 3-tetrahidrofuranilo, 2-tetrahidropiranilo, 3-tetrahidropiranilo, 4-tetra-hidropiranilo, [1,3]-dioxalanilo, [1,3]-ditiolanilo, [1,3]-dioxanilo, 2-tetra-hidro-tiofenilo, 3-tetrahidrotiofenilo, 2-morfolinilo, 3-morfolinilo, 4-morfolinilo, 2-tiomorfolinilo, 3-tiomorfolinilo, 4-tiomorfolinilo, 1-pirrolidinilo, 2-pirrolidinilo, 3-pirrolidinilo, 1-piperazinilo, 2-piperazinilo, 1-piperidinilo, 2-piperidinilo, 3-piperidinilo, 4-piperidinilo, 4-tiazolidinilo, diazolonilo, diazolonilo N-sustituido, 1-ftalimidinilo, benzoxanilo, benzopirrolidinilo, benzopiperidinilo, benzoxolanilo, benzotiolanilo y benzotianilo. También se incluye dentro del alcance del término "heterociclilo" o "heterocíclico", como se usa en el presente documento, un grupo en el que un anillo que contiene heteroátomo no aromático está condensado a uno o más anillos aromáticos o no aromáticos, tales como en un indolinilo, cromanilo, fenantridinilo o tetrahidroquinolinilo, donde el radical o punto de unión está en el anillo que contiene heteroátomo no aromático. El término "heterociclo", "heterociclilo" o "heterocíclico", ya sea saturado o parcialmente insaturado, también se refiere a anillos que están opcionalmente sustituidos.

El término "heteroarilo", usado en solitario o como parte de un resto mayor como en "heteroaralquilo" o "heteroarilalcoxi", se refiere a grupos anulares heteroaromáticos que tienen de cinco a catorce miembros. Los ejemplos de anillos heteroarilo incluyen 2-furanilo, 3-furanilo, 3-furazanilo, N-imidazolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo, 5-imidazolilo, 3-isoxazolilo, 4-isoxazolilo, 5-isoxazolilo, 2-oxadiazolilo, 5-oxadiazolilo, 2-oxazolilo, 4-oxazolilo, 5-oxazolilo, 1-pirrolilo, 2-pirrolilo, 3-pirrolilo, 1-pirazolilo, 2-pirazolilo, 3-pirazolilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-pirimidilo, 4-pirimidilo, 5-pirimidilo, 3-piridazinilo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo, 5-tetrazolilo, 2-triazolilo, 5-triazolilo, 2-tienilo, 3-tienilo, carbazolilo, bencimidazolilo, benzotienilo, benzofuranilo, indolilo, quinolinilo, benzotriazolilo, benzotiazolilo, benzooxazolilo, bencimidazolilo, isoquinolinilo, indazolilo, isoindolilo, acridinilo y benzoisoxazolilo. También se incluye dentro del alcance del término "heteroarilo", como se usa en el presente documento, un grupo en el que un anillo heteroatómico está condensado a uno o más anillos aromáticos o no aromáticos, donde el radical o

punto de unión está en el anillo heteroaromático. Los ejemplos incluyen tetrahydroquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo y pirido [3,4-d]pirimidinilo. El término "heteroarilo" también se refiere a anillos que están opcionalmente sustituidos. El término "heteroarilo" puede usarse de forma intercambiable con la expresión "anillo heteroarilo" o el término "heteroaromático".

5 El término "amino", como se usa en el presente documento, a menos que se indique otra cosa, incluye un resto representado por la estructura "-N(R)₂", e incluye aminas primarias, secundarias y terciarias opcionalmente sustituidas con grupos alquilo, arilo, heterociclilo, y/o sulfonilo. Por lo tanto, (R)₂ puede representar dos átomos de hidrógeno, dos restos alquilo, o un resto hidrógeno y un resto alquilo.

10 El término "amido", como se usa en el presente documento, incluye un carbonilo amino-sustituido, mientras que el término "amidino" significa un grupo que tiene la estructura "-C(=NH)-NH₂".

15 El término "contraión" se refiere a una especie iónica negativa o positivamente cargada que se acompaña de una especie iónica opuestamente cargada para mantener la neutralidad eléctrica. Los contraiones cargados negativamente incluyen contraiones inorgánicos y contraiones orgánicos, incluyendo, pero sin limitación, cloro, bromo, yodo, flúor, fosfato, acetato, formiato, sulfonato, trifluoroacetato acetato, adipato, alginato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato, bisulfato, butirato, citrato, canforato, canforsulfonato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, formiato, fumarato, glucoheptanoato, glicerofosfato, glicolato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, 2-hidroxietanosulfonato, lactato, maleato, malonato, metanosulfonato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, oxalato, palmoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfato, picrato, pivalato, propionato, salicilato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, tosilato y undecanoato. Los contraiones cargados positivamente incluyen, pero sin limitación, contraiones de metal alcalino (por ejemplo, sodio y potasio), de metal alcalinotérreo (por ejemplo, magnesio), de amonio y contraiones N⁺(alquil C₁₋₄)₄.

25 La expresión "amina cuaternaria", como se usa en el presente documento, incluye sales de amonio cuaternario que tienen un nitrógeno cargado positivamente. Se forman por la reacción entre un nitrógeno básico en el compuesto de interés y un agente cuaternizante apropiado, tal como, por ejemplo, yoduro de metilo o yoduro de bencilo. Los contraiones apropiados que acompañan a una amina cuaternaria incluyen acetato, trifluoroacetato, iones de cloro, bromo y yodo.

30 El término "sustituido" incluye múltiples grados de sustitución por uno o más sustituyentes nombrados, tales como, por ejemplo, halo, hidroxilo, tio, alquilo, alquenilo, alquinilo, nitro, ciano, azido, amino, carboxamido, etc. Cuando existen múltiples posibilidades de sustituyentes, el compuesto puede estar sustituido por uno o más de los grupos de sustituyentes desvelados o reivindicados, independientemente entre sí, y tomarse de forma individual o en plural.

35 El término "protegido", como se usa en el presente documento, y a menos que se indique otra cosa se refiere a un grupo que se añade a un átomo de oxígeno, nitrógeno o fósforo para impedir su reacción adicional o para otros fines. Se conoce por los expertos en la técnica de la síntesis orgánica una amplia diversidad de grupos protectores oxígeno y nitrógeno.

40 La expresión "grupo protector", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo que puede unirse a un grupo reactivo, incluyendo heteroátomos tales como oxígeno o nitrógeno, para impedir que el grupo reactivo participe en una reacción. Puede usarse cualquier grupo protector indicado, por ejemplo, en Greene y col., Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 3^a Ed., 1999. Los ejemplos de grupos protectores adecuados incluyen, pero sin limitación, grupos alcoxilalquilo tales como etoximetilo y metoximetilo; grupos protectores sililo, tales como *tert*-butildimetil sililo (TBS), fenildimetilsililo, trimetilsililo (TMS), 2-trimetilsililetoximetilo (SEM) y 2-trimetilsililetilo; y bencilo y bencilo sustituido.

45 Ha de apreciarse que los diversos estereoisómeros posibles de los grupos que se han mencionado anteriormente y en el presente documento están dentro del significado de los términos individuales y los ejemplos, a menos que se indique otra cosa. Como un ejemplo ilustrativo, "1-metil-butilo" existe tanto en la forma (R) como en la forma (S), por lo tanto, tanto (R)-1-metil-butilo como (S)-1-metil-butilo se incluyen por el término "1-metil-butilo", a menos que se indique otra cosa.

50 El término "paciente" incluye sujetos humanos y veterinarios.

55 Una "cantidad eficaz" es la cantidad de compuesto en el que se consigue un resultado beneficioso cuando el compuesto se administra a un paciente o alternativamente, la cantidad de compuesto que posee una actividad deseada *in vivo* o *in vitro*. En el caso de trastornos proliferativos, un resultado clínico beneficioso incluye una reducción en el grado o la gravedad de los síntomas asociados con la enfermedad o trastorno y/o un aumento de la longevidad y/o la calidad de vida del paciente en comparación con la ausencia del tratamiento. Por ejemplo, para un sujeto con cáncer, un "resultado clínico beneficioso" incluye una reducción en la masa tumoral, una reducción en la velocidad de crecimiento tumoral, una reducción en la metástasis, una reducción en la gravedad de los síntomas asociados con el cáncer y/o un aumento en la longevidad del sujeto en comparación con la ausencia del tratamiento.

La cantidad precisa de compuesto administrada a un sujeto dependerá del tipo y gravedad de la enfermedad o afección y de las características del paciente, tales como salud general, edad, sexo, peso corporal y tolerancia a los fármacos. También dependerá del grado, gravedad y tipo de trastorno proliferativo. El experto en la materia será capaz de determinar las dosificaciones apropiadas dependiendo de estas y otros factores.

5 El término "cantidad inhibidora de quinasa", como se utiliza en el presente documento, se refiere a una cantidad del compuesto que inhibe una enzima quinasa en comparación con un control ensayado por los métodos descritos en el presente documento.

10 La expresión "cantidad inhibidora de PCT90", como se utiliza en el presente documento, se refiere a una cantidad del compuesto que inhibe PCT90 en comparación con un control ensayado por los métodos descritos en el presente documento.

15 La expresión "muestra biológica", como se utiliza en el presente documento, incluye, sin limitación, cultivos celulares o extractos de los mismos; preparaciones de una enzima adecuada para el ensayo *in vitro*; material de biopsia obtenido a partir de un mamífero o extractos de los mismos; y sangre, saliva, orina, heces, semen, lágrimas, u otros fluidos corporales o extractos de los mismos.

20 El término "cáncer" incluye, entre otros, tumores sólidos y tumores de transmisión hemática e incluyen, entre otros, los siguientes cánceres: mama, ovario, cuello uterino, próstata, testículos, tracto genitourinario, esófago, laringe, glioblastoma, estómago, piel, queratoacantoma, pulmón, carcinoma epidermoide, carcinoma de células grandes, carcinoma de células pequeñas, adenocarcinoma de pulmón, hueso, colon, adenoma, páncreas, adenocarcinoma, tiroides, carcinoma folicular, carcinoma no diferenciado, carcinoma papilar, seminoma, melanoma, sarcoma, carcinoma de vejiga, carcinoma hepático y pasajes biliares, carcinoma renal, trastornos mieloides, trastornos linfoides, de Hodgkin, células pilosas, cavidad bucal y faringe (oral), labios, lengua, boca, faringe, intestino delgado, colon-recto, intestino grueso, recto, cerebro, sistema nervioso central y leucemia. El término "cáncer" incluye cáncer primario, cánceres secundarios al tratamiento y cánceres metastásicos.

30 La expresión "transportador farmacéuticamente aceptable" se refiere a un transportador, adyuvante o vehículo no tóxicos que puede administrarse a un paciente, junto con un compuesto de la presente invención, y que no destruye la actividad farmacológica del mismo.

35 La expresión "enfermedad mediada por GSK-3" o "afección mediada por GSK-3", como se utiliza en el presente documento, significa cualquier enfermedad u otra afección o estado perjudicial en el que se sabe que GSK-3 desempeña un papel. Dichas enfermedades o afecciones incluyen, sin limitación, diabetes, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson, demencia asociada con el SIDA, esclerosis lateral amiotrófica (ELA), esclerosis múltiple (EM), esquizofrenia, cardiomiocitos, hipertrofia, reperusión/isquemia, y calvicie.

40 La expresión "enfermedad mediada por CDK-2" o "afección mediada por CDK-2", como se utiliza en el presente documento, significa cualquier enfermedad u otra afección perjudicial en la que se sabe que CDK-2 desempeña un papel. El término "enfermedad mediada por CDK-2" o "afección mediada por CDK-2" también significa aquellas enfermedades o afecciones que se alivian por el tratamiento con un inhibidor CDK-2. Dichas afecciones incluyen, sin limitación, cáncer, enfermedad de Alzheimer, restenosis, angiogénesis, glomerulonefritis, citomegalovirus, VIH, herpes, psoriasis, aterosclerosis, alopecia, y enfermedades autoinmunitarias, tales como artritis reumatoide, como se describen por ejemplo en Fischer, P. M. y Lane, D. P., *Current Medicinal Chemistry*, 7, 1213-1245 (2000); Mani, S., Wang, C., Wu, K., Francis, R. y Pestell, R., *Exp. Opin. Invest. Drugs*, 9, 1849 (2000); Fry, D. W. y Garrett, M. D., *Current Opinion in Oncologic, Endocrine & Metabolic Investigational Drugs*, 2, 40-59 (2000).

50 La expresión "enfermedad mediada por ERK" o "afección mediada por ERK", como se utiliza en el presente documento, significa cualquier enfermedad u otra afección perjudicial en la que ERK puede desempeñar un papel. El término "enfermedad mediada por ERK-2" o "afección mediada por ERK-2" también significa aquellas enfermedades o afecciones que se alivian por el tratamiento con un inhibidor ERK-2. Dichas afecciones incluyen, sin limitación, cáncer, apoplejía, diabetes, hepatomegalia, enfermedad cardiovascular incluyendo cardiomegalia, enfermedad de Alzheimer, fibrosis quística, enfermedad viral, enfermedades autoinmunitarias, aterosclerosis, restenosis, psoriasis, trastornos alérgicos incluyendo asma, inflamación, trastornos neurológicos y enfermedades relacionadas con las hormonas. La proteína quinasa ERK-2 y su implicación en diversas enfermedades se han descrito por ejemplo en Bokemeyer *et al.* 1996, *Kidney Int.* 49, 1187; Anderson *et al.*, 1990, *Nature* 343, 651; Crews *et al.*, 1992, *Science* 258, 478; Bjorbaek *et al.*, 1995, *J. Biol. Chem.* 270, 18848; Rouse *et al.*, 1994, *Cell* 78, 1027; Raingeaud *et al.*, 1996, *Mol. Cell Biol.* 16, 1247; Raingeaud *et al.* 1996; Chen *et al.*, 1993 *Proc. Natl. Acad. Sci. EE. UU.* 90, 10952; Oliver *et al.*, 1995, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 210, 162; Moodie *et al.*, 1993, *Science* 260, 1658.; Frey y Mulder, 1997, *Cancer Res.* 57, 628; Sivaraman *et al.*, 1997, *J Clin. Invest.* 99, 1478; Whelchel *et al.*, 1997, *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 16, 589.

65 La expresión "enfermedad mediada por AKT" o "afección mediada por AKT", como se utiliza en el presente documento, significa cualquier enfermedad u otra afección perjudicial en la que se sabe que AKT desempeña un

papel. La expresión "enfermedad mediada por AKT" o "afección mediada por AKT" también significa aquellas enfermedades o afecciones que se alivian por el tratamiento con un inhibidor AKT. Las enfermedades o afecciones mediadas por AKT incluyen, entre otros, trastornos proliferativos, cáncer y trastornos neurodegenerativos. La asociación de AKT, también conocida como proteína quinasa B, con diversas enfermedades se ha descrito por ejemplo en Khwaja, A., *Nature*, págs. 33-34, 1990; Zang, Q. Y., *et al*, *Oncogene*, 19 2000; Kazuhiko, N., *et al*, *The Journal of Neuroscience*, 20 2000.

La expresión "enfermedad mediada por Src" o "afección mediada por Src", como se utiliza en el presente documento, significa cualquier enfermedad u otra afección perjudicial en la que se sabe que Src desempeña un papel. El término "enfermedad mediada por Src" o "afección mediada por Src" también significa aquellas enfermedades o afecciones que se alivian por el tratamiento con un inhibidor Src. Dichas afecciones incluyen, sin limitación, hipercalcemia, osteoporosis, osteoartritis, cáncer, tratamiento sintomático de metástasis ósea, y enfermedad de Paget. La proteína quinasa Src y su implicación en diversas enfermedades se han descrito por ejemplo en Soriano, *Cell*, 69, 551 (1992); Soriano *et al.*, *Cell*, 64, 693 (1991); Takayanagi, *J. Clin. Invest.*, 104, 137 (1999); Boschelli, *Drugs of the Future* 2000, 25(7), 717, (2000); Talamonti, *J. Clin. Invest.*, 91, 53 (1993); Lutz, *Biochem. Biophys. Res.* 243, 503 (1998); Rosen, *J. Biol. Chem.*, 261, 13754 (1986); Bolen, *Proc. Natl. Acad. Sci. EE. UU.*, 84, 2251 (1987); Masaki, *Hepatology*, 27, 1257 (1998); Biscardi, *Adv. Cancer Res.*, 76, 61 (1999); Lynch, *Leukemia*, 7, 1416 (1993); Wiener, *Clin. Cancer Res.*, 5, 2164 (1999); Staley, *Cell Growth Diff.*, 8, 269 (1997).

La expresión "enfermedad mediada por Lck" o "afección mediada por Lck", como se utiliza en el presente documento, significa cualquier estado de enfermedad u otra afección perjudicial en la que se sabe que Lck desempeña un papel. La expresión "enfermedad mediada por Lck" o "afección mediada por Lck" también significa aquellas enfermedades o afecciones que se alivian por el tratamiento con un inhibidor Lck. Las enfermedades o afecciones mediadas por Lck incluyen, entre otros, enfermedades autoinmunitarias, tales como rechazo al trasplante, alergias, artritis reumatoide, y leucemia. La asociación de Lck con diversas enfermedades se ha descrito por ejemplo en Molina *et al.*, *Nature*, 357, 161 (1992).

La expresión "enfermedad mediada por Abl" o "afección mediada por Abl", como se utiliza en el presente documento, significa cualquier estado de enfermedad u otra afección perjudicial en la que se sabe que Abl desempeña un papel. La expresión "enfermedad mediada por Abl" o "afección mediada por Abl" también significa aquellas enfermedades o afecciones que se alivian por el tratamiento con un inhibidor Abl. Las enfermedades o afecciones mediadas por Abl incluyen, entre otros, leucemias, particularmente leucemia mielóide crónica. La asociación de Abl con diversas enfermedades se ha descrito por ejemplo en Druker, *et al.*, *N. Engl. J. Med.* **2001**, 344, 1038-1042.

La expresión "enfermedad mediada por cKit" o "afección mediada por cKit", como se utiliza en el presente documento, significa cualquier estado de enfermedad u otra afección perjudicial en la que se conoce que cKit desempeña un papel. La expresión "enfermedad mediada por cKit" o "afección mediada por cKit" también significa aquellas enfermedades o afecciones que se alivian por el tratamiento con un inhibidor cKit. Las enfermedades o afecciones mediadas por cKit incluyen, entre otros, mastocitosis/células mastoides, leucemia, tumor del estroma gastrointestinal, linfocito citolítico natural sinonasal/T, linfoma, seminoma/disgerminoma, carcinoma tiroideo, carcinoma de pulmón de células pequeñas, melanoma maligno, carcinoma adenoide quístico, carcinoma ovárico, leucemia mielógena aguda, linfoma anaplásico de células grandes, angiosarcoma, carcinoma endometrial, LLA pediátrica de linfocitos T/linfoma, carcinoma de mama y carcinoma de próstata. La asociación de cKit con diversas enfermedades se ha descrito por ejemplo en Heinrich, *et al.*, *J. Clinical Oncology* **2002**, 20, 1692-1703.

La expresión "enfermedad mediada por Flt3" o "afección mediada por Flt3", como se utiliza en el presente documento, significa cualquier estado de enfermedad u otra afección perjudicial en la que se sabe que Flt3 desempeña un papel. La expresión "enfermedad mediada por Flt3" o "afección mediada por Flt3" también significa aquellas enfermedades o afecciones que se alivian por el tratamiento con un inhibidor Flt3. Las enfermedades o afecciones mediadas por Flt3 incluyen, entre otros, leucemia mielógena aguda, leucemia de linaje mixto y leucemia linfocítica aguda. La asociación de Flt3 con diversas enfermedades se ha descrito por ejemplo en Sternberg y Licht, *Curr. Opin Hematol.* **2004**, 12, 7-13.

La expresión "enfermedad mediada por KDR" o "afección mediada por KDR", como se utiliza en el presente documento, significa cualquier estado de enfermedad u otra afección perjudicial en la que se sabe que KDR desempeña un papel. El término "enfermedad mediada por KDR" o "afección mediada por KDR" también significa aquellas enfermedades o afecciones que se alivian por el tratamiento con un inhibidor KDR. Las enfermedades o afecciones mediadas por KDR incluyen, entre otros, carcinoma de pulmón, mama, tracto gastrointestinal, riñón, vejiga, ovario y endometrio, tumores intracraneales incluyendo glioblastoma multiforme, hemangioblastoma capilar esporádico, neoplasias hematológicas, incluyendo linfoma de linfocitos T, leucemia linfoblástica aguda, linfoma de Burkitt y leucemia promielocítica, degeneración macular asociada a la edad, enfermedad ocular herpética, artritis reumatoide, isquemia cerebral y endometriosis. La asociación de KDR con diversas enfermedades se ha descrito por ejemplo en Ferrara, *Endocrine Reviews* **2004**, 25, 581-611.

El término "enfermedad mediada por PCT90" o "afección mediada por PCT90" se refiere a una afección en la que se

sabe que PCT90 desempeña un papel. Las afecciones incluyen, entre otros, trastornos inflamatorios, proliferación celular anormal, trastornos autoinmunitarios, isquemia, trastornos fibrogenéticos, incluyendo, entre otros, esclerodermia, polimiositis, lupus sistémico, artritis reumatoide, cirrosis hepática, formación de queloides, nefritis intersticial, y fibrosis pulmonar. (Strehlow, documentos WO 02/02123; PCT/US01/20578).

5

Tratamiento

Los compuestos descritos en el presente documento, resultan particularmente útiles para el tratamiento o prevención de un trastorno mediado por quinasas o mediado por PCT90. En una realización, los compuestos descritos en el presente documento, resultan útiles para el tratamiento o prevención de un trastorno proliferativo, incluyendo metástasis del cáncer. En otra realización, los compuestos descritos en el presente documento, resultan útiles para el tratamiento o prevención de un trastorno inflamatorio o autoinmunitario asociado por quinasas o PCT90.

10

Un aspecto de la invención se refiere a compuestos y composiciones que resultan útiles para el tratamiento del cáncer.

15

Otro aspecto de la invención se refiere al tratamiento de los siguientes cánceres: mama, ovario, cuello uterino, próstata, testículos, tracto genitourinario, esófago, laringe, glioblastoma, estómago, piel, queratoacantoma, pulmón, carcinoma epidermoide, carcinoma de células grandes, carcinoma de células pequeñas, adenocarcinoma de pulmón, hueso, colon, adenoma, páncreas, adenocarcinoma, tiroides, carcinoma folicular, carcinoma no diferenciado, carcinoma papilar, seminoma, melanoma, sarcoma, carcinoma de vejiga, carcinoma hepático y pasajes biliares, carcinoma renal, trastornos mieloides, trastornos linfoides, de Hodgkin, células pilosas, cavidad bucal y faringe (oral), labios, lengua, boca, faringe, intestino delgado, colon-recto, intestino grueso, recto, cerebro, sistema nervioso central y leucemia.

20

25

Otro aspecto de la invención es un método para tratar el cáncer que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I, I', II, II', III, III', IV o V descrito en el presente documento a un paciente con cáncer.

30

35

40

La angiogénesis se caracteriza por la proliferación de células endoteliales para formar nuevos vasos sanguíneos (a menudo llamada neovascularización). La inhibición de la mitosis de las células endoteliales da lugar a la inhibición de la angiogénesis. Otro aspecto de la presente invención se refiere por lo tanto a la inhibición de la mitosis indeseable, incluyendo la angiogénesis indeseable. Una enfermedad en mamíferos caracterizada por la mitosis celular indeseable, como se define en el presente documento, incluye, entre otros, estimulación excesiva o anormal de las células endoteliales (p. ej., aterosclerosis), tumores sólidos y metástasis tumoral, tumores benignos, por ejemplo, hemangiomas, tracomas, y granulomas piógenos, anomalías vasculares, cicatrización anormal de heridas, trastornos inflamatorios e inmunitarios, enfermedad de Bechet, gota o artritis gotosa, angiogénesis anormal que acompaña la artritis reumatoide, enfermedades cutáneas, tales como psoriasis, retinopatía diabética y otras enfermedades angiogénicas oculares, tales como retinopatía del prematuro (fibroplasia retrolental), degeneración macular, rechazo de injerto corneal, glaucoma neovascular y síndrome de Osler Weber (enfermedad de Osler-Weber-Rendu).

45

Otra angiogénesis no deseada implica procesos normales incluyendo la ovulación y la implantación de una blástula. Las composiciones descritas previamente pueden utilizarse como agente de control de la natalidad al reducir o prevenir la vascularización uterina requerida para la implantación del embrión. Por consiguiente, las composiciones descritas previamente pueden utilizarse para bloquear la ovulación y la implantación de una blástula o para bloquear la menstruación (inducir amenorrea).

50

55

Las enfermedades asociadas con la mitosis indeseable incluyendo la neovascularización pueden tratarse según la presente invención. Dichas enfermedades incluyen, entre otros, enfermedad ocular neovascular, retinopatía diabética, retinopatía del prematuro, rechazo de injerto corneal, glaucoma neovascular y fibroplasia retrolental, queratoconjuntivitis epidémica, deficiencia de vitamina A, uso excesivo de lentes de contacto, queratitis atópica, queratitis límbica superior, pterigión queratitis sicca, síndrome de Sjögren, acné rosácea, filectenulosis, sífilis, infecciones por *Mycobacteria*, degeneración lipídica, quemaduras químicas, úlceras bacterianas, úlceras fúngicas, infecciones por herpes simple, infecciones por herpes zóster, infecciones por protozoos, sarcoma de Kaposi, úlcera de Mooren, degeneración marginal de Terrien, queratólisis marginal, traumatismo, artritis reumatoide, lupus sistémico, poliarteritis, sarcoidosis de Wegener, escleritis, enfermedad de Steven-Johnson, penfigoide, queratotomía radial y rechazo de injerto corneal.

60

65

Otras enfermedades asociadas con la mitosis indeseable incluyen que la neovascularización puede tratarse según la presente invención. Dichas enfermedades incluyen, entre otros, anemia de células falciformes, sarcoide, pseudoxantoma elástico, enfermedad de Paget, oclusión de la vena, oclusión de la arteria, enfermedad obstructiva de la carótida, uveítis/vitritis crónica, enfermedad de Lyme, lupus eritematoso sistémico, enfermedad de Eales, enfermedad de Bechet, infecciones que causan retinitis o coroiditis, histoplasmosis ocular presunta, enfermedad de Best, miopía, foveas papilares, enfermedad de Stargart, pars planitis, desprendimiento de la retina crónico, síndromes de hiperviscosidad, toxoplasmosis, y complicaciones post-láser. Otras enfermedades incluyen, entre otros, enfermedades asociadas con rubeosis (neovascularización en iris y ángulo) y enfermedades causadas por la

proliferación anormal de tejido fibrovascular o fibroso que incluye todas las formas de vitreorretinopatía proliferativa, estén o no asociadas con diabetes.

5 Otro aspecto de la invención se refiere al tratamiento de enfermedades inflamatorias incluyendo, entre otros, estimulación excesiva o anormal de las células endoteliales (p. ej., aterosclerosis), tumores sólidos y metástasis tumoral, tumores benignos, por ejemplo, hemangiomas, neuromas acústicos, tracomas, y granulomas piógenos, anomalías vasculares, cicatrización anormal de heridas, trastornos inflamatorios e inmunitarios, enfermedad de Bechet, gota o artritis gotosa, angiogénesis anormal que acompaña la artritis reumatoide, enfermedades cutáneas, tales como psoriasis, retinopatía diabética y otras enfermedades angiogénicas oculares, tales como retinopatía del
10 prematuro (fibroplasia retrolental), degeneración macular, rechazo de injerto corneal, glaucoma neovascular y síndrome de Osler Weber (enfermedad de Osler-Weber-Rendu). Otra angiogénesis no deseada implica procesos normales incluyendo la ovulación y la implantación de una blástula. Por consiguiente, las composiciones descritas previamente pueden utilizarse para bloquear la ovulación y la implantación de una blástula o para bloquear la
15 menstruación (inducir amenorrea).

Otro aspecto de la presente invención se refiere a una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula II o II' o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en la inhibición de la actividad de PCT90 en un paciente. La invención también proporciona los compuestos para su uso en el tratamiento de una enfermedad que se media por
20 PCT90.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula II o II' o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en la inhibición de la actividad Aurora A en un paciente.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula II o II' o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento o prevención de una enfermedad mediada por GSK-3 con un inhibidor GSK-3.
25

Un aspecto de la presente invención se refiere a una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula II o II' o una composición farmacéutica del mismo para su uso en la mejora de la síntesis de glicógeno y/o
30 disminución de los niveles de glucosa en sangre de un paciente en necesidad del mismo. Esto resulta especialmente útil para pacientes diabéticos. Otro aspecto se refiere a inhibir la producción de la proteína Tau hiperfosforilada, que es útil para detener o ralentizar la progresión de la enfermedad de Alzheimer. Otro aspecto se refiere a inhibir la fosforilación de la β -catenina, que es útil para tratar la esquizofrenia.

Otro aspecto de la invención se refiere a inhibir la actividad de GSK-3 en una muestra biológica, que comprende poner en contacto la muestra biológica con un inhibidor de GSK-3 de fórmula II o II'.
35

Otro aspecto de la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula II o II' o una composición que comprende dicho compuesto para su uso en la inhibición de la actividad de GSK-3 en un paciente.
40

Otro aspecto de la presente invención se refiere a una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula II o II' o una composición farmacéutica del mismo para su uso en el tratamiento o prevención de una enfermedad mediada por CDK-2.

Otro aspecto de la invención se refiere a inhibir la actividad de CDK-2 en una muestra biológica o un paciente, que comprende administrar al paciente un compuesto de fórmula II o II', o una composición que comprende dicho compuesto.
45

Otro aspecto de la presente invención se refiere a una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula II o II' o una composición farmacéutica del mismo para su uso en el tratamiento o prevención de una enfermedad mediada por ERK-2.
50

Otro aspecto de la invención se refiere a inhibir la actividad de ERK-2 en una muestra biológica o un paciente, que comprende administrar al paciente un compuesto de fórmula II o II', o una composición que comprende dicho compuesto.
55

Otro aspecto de la presente invención se refiere a una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula II o II' o una composición farmacéutica del mismo para su uso en el tratamiento o prevención de una enfermedad mediada por AKT.
60

Otro aspecto de la invención se refiere a inhibir la actividad de AKT en una muestra biológica o un paciente, que comprende administrar al paciente un compuesto de fórmula II o II', o una composición que comprende dicho compuesto.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula II o II' o una composición farmacéutica del mismo para su uso en el tratamiento o prevención de una
65

enfermedad mediada por Src.

Otro aspecto de la invención se refiere a inhibir la actividad de Src en una muestra biológica o un paciente, que comprende administrar al paciente un compuesto de fórmula II o II', o una composición que comprende dicho compuesto.

5 Otro aspecto de la presente invención se refiere a una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula II o II', o una composición farmacéutica del mismo para su uso en el tratamiento o prevención de una enfermedad mediada por Lck con un inhibidor Lck.

10 Otro aspecto de la invención se refiere a inhibir la actividad de Lck en una muestra biológica o un paciente, que comprende administrar al paciente un compuesto de fórmula II o II', o una composición que comprende dicho compuesto.

15 Otro aspecto de la presente invención se refiere a una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula II o II', o una composición farmacéutica del mismo para su uso en el tratamiento o prevención de una enfermedad mediada por Abl con un inhibidor Abl.

20 Otro aspecto de la invención se refiere a inhibir la actividad de Abl en una muestra biológica o un paciente, que comprende administrar al paciente un compuesto de fórmula II o II', o una composición que comprende dicho compuesto.

25 Otro aspecto de la presente invención se refiere a una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula II o II', o una composición farmacéutica del mismo para su uso en el tratamiento o prevención de una enfermedad mediada por cKit.

Otro aspecto de la invención se refiere a inhibir la actividad de cKit en una muestra biológica o un paciente, que comprende administrar al paciente un compuesto de fórmula II o II', o una composición que comprende dicho compuesto.

30 Otro aspecto de la presente invención se refiere a una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula II o II', o una composición farmacéutica del mismo para su uso en el tratamiento o prevención de una enfermedad mediada por Flt3.

35 Otro aspecto de la invención se refiere a inhibir la actividad de Flt3 en una muestra biológica o un paciente, que comprende administrar al paciente un compuesto de fórmula II o II', o una composición que comprende dicho compuesto.

40 Otro aspecto de la presente invención se refiere a una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula II o II', o una composición farmacéutica del mismo para su uso en el tratamiento o prevención de una enfermedad mediada por KDR.

45 Otro aspecto de la invención se refiere a inhibir la actividad de KDR en una muestra biológica o un paciente, que comprende administrar al paciente un compuesto de fórmula II o II', o una composición que comprende dicho compuesto.

Una cantidad eficaz para inhibir la proteína quinasa, es una cantidad que provoca la inhibición medible de la actividad de la quinasa cuando se compara con la actividad de la enzima en ausencia de un inhibidor. Cualquier método puede utilizarse para determinar la inhibición, tal como, por ejemplo, los Ejemplos de ensayo biológicos descritos a continuación.

50

Composiciones farmacéuticas

55 Los mamíferos, y específicamente los seres humanos, que padecen un trastorno respiratorio pueden tratarse por inhalación, administración sistémica, oral, tópica o transdérmica de una composición que comprende una cantidad eficaz de los compuestos descritos en el presente documento o una sal farmacéuticamente aceptable, éster o profármaco de los mismos, opcionalmente en un transportador o diluyente farmacéuticamente aceptable.

60 Los compuestos o composiciones se administran generalmente por administración oral o inhalación. Alternativamente, los compuestos pueden administrarse por vía subcutánea, intravenosa, intraperitoneal, intramuscular, parenteral, oral, submucosa, inhalación, transdérmica mediante un parche de liberación retardada, o por vía tópica, en un intervalo de dosificación eficaz para tratar la afección diana.

65 Una dosis eficaz puede determinarse fácilmente mediante el uso de técnicas convencionales y observando los resultados obtenidos en circunstancias análogas. En la determinación de la dosis eficaz, se considera un número de factores, incluyendo, entre otros: la especie del paciente; su tamaño, edad, y salud general; la enfermedad específica involucrada; el grado de implicación o la gravedad de la enfermedad; la respuesta del paciente individual;

el compuesto particular administrado; el modo de administración; las características de biodisponibilidad de la preparación administrada; el régimen de dosis seleccionado; y el uso de medicación concomitante.

En una realización separada, los compuestos de la invención se encuentran en forma de una dosificación inhalada.

5 En la presente realización, los compuestos pueden encontrarse en forma de una suspensión en aerosol, en forma de partículas en polvo seco o líquidas. Los compuestos pueden prepararse para la administración como un pulverizador nasal o en un inhalador, tal como un inhalador dosificador. Los inhaladores dosificadores presurizados ("IDP") administran generalmente partículas aerosolizadas en suspensión en propulsores clorofluorocarbonados, tales como CFC-11, CFC-12, o propulsores no clorofluorocarbonados o alternativos, tales como los fluorocarbonos, HFC-134A o HFC-227 con o sin tensioactivos y agentes de enlace adecuados. Los inhaladores en polvo seco también pueden utilizarse, ya sea activados por la inspiración o administrados por presión de aire o gas, tal como el inhalador en polvo seco descrito en la solicitud de la patente internacional n.º PCT/US92/05225 de Schering Corporation, publicada el 7 de enero 1993, así como el Turbuhaler™ (disponible en Astra Pharmaceutical Products, Inc.) o el Rotahaler™ (disponible en Allen & Hanburys), que pueden utilizarse para administrar las partículas aerosolizadas como un polvo fino molido en grandes agregados solo o en combinación con algunos transportadores farmacéuticamente aceptables p. ej., lactosa; y nebulizadores.

Los compuestos de la invención pueden asimismo administrarse en cantidades específicas, medidas en forma de una suspensión acuosa mediante el uso de un vaporizador con bomba. Las composiciones de suspensión acuosa de la presente invención pueden prepararse mezclando los compuestos con agua y otros excipientes farmacéuticamente aceptables. Las composiciones en suspensión acuosa según la presente invención pueden contener, entre otros, agua, auxiliares y/o uno o más de los excipientes, tales como: agentes de suspensión, p. ej., celulosa microcristalina, carboximetilcelulosa de sodio, hidroxipropilmetilcelulosa; humectantes, p. ej., glicerina y propilenglicol; ácidos, bases o sustancias tampón para ajustar el pH, p. ej., ácido cítrico, citrato de sodio, ácido fosfórico, fosfato de sodio, así como mezclas de tampones citrato y fosfato; tensioactivos, p. ej., Polisorbato 80; y conservantes antimicrobianos, p. ej., cloruro de benzalconio, alcohol feniletílico y sorbato de potasio.

Las dosificaciones sistémicas típicas para todas las afecciones descritas en el presente documento son aquellas que oscilan de 0,01 mg/kg a 1.500 mg/kg de peso corporal por día como una dosis diaria única o dosis diarias divididas. Las dosificaciones preferentes para las afecciones descritas oscilan de 0,5-1.500 mg por día. Una dosificación más particularmente preferente para las afecciones deseadas oscila de 5-750 mg por día. Las dosificaciones típicas pueden variar también de 0,01 a 1.500, 0,02 a 1.000, 0,2 a 500, 0,02 a 200, 0,05 a 100, 0,05 a 50, 0,075 a 50, 0,1 a 50, 0,5 a 50, 1 a 50, 2 a 50, 5 a 50, 10 a 50, 25 a 50, 25 a 75, 25 a 100, 100 a 150, o 150 o más mg/kg/día, como una dosis diaria única o dosis diarias divididas. En una realización, los compuestos se administran en dosis de entre aproximadamente 1 a aproximadamente 5, aproximadamente 5 a aproximadamente 10, aproximadamente 10 a aproximadamente 25 o aproximadamente 25 a aproximadamente 50 mg/kg. Las dosificaciones típicas para la aplicación tópica son aquellas que oscilan de 0,001 a 100 % en peso del compuesto activo.

Los compuestos se administran convenientemente en unidades de cualquier forma de dosificación adecuada, incluyendo, entre otros, una que contiene aproximadamente 7 a 3.000 mg, aproximadamente 70 a 1.400 mg, o aproximadamente 25 a 1.000 mg de principio activo por forma de dosificación unitaria. Por ejemplo, una dosificación oral de aproximadamente 50 a 1.000 mg es generalmente conveniente, incluyendo una o múltiples formas de dosificación de 50, 100, 200, 250, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900 o 1.000 mg. Las dosificaciones más bajas pueden resultar preferentes, por ejemplo, aproximadamente 10-100 o 1-50 mg. También se contemplan dosis de 0,1-50 mg, 0,1-20 mg o 0,1-10 mg. Es más, las dosis más bajas pueden utilizarse en el caso de administración por vía no oral, como, por ejemplo, inyección o inhalación.

El compuesto se administra durante un periodo de tiempo suficiente para aliviar los síntomas indeseados y los signos clínicos asociados con la afección a tratar.

El compuesto activo se incluye en el transportador o diluyente farmacéuticamente aceptable en una cantidad suficiente para administrar a un paciente una cantidad terapéutica del compuesto *in vivo* en ausencia de efectos tóxicos graves. Los transportadores farmacéuticamente aceptables que pueden utilizarse en estas composiciones farmacéuticas se conocen generalmente en la materia. Incluyen, entre otros, intercambiadores iónicos, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, proteínas séricas, tales como seroalbúmina humana, sustancias tampón, tales como fosfatos, glicina, ácido sórbico, sorbato de potasio, mezclas de glicéridos parciales de ácidos grasos vegetales saturados, agua, disolventes, sales o electrolitos, tales como sulfato de protamina, hidrógeno fosfato disódico, hidrógeno fosfato potásico, cloruro de sodio, sales de cinc, silicatos, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinilpirrolidona, sustancias basadas en celulosa, polietilenglicol, carboximetilcelulosa de sodio, poliácridatos, ceras, aceites, polímeros en bloque de polietileno-polioxipropileno, polietilenglicol y lanolina. Los vehículos farmacéuticamente aceptables pueden contener mezclas de más de un excipiente en el que los componentes y las relaciones pueden seleccionarse para optimizar las características deseadas de la formulación incluyendo, entre otros, vida útil, estabilidad, carga de fármaco, sitio de administración, velocidad de disolución, autoemulsificación, control de la velocidad de liberación, sitio de liberación y metabolismo.

Las formulaciones pueden prepararse por diversas técnicas conocidas en la materia. Pueden hallarse ejemplos de

técnicas de formulación en las publicaciones de la bibliografía y en textos, tales como "*Water-insoluble drug formulation*", editado por Rong Liu, 2000, Interpharm Press.

5 En caso de administrarse intravenosamente, los transportadores pueden ser una solución salina fisiológica, agua bacteriostática, Cremophor EL™ (BASF, Parsippany, NJ) o solución salina tamponada fosfato (STF). Las formas inyectables estériles de las composiciones de la presente invención pueden ser una suspensión acuosa u oleaginosa. Estas suspensiones pueden formularse de acuerdo con las técnicas conocidas en la materia utilizando agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión. La preparación inyectable estéril puede ser también una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente parenteralmente aceptable no tóxico, por ejemplo una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse destacan agua, solución de Ringer y solución isotónica de cloruro sódico. Además, los aceites fijos estériles se emplean convencionalmente como medio disolvente o de suspensión. Con este fin, cualquier aceite fijo blando puede emplearse incluyendo mono- o diglicéridos sintéticos. Los ácidos grasos, tales como ácido oleico y sus derivados glicéridos resultan útiles en la preparación de inyectables, al igual que los aceites naturales farmacéuticamente aceptables, tales como aceite de oliva o aceite de ricino, especialmente en sus versiones polioxietiladas. Estas soluciones o suspensiones oleosas también pueden contener un diluyente o dispersante de alcohol de cadena larga, tal como carboximetilcelulosa o agentes dispersantes similares que se utilizan habitualmente en la formulación de formas de dosificación farmacéuticamente aceptables incluyendo emulsiones y suspensiones. Otros tensioactivos utilizados habitualmente, tales como Tweens, Spans y otros agentes emulsionantes tensioactivos o potenciadores de la biodisponibilidad que se utilizan habitualmente en la fabricación de formas de dosificación sólidas, líquidas, u otras farmacéuticamente aceptables también pueden utilizarse para fines de la formulación.

25 La concentración del compuesto activo en la composición del fármaco dependerá de la absorción, inactivación, y velocidad de excreción del fármaco así como de otros factores conocidos por los expertos en la materia. Cabe destacar que los valores de dosificación variarán también con la gravedad de la afección a aliviar. Ha de entenderse además que para cualquier sujeto particular, los regímenes de dosificación específicos deben ajustarse con el tiempo según la necesidad individual y el juicio profesional de la persona que administra o supervisa la administración de las composiciones, y que los intervalos de dosificación expuestos en el presente documento son meramente a modo de ejemplo y no tienen por objeto limitar el alcance o práctica de la composición reivindicada. El principio activo puede administrarse una vez, o puede dividirse en cantidades de dosis más pequeñas a administrar a intervalos variables de tiempo.

35 Un modo de administración del compuesto activo para la administración sistémica es oral. Las composiciones orales incluirán generalmente un diluyente inerte o un transportador comestible. Pueden encerrarse en cápsulas de gelatina o comprimirse en comprimidos. Para el fin de la administración terapéutica oral, el compuesto activo puede incorporarse con excipientes y utilizarse en forma de comprimidos, pastillas o cápsulas. Los agentes de unión farmacéuticamente compatibles y/o materiales adyuvantes pueden incluirse como parte de la composición.

40 Los comprimidos, píldoras, cápsulas, pastillas y similares pueden contener cualquiera de los siguientes ingredientes, o compuestos de naturaleza similar: un aglutinante, tal como celulosa microcristalina, goma tragacanto o gelatina; un excipiente, tal como almidón o lactosa, un agente desintegrante, tal como ácido algínico, Primogel o almidón de maíz; un lubricante, tal como estearato de magnesio o Sterotes; un deslizante, tal como dióxido de silicio coloidal; un agente edulcorante, tal como sacarosa o sacarina; o un agente aromatizante, tal como menta, salicilato de metilo o aroma de naranja.

50 Cuando la forma unitaria de dosificación es una cápsula, puede contener, además del material del tipo previo, un transportador líquido tal como un aceite graso. Además, las formas de dosificación unitaria pueden contener diversos materiales que modifican la forma física de la dosificación unitaria, por ejemplo, revestimientos de azúcar, goma laca, u otros agentes entéricos.

55 El compuesto o sus sales pueden administrarse como un componente de un elixir, suspensión, jarabe, oblea, goma de mascar o similares. Un jarabe puede contener, además de los compuestos activos, sacarosa como agente edulcorante y ciertos conservantes, tintes, colorantes y aromas.

60 En una realización preferente, los compuestos activos se preparan con transportadores que protegerán el compuesto contra la eliminación rápida del cuerpo, tal como una formulación de liberación controlada, que incluye implantes y sistemas de administración microencapsulados. Se pueden utilizar polímeros biodegradables biocompatibles, tales como etivinilacetato, polianhídridos, ácido poliglicólico, colágeno, poliortoésteres y ácido poliláctico. Los métodos para la preparación de dichas formulaciones resultarán evidentes para los expertos en la materia. Los materiales también pueden obtenerse comercialmente en Alza Corporation y Nova Pharmaceuticals, Inc. Las suspensiones liposomales (incluyendo liposomas orientados selectivamente a células infectadas con anticuerpos monoclonales contra antígenos virales) también resultan preferentes como transportadores farmacéuticamente aceptables. Estos pueden prepararse según métodos conocidos por los expertos en la materia, por ejemplo, como se describe en la patente de Estados Unidos n.º 4.522.811 (incorporada en el presente documento por referencia en su totalidad). Por ejemplo, las formulaciones liposomales pueden prepararse

disolviendo lípido(s) apropiado(s) (tal(es) como estearoil fosfatidil etanolamina, estearoil fosfatidil colina, aracadoil fosfatidil colina y colesterol) en un disolvente inorgánico que se evapora, dejando tras de sí una fina película de lípido seco en la superficie del recipiente. Luego se introduce en el recipiente una solución acuosa del compuesto. Posteriormente, el recipiente se hace girar manualmente para despegar el material lipídico de los lados del mismo y dispersar los agregados lipídicos, formando de ese modo la suspensión liposomal.

Los vehículos o transportadores adecuados para la aplicación tópica pueden prepararse por técnicas convencionales, tales como lociones, suspensiones, ungüentos, cremas, geles, tinturas, pulverizaciones, polvos, pastas, parches transdérmicos de liberación retardada, supositorios para aplicación rectal, vaginal, mucosa nasal u oral. Además de los otros materiales listados previamente para la administración sistémica, pueden utilizarse agentes espesantes, emolientes, y estabilizantes para preparar composiciones tópicas. Ejemplos de agentes espesantes incluyen vaselina, cera de abejas, goma xantana o polietileno, humectantes, tales como sorbitol, emolientes, tales como aceite mineral, lanolina y sus derivados, o escualeno.

15 Tratamiento de combinación

El compuesto también puede mezclarse con otros materiales activos que no alteran la acción deseada, o con materiales que suplementan la acción deseada. Los compuestos activos pueden administrarse conjuntamente, es decir, combinación o alternancia, con otros medicamentos utilizados en el tratamiento de trastornos que se median por quininas o PCT90.

Los compuestos pueden administrarse en combinación o alternancia con fármacos generalmente útiles para el tratamiento o la prevención del asma, tales como ciertos fármacos antiinflamatorios y broncodilatadores. Los corticosteroides (inhalados y orales), estabilizadores de los mastocitos y los fármacos modificadores de leucotrienos resultan generalmente un medicamento antiinflamatorio útil para las personas que padecen asma. Estos medicamentos reducen la inflamación y la producción de mucosidad en las vías respiratorias. Los broncodilatadores suelen aliviar los síntomas del asma mediante la relajación de las bandas musculares que se tensan en torno a las vías respiratorias. Esta acción abre rápidamente las vías respiratorias, dejando entrar y salir más aire de los pulmones. Los broncodilatadores también ayudan a eliminar la mucosidad de los pulmones.

Los compuestos utilizados generalmente incluyen corticosteroides inhalados, que previenen en lugar de aliviar los síntomas. Los corticosteroides inhalados incluyen: advair (una combinación de medicamentos que incluye un corticosteroide (fluticasona), además de un fármaco broncodilatador de acción prolongada (en este caso un agonista del receptor β -2 adrenérgico, salmeterol)), aerobid (flunisolida), azmacort (triamcinolona), flovent (fluticasona), metilprednisolona, prednisona, pulmicort o serevent diskus (polvo de salmeterol), teofilina, qvar, y xopenex (levalbuterol), los corticosteroides inhalados se presentan en tres formas: inhalador dosificador (ID), inhalador en polvo seco (IPS) y soluciones nebulizadoras. Esteroides sistémicos incluyen: metilprednisolona (Medrol, Metilpred, Solu-Medrol), prednisona (Deltasone) y prednisolona (Prelone, PEDIAPRED, Orapred). Estabilizadores de los mastocitos incluyen Intal y Tilade, que funcionan impidiendo la liberación de sustancias irritantes e inflamatorias de los mastocitos. Modificadores de leucotrienos incluyen accolate y singularir y accolate (zafirlukast), singularir (montelukast) y zylflo (zileutón).

Otros ejemplos no limitantes de corticosteroides que pueden utilizarse en terapia de alternancia o combinación incluyen, entre otros, glucocorticoides (GC), Aerobid (Aerobid-M, flunisolida), Azmacort (acetónido de triamcinolona), Beclomet (Vanceril, dipropionato de beclometasona), Flovent (fluticasona), Pulmicort (budesonida), prednisolona, hidrocortisona, adrenalina, dipropionato de alclometasona, aldosterona, amcinónida, dipropionato de beclometasona, Bendacort, betametasona (acetato de betametasona, benzoato de betametasona, dipropionato de betametasona, fosfato sódico de betametasona, valerato de betametasona), budesonida, ciclometasona, ciprocinonida, propionato de clobetasol, butirato de clobetasol, pivalato de clocortolona, Cloprednol, acetato de cortisona, Cortivazol, Deflazacort, acetato de desoxicortona (pivalato de desoxicortona), deprodona, desónida, desoximetasona, dexametasona (acetato de dexametasona, isonicotinato de dexametasona, fosfato de dexametasona, metasulfobenzoato sódico de dexametasona, fosfato sódico de dexametasona), acetato de diclorisona, diacetato de diflorasona, valerato de diflucortolona, difluprednato, domoprednato, endrisona, fluazacort, acetónido de fluciclorolona, acetato de fludrocortisona, flumetasona (pivalato de flumetasona), flunisolida, acetónido de fluocinolona, fluocinonida, fluocortina butilo, fluocortolona (hexanoato de fluocortolona, pivalato de fluocortolona), fluorometolona (acetato de fluorometolona), acetato de fluprednideno, fluprednisolona, flurandrenolona, propionato de fluticasona, formocortol, halcinonida, propionato de halobetasol, halometasona, clorhidrato de hidrocortisona, hidrocortisona (acetato de hidrocortisona, butirato de hidrocortisona, cipionato de hidrocortisona, hemisuccinato de hidrocortisona, fosfato sódico de hidrocortisona, succinato sódico de hidrocortisona, valerato de hidrocortisona), medrisona, meprednisolona, metilprednisolona (acetato de metilprednisolona, metilprednisolona, hemisuccinato, succinato sódico de metilprednisolona), furoato de mometasona, acetato de parametasona, prednicarboato, clorhidrato de prednisolamato, prednisolona (acetato de prednisolona, hemisuccinato de prednisolona, hexanoato de prednisolona, pivalato de prednisolona, metasulfobenzoato sódico de prednisolona, fosfato sódico de prednisolona, succinato sódico de prednisolona, esteaglatato de prednisolona, tebutato de prednisolona), prednisona (acetato de prednisona), prednilideno, procinonida, rimexolona, corteza suprarrenal, pivalato de tixocortol, triamcinolona (acetónido de triamcinolona, diacetato de triamcinolona y hexacetónido de triamcinolona).

Cuando se utilizan para tratar la artritis reumatoide, los compuestos de la presente invención pueden emplearse en alternancia o combinación con cualquier agente o fármaco conocido para el tratamiento de la artritis reumatoide, incluyendo, entre otros: Remicade® (infiximab); metotrexato; fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), tales como aspirina e ibuprofeno; medicamentos corticosteroides, tales como prednisona; leflunomida; agentes biológicos, tales como etanercept, infliximab, adalimumab, anakinra y; celecoxib; tetraciclinas; antagonistas del factor de necrosis tumoral (FNT); antiinflamatorios no esteroideos; inhibidores de la ciclooxigenasa-2; antagonista del receptor interleucina-1.

Se contemplan fármacos en investigación clínica, incluyendo, entre otros: 681323 (inhibidor de quinasa alfa p38) (GlaxoSmithKline); 683699 (T-0047) (antagonista doble integrina alfa 4) (GlaxoSmithKline); ABT-963 (Abbott Laboratories); AGIX-4207 (Atherogenics); alfa-L-iduronidasa (Genzyme General), AMG719 (Amgen); AnergiX.RA (Corixa); AM humanizado anti-CD 11 (Genentech); Arava (Aventis Pharmaceuticals); CDP 870 (Pfizer); CDP-870 (Pfizer); Celebrex (Pfizer); COX 189 (Novartis); eculizumab (Alexion Pharmaceuticals); HuMax-IL 15 (Amgen); IDEC 151 (IDEC Pharmaceuticals); IDEC-151/clenoliximab (IDEC Pharmaceuticals); trampa de IL-1 (Regeneron Pharmaceuticals); interleucina-1 (Regeneron Pharmaceuticals); interleucina-18 (Regeneron Pharmaceuticals); J695 (Abbott Laboratories); Oraprime (DORBioPharma), pegsunercept (receptor tipo 1 factor de necrosis tumoral α soluble); (Amgen); pralnacásán (Aventis); Prograf (Fujisawa Healthcare); r-IL-18 bp (Serono); R1487 (inhibidor de la quinasa) (Roche); Rituxán (Genentech); SB281832 (GlaxoSmithKline); SCIO-323 (Scio); SCIO-469 (Scio) y Vitaxin (MedImmune).

En una realización, el compuesto de la presente invención también puede administrarse en combinación o alternancia con apazona, amitriptilina, quimopapaina, colagenasa, ciclobenzaprina, diazepam, fluoxetina, piridoxina, ademetonina, diacereína, glucosamina, hilano (hialuronato), misoprostol, paracetamol, se imita la superóxido dismutasa, antagonistas del receptor de FNT- α , anticuerpos FNT- α , inhibidores de la quinasa p38, antidepresivos tricíclicos, inhibidores de la quinasa c-Jun o agentes inmunosupresores, globulina gamma IV, troleandomicina, ciclosporina (Neoral), metotrexato, FK-506, compuestos de oro, tales como miocrisina (tiomolato sódico de oro), antagonistas del factor de activación plaquetaria (FAP), tales como inhibidores de tromboxano, antagonistas del receptor de leucotrieno D4, tales como Accolate (zafirlukast), Ziflo (zileutón), antagonistas del leucotrieno C₁, C₂, e inhibidores de la síntesis de leucotrienos, tales como zileutón para el tratamiento de trastornos artríticos, inhibidores de óxido nítrico sintasa inducible.

En otra realización, el compuesto activo se administra en combinación o alternancia con uno o más fármaco(s) antiinflamatorio(s) no esteroideo(s) (AINE(s)). Ejemplos de AINEs que pueden utilizarse en la terapia de alternancia o combinación son los ácidos carboxílicos, ácidos propiónicos, fenamatos, ácidos acéticos, pirazonas, oxicanos, alcanonas, compuestos de oro y otros que inhiben la síntesis de prostaglandinas, preferentemente mediante la inhibición selectiva de la ciclooxigenasa-2 (COX-2). Algunos ejemplos no limitantes de inhibidores de la COX-2 son Celebrex (celecoxib) y Vioxx (rofecoxib). Algunos ejemplos no limitantes de AINEs son: aspirina (ácido acetilsalicílico), Dolobid (diflunisal), Disalcid (salsalato, salicilsalicilato), trisilato (trisalicilato de magnesio), salicilato de sodio, Cuprimine (penicilamina), tolectina (tolmetina), ibuprofeno (Motrin, Advil, Nuprin, Rufen), Naprosyn (naproxeno, Anaprox, naproxeno sódico), Nalfon (fenoprofeno), Orudis (ketoprofeno), Ansaid (flurbiprofeno), Daypro (oxaprozina), meclofenamato (ácido meclofanámico, Meclomen), ácido mefenámico, Indocin (indometacina), Clinoril (sulindac), tolmetina, Voltarén (diclofenaco), Lodine (etodolac), ketorolaco, butazolidina (fenilbutazona), Tandearil (oxifenbutazona), piroxicam (Feldene), Relafen (nabumetona), miocrisina (tiomolato sódico de oro), Ridaura (auranofin), Solganal (aurotioglucosa), acetaminofeno, colchicina, Zylprim (alopurinol), Benemid (probenecid), Anturane (sufinpirazona), Plaquenil (hidroxicloroquina), aceclofenaco, acemetacina, acetanilida, actarit, alclofenaco, alminoprofeno, aloxiprina, aspirina aluminica, amfenaco sódico, amidopirina, aminopropilona, salicilato de amonio, ampiroxicam, salicilato de amilo, aniolac, aspirina, auranofin, aurotioglucosa, aurotioprol, azapropazona, bendazaco (lisina de bendazaco), benorilato, benoxaprofeno, benzpiperilona, clorhidrato de benzidamina, salicilato de bomilo, sodio de bromfenaco, bufexamaco, calcio de bumadizona, sodio de butibufeno, capsaicina, carbaspirina cálcica, carprofeno, clortenoxazina, trisalicilato magnésico de colina, salicilato de colina, cinmetacina, clofexamida, clofezona, clometacina, clonixina, cloracetadol, cimeno, diacereína, diclofenaco (sal de dietilamonio de diclofenaco, potasio de diclofenaco, sodio de diclofenaco), salicilato de dietilamina, dietilsalicilamida, difenpiramida, diflunisal, dipirona, droxicam, epirizol, etenzamida, etersalato, salicilato de etilo, etodolaco, etofenamato, felbinaco, fenbufeno, fenclofenaco, fenoprofeno cálcico, fentiazaco, fepradinol, feprazona, floctafenina, flufenámico, flunoxaprofeno, flurbiprofeno (flurbiprofeno sódico), fosfosal, furprofeno, glafenina, glucametacina, salicilato de glicol, oro keratinato, *harpagophytum procumbens*, ibufenaco, ibuprofeno, ibuprofeno, ibuprofeno, salicilato de imidazol, indometacina (indometacina sódica), indoprofeno, isamfazona, isonixina, isoxicam, kebusona, ketoprofeno, trometamol de ketorolaco, salicilato de litio, lonazolaco cálcico, lomoxicam, loxoprofeno sódico, aspirina de lisina, salicilato de magnesio, meclofenamato de sodio, ácido mefenámico, ácido flufenámico, meloxicam, butetisalicilato de metilo, gentisato de metilo, salicilato de metilo, ácido metiazínico, metifenazona, mofebutazona, mofezolaco, clorhidrato de morazona, morniflumato, salicilato de morfolina, nabumetona, naproxeno (naproxeno sódico), nifenazona, ácido niflúmico, nimesulida, oxametacina, oxaprozina, oxindanaco, oxifenbutazona, parsalmida, fenilbutazona, clorhidrato de feniramidol, clorhidrato de picenadol, salicilato de picolamina, piketoprofeno, pirazolaco, piroxicam, pirprofeno, pranoprofeno, pranosal, maleato de proglumetacina, procuazona, ácido protizínico, ramifenazona, salacetamida, ácido salamidacético, salicilamida, Salix, Salol, salsalato, aurotiomalato de sodio, gentisato de sodio, salicilato de sodio,

tiosalicilato de sodio, sulindaco, superóxido dismutasa (orgoteína, pegorgoteína, sudismasa), suprofeno, suxibuzona, tenidap sódico, tenoxicam, tetrídmina, salicilato de turfilo, tiaprofénico, clorhidrato de tiaramida, clorhidrato de tinoridina, ácido tolfenámico, tolmetina sódica, salicilato de trietanolamina, ufenamato, zaltoprofeno, zidometacina y zomepiraco sódico.

5 En una realización, el(los) compuesto(s) de la presente invención puede(n) administrarse en combinación o alternancia con uno o más agentes antiproliferativos. Cualquiera de los agentes antiproliferativos listados a continuación, o cualquier otro agente conocido o descubierto por exhibir un efecto antiproliferativo puede utilizarse en combinación o alternancia con la presente invención para conseguir una combinación del efecto terapéutico.

10 Adyuvantes representativos incluyen levamisol, nitrato de galio, granisetron, sargramostim, cloruro de estroncio 89, filgrastim, pilocarpina, dexrazoxano, y ondansetrón. Physicians' Desk Reference, 50ª edición, 1996.

15 Inhibidores de andrógenos representativos incluyen flutamida y acetato de leuprolida. Physicians' Desk Reference, 50ª edición, 1996.

Derivados antibióticos representativos incluyen doxorubicina, sulfato de bleomicina, daunorubicina, dactinomicina, e idarrubicina.

20 Antiestrógenos representativos incluyen citrato de tamoxifeno y análogos de los mismos. Physicians' Desk Reference, 50ª Edición, 1996. Antiestrógenos adicionales incluyen antiestrógenos no esteroideos, tales como toremifeno, droloxifeno y roloxifeno. Magarian *et al.*, Current Medicinal Chemistry, 1994, vol. 1, n.º 1.

25 Antimetabolitos representativos incluyen fluorouracilo, fosfato de fludarabina, floxuridina, interferón alfa-2b recombinante, metotrexato sódico, plicamicina, mercaptopurina y tioguanina. Physicians' Desk Reference, 50ª edición, 1996.

30 Agentes citotóxicos representativos incluyen doxorubicina, carmustina (BCNU), lomustina (CCNU), citarabina USP, ciclofosfamida, fosfato sódico de estramucina, altretamina, hidroxiurea, ifosfamida, procarbazona, mitomicina, busulfán, ciclofosfamida, mitoxantrona, carboplatino, cisplatino, interferón alfa-2a recombinante, paclitaxel, tenipósido, y estreptozocina. Physicians' Desk Reference, 50ª edición, 1996.

35 Hormonas representativas incluyen acetato de medroxiprogesterona, estradiol, acetato de megestrol, acetato de octreotida, difosfato de dietilestilbestrol, testolactona y acetato de goserelina. Physicians' Desk Reference, 50ª edición, 1996.

Inmunodilatadores representativos incluyen aldesleucina. Physicians' Desk Reference, 50ª edición, 1996.

40 Derivados de mostaza de nitrógeno representativos incluyen melfalán, clorambucil, mecloretamina y tiotepa. Physicians' Desk Reference, 50ª edición, 1996.

Esteroides representativos incluyen fosfato sódico de betametasona y acetato de betametasona. Physicians' Desk Reference, 50ª edición, 1996.

45 Agentes antineoplásicos representativos incluyen paclitaxel o doxorubicina.

50 Agentes quimioterapéuticos adecuados adicionales incluyen agentes alquilantes, agentes antimetabólicos, alcaloides vegetales, productos biológicos, inhibidores de la topoisomerasa I, inhibidores de la topoisomerasa II y sintéticos. AntiCancer Agents by Mechanism, http://www.dtp.nci.nih.gov/docs/cancer/searches/standard_mechanism_list.html, 12 de abril de 1999; Approved Anti-Cancer Agents, http://www.ctep.info.nih.gov/handbook/HandBookText/fda_agen.htm, páginas 1-7, 18 de junio de 1999; MCMP 611 Chemotherapeutic Drugs to Know, <http://www.vet.purdue.edu/depts/bms/courses/mcmp611/chrx/drg2no61.html>, 24 de junio de 1999; y Chemotherapy, <http://www.vetmed.lsu.edu/oncology/Chemotherapy.htm>, 12 de abril de 1999.

55 Agentes alquilantes representativos incluyen asaley, AZQ, BCNU, busulfán, bisulfán, carboxifalatoplatino, CBDCA, CCNU, CHIP, clorambucilo, clorozotocina, *cis*-platino, clomesona, cianomorfolinodoxorubicina, ciclodisona, ciclofosfamida, dianhidrogalactitol, fluorodopán, hepsulfam, hicantona, ifosfamida, melfalán, CCNU de metilo, mitomicina C, mitozolamida, mostaza de nitrógeno, PCNU, piperazina, piperazinadiona, pipobromán, porfiromicina, mostaza de espirohiantoína, estreptozotocina, teroxirona, tetraplatino, tiotepa, trietilenmelamina, mostaza de nitrógeno y uracilo, y Yoshi-864. AntiCancer Agents by Mechanism, http://dtp.nci.nih.gov/docs/cancer/searches/standard_mechanism_list.html, 12 de abril de 1999.

65 Agentes antimetabólicos representativos incluyen alocolchicina, halicondrina M, colchicina, derivados de colchicina, dolastatina 10, maitansina, rizoxina, derivados de paclitaxel, paclitaxel, tiocolchicina, cisteína de tritilo, sulfato de vinblastina y sulfato de vincristina. AntiCancer Agents by Mechanism, http://dtp.nci.nih.gov/docs/cancer/searches/standard_mechanism_list.html, 12 de abril de 1999.

- Alcaloides vegetales representativos incluyen actinomicina D, bleomicina, L-asparaginasa, idarrubicina, sulfato de vinblastina, sulfato de vincristina, mitramicina, mitomicina, daunorrubicina, VP-16-213, VM-26, navelbina y taxotero. Approved Anti-Cancer Agents, http://ctep.info.nih.gov/handbook/HandbookText/fda_agent.htm, 18 de junio de 1999.
- 5 Biológicos representativos incluyen interferón alfa, BCG, FECG, FECGM, e interleucina-2. Approved Anti-Cancer Agents, http://ctep.info.nih.gov/handbook/HandBookText/fda_agent.htm, 18 de junio de 1999.
- 10 Inhibidores representativos de la topoisomerasa I incluyen camptotecina, derivados de camptotecina, y morfolinodoxorrubicina. AntiCancer Agents by Mechanism, http://dtp.nci.nih.gov/docs/cancer/searches/standard_mechanism_list.html, 12 de abril de 1999.
- 15 Inhibidores representativos de la topoisomerasa II incluyen mitoxantrona, amonafida, m-AMSA, derivados de antrapirazol, pirazoloacridina, HCL de bisantreno, daunorrubicina, desoxidoxorrubicina, menogaril, N,N-dibencil daunomicina, oxantrazol, rubidazona, VM-26 y VP-16. AntiCancer Agents by Mechanism, http://dtp.nci.nih.gov/docs/cancer/searches/standard_mechanism_list.html, 12 de abril de 1999.
- 20 Sintéticos representativos incluyen hidroxiaurea, procarbazona, o,p'-DDD, dacarbazona, CCNU, BCNU, cis-diaminodichloroplatino, mitoxantrona, CBDCA, levamisol, hexametilmelamina, ácido todo-trans-retinoico, gliadel y porfímero sódico. Approved AntiCancer Agents, http://ctep.info.nih.gov/handbook/HandBookText/fda_agen.htm, 18 de junio de 1999.
- 25 Anticuerpos representativos incluyen anticuerpos monoclonales dirigidos a las células proliferantes, tales como rituximab (anti-CD20) para los tumores de linfocitos B y herceptin.
- 30 Los fármacos en ensayos clínicos para el cáncer se contemplan específicamente incluyendo, entre otros: 715992 (inhibidor de la quinesina) (GlaxoSmithKline); Advexin (Introgen Therapeutics); AG-002037 (Pfizer); APC8024 (Dendreon); atrasentán (ABT-627); BIBH 1 (Boehringer-Ingelheim) CCI 779 (Wyeth Pharmaceuticals); CEA Vac (Titan Pharmaceuticals); CEA-CIDE (Immunomedics) exploración por ACE (Immunomedics); Celebrex (Pharmacia); CP-547, 632 (tirosina quinasa anti-FCEV) (OSI Pharmaceuticals); CP-724-714 (anti-ErbB2[HER-2 neu] tirosina quinasa) (OSI Pharmaceuticals); CpG 7909 (Aventis Pharmaceuticals); fusión de células dendríticas/cancerosas (Genzyme Molecular Oncology); ERA 923 (modulador selectivo de los receptores estrogénicos MSRE en tejido) (Ligand Pharmaceuticals); Etiol (MedImmune Oncology); virus vacuna contra viruela aviar-(6D)-TRICOM/vacuna-(6D)-TRICOM (Instituto Nacional del Cáncer); G-3139 (Genta); Gemzar (Eli Lilly); Genasense (Genta); Genevax (Centocor); potenciador inmunitario GPI-0100 (adyuvante) (Galencia Pharmaceuticals); GTI 2040 (Lorus Therapeutics); GTI 2501 (Lorus Therapeutics); H11 (Viventia Biotech); interleucina-4 (IL-4) (Instituto Nacional del Cáncer); irofulven (Instituto Nacional del Cáncer); IL-2 líquida (Chiron); anticuerpo AM 3A1 (Instituto Nacional del Cáncer); antifolato I multidiana (Eli Lilly); Myocet (Liposome Company); paclitaxel oral (IVAX Pharmaceuticals); vacuna contra P53 y RAS (Instituto Nacional del Cáncer); PD-183805 (Pfizer); proleucina (Chiron); ProMune (Chiron); R1550 (Antisoma); péptidos RAS (Instituto Nacional del Cáncer); análogo de rebecamicina (Instituto Nacional del Cáncer); gonadotropina coriónica humana recombinante (GChr) (Serono); RSR-13 (Allos Therapeutics); RSR-13 (Eli Lilly); Targretin (Ligand Pharmaceuticals); tariquidar (QLT); Taxotere (Aventis Pharmaceuticals); TLK286 (Telik); vacuna contra el virus vacuna-MUC-1 (Therion Biologies); vacuna contra el virus vacuna-MUC-1 (Instituto Nacional del Cáncer); Xtotax (Cell Therapeutics); Xyotax (Cell Therapeutics); Yondelis (ET-743) (Johnson & Johnson); Zarnestra (Johnson & Johnson); ZD6126 y ZD6474 (AstraZeneca); y Zoladex (AstraZeneca).

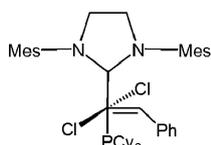
Procesos para la preparación de los compuestos

- 50 A continuación se presentan procesos sintéticos modulares dirigidos a la síntesis de las lactonas de ácido resorcílico de la invención. Las síntesis desarrolladas pueden utilizar síntesis en fase sólida o asistida por resina para minimizar y facilitar el aislamiento de los productos intermedios y finales.

Se usan las siguientes abreviaturas en el presente documento.

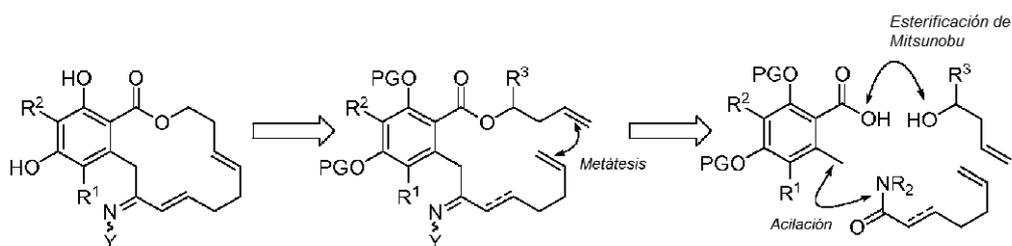
Ac	Acetilo (CH ₃ C=O)
BBN	Borabiciclononano
Bn	Bencilo
Bz	Benzoilo
Cy ₃	Reactivo de marcado con colorante de cianina
δ	Desplazamiento químico (RMN)
DCC	Diciclohexilcarbodiimida
DEAD	Azodicarboxilato de dietilo
DIAD	Azodicarboxilato de diisopropilo
e.d.	Exceso diastereoisomérico
DIBAL o Dibal-H	Hidruro de diisobutilaluminio
DIC	N,N'-diisopropilcarbodiimida

DMAP	4-Dimetilaminopiridina
DMF	Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
CE ₅₀	Concentración en plasma requerida para obtener el 50 % del efecto máximo <i>in vivo</i>
e.e.	Exceso enantiomérico
EOM	Etoximetilo (CH ₃ CH ₂ OCH ₂ -)
FDA	Administración de alimentos y medicamentos
Grubbs' II	Catalizador de segunda generación de Grubbs: (rutenio[1,3-bis(2,4,6-trimetilfenil)-2-imidazoliniliden]dicloro(fenilmetileno) (triciclohexilfosfano)

Grubbs' II

HFIP	Hexafluoroisopropanol
HPLC	Cromatografía de alto rendimiento
HRMS	Espectrometría de masas de alta resolución
PCT90	Proteína de choque térmico 90
Base de Hunig	Diisopropiletilamina
Cl ₅₀	Concentración de un fármaco que se requiere para una inhibición del 50 % <i>in vitro</i>
Ipc ₂	Bis-isopinocanforilo
J	Constante de acoplamiento
LDA	Diisopropilamida de litio
μM	Concentración micromolar (μmol.l ⁻¹)
E.M.	Espectro de masas
RMN	Resonancia magnética nuclear
PG	Grupo protector
PS-	Soportado por polímero
PS-DCC	Diciclohexilcarbodiimida soportada por polímero
PS-TBD	(1,5,7)-Triaza-biciclo[4,4,0]dodeca-5-eno-7-metil poliestireno
Pir o Py	Piridina
rac	Racémico
RAL	Lactona de ácido resorcílico
RCM	Metátesis de cierre de anillo
F _r	Factor de retención
TA	Temperatura ambiente
SEM	2-Trimetilsililetoximetoxi
TBAF	Fluoruro de tetra- <i>n</i> -butilamonio
TBAI	Yoduro de tetra- <i>n</i> -butilamonio
TBDPS	<i>t</i> -Butildifenilsililo
TBS	<i>t</i> -Butildimetilsililo
TFA	Ácido trifluoroacético
TFAA	Anhídrido acético trifluoroacético
THF	Tetrahidrofurano
THP	Tetrahidropirano
TLC	Cromatografía de capa fina
TMS	Trimetilsililo
TMSCI	Cloruro de trimetilsililo
TNTU	tetrafluoroborato de 2-(endo-5-norborneno-2,3-dicarboxilimida)-,1,3,3-tetrametiluronio
Ts	Tosilo (p-CH ₃ C ₆ H ₄ SO ₂)
<i>p</i> -TSOH	Ácido <i>para</i> -toluenosulfónico

5 A continuación se muestra una desconexión retrosintética general de la estrategia sintética para la preparación de los compuestos de la invención (véase Barluenga y col., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2008**, 47, 4432-4435). Se muestran una esterificación de Mitsunobu, una acilación y una metátesis de cierre de anillo como las principales desconexiones usando tres componentes básicos. Usando estos componentes básicos y la estrategia sintética, se desarrolló una síntesis divergente de los compuestos. Se ha usado una estrategia similar para preparar una biblioteca de análogos de pochonina con actividad PCT90 (véase, Moulin y col., *Chem. Eur. J.* **2006**, 12, 8819).



Análisis retrosintético para compuestos de la invención

- 5 Los esquemas ilustrados a continuación son ejemplos no limitantes de la síntesis de los compuestos de la invención e intermedios usados para preparar los compuestos. Será evidente para un experto en la técnica que las reacciones representadas en los esquemas pueden usar reactivos y condiciones alternativas para lograr la transformación deseada. Por ejemplo, pueden usarse diversos grupos protectores en la síntesis de los compuestos, y los grupos específicos representados en los esquemas son ejemplos no limitantes. Por ejemplo, puede usarse cualquier grupo protector adecuado para grupos hidroxilo y carboxilo indicados en Greene y col., Protective Groups in Organic
- 10 Synthesis, John Wiley & Sons, 3ª Ed., 1999 en lugar de los grupos protectores mostrados. Además, pueden usarse los reactivos alternativos conocidos en la técnica para las transformaciones mostradas, incluyendo, por ejemplo, la esterificación del ácido carboxílico aromático o la reacción de cierre de anillo.
- 15 El Esquema 1 a continuación muestra el protocolo sintético general para uno de los compuestos de la invención donde $X = 0$ y $n = 1$, partiendo del compuesto intermediario 1-1, que se forma de precursores aromáticos protegidos fácilmente disponibles por acilación de la posición bencílica con un derivado de ácido carboxílico adecuadamente sustituido seguido de la formación de la oxima sustituida por reacción del grupo aromático acilado con un reactivo de hidroxilamina adecuado, tal como ácido aminooxiacético. El Esquema 2 a continuación proporciona un ejemplo no
- 20 limitante de la preparación de un compuesto aromático de la estructura 1-1.

Para facilitar el aislamiento y purificación de los compuestos intermedios y compuestos finales, los intermedios tal como el compuesto 1-1 pueden anclarse sobre una resina adecuadamente funcionalizada, tal como una resina de 2-clorotritilo, por reacción del grupo ácido carboxílico con la resina. El compuesto intermediario 1-2 anclado a la resina

25 se desprotege para proporcionar el intermediario 1-3 con el grupo ácido carboxílico libre.

El ácido carboxílico 1-3 se hace reaccionar con un alcohol adecuado R^2OH , que comprende un enlace doble que puede utilizarse para una reacción de metátesis de cierre de anillo con un catalizador adecuado. Pueden usarse diversas condiciones para la formación de un derivado de éster aromático, incluyendo, pero sin limitación, una

30 esterificación de Mitsunobu con, por ejemplo, un alcohol homoalílico, para formar el éster correspondiente (no mostrado). El éster unido a resina se trata entonces con un catalizador, tal como catalizador de segunda generación de Grubb, para realizar el cierre del anillo al intermediario 1-4. Se ha descubierto que el uso de irradiación de microondas durante el cierre de anillo mejora la eficiencia de la reacción de metátesis.

35 Es importante observar que la secuencia de reacción no es posible en ausencia de la funcionalidad de oxima, ya que la reacción de la acetona bencílica correspondiente da como resultado subproductos de cumarina (véase Barluenga y col., Chem. Eur. J. **2005**, 11, 4935).

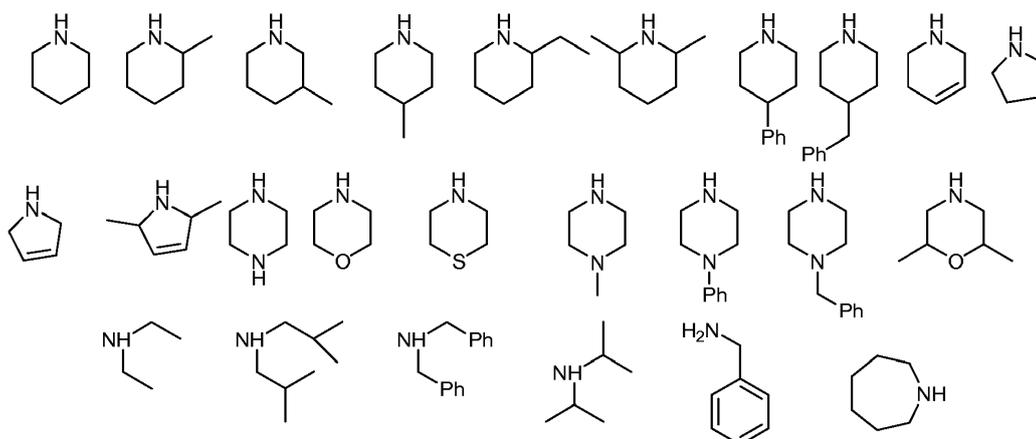
Los macrociclos se eliminan de la resina usando, por ejemplo, hexafluoropropanol (HFIP) para proporcionar el

40 producto ácido de oxima 1-5. El uso de HFIP suave para la retirada de los compuestos de la resina deja los grupos protectores EOM intactos, permitiendo de esta manera una elaboración adicional de otra funcionalidad en los macrociclos. El producto resultante puede derivarse por reacción del ácido carboxílico libre con un grupo adecuado. Los ácidos carboxílicos son muy útiles para la formación de diversos derivados, como se conoce en la técnica. El ácido carboxílico libre puede derivarse al reaccionar con una diversidad de compuestos para formar los productos

45 deseados. Por ejemplo, la reacción con R^4XH ($X = O$ o NH), en la presencia de un reactivo activador, tal como dicitohexilcarbodiimida (DCC) o un reactivo activación alterno, para formar la amida o éster correspondiente **1-6**.

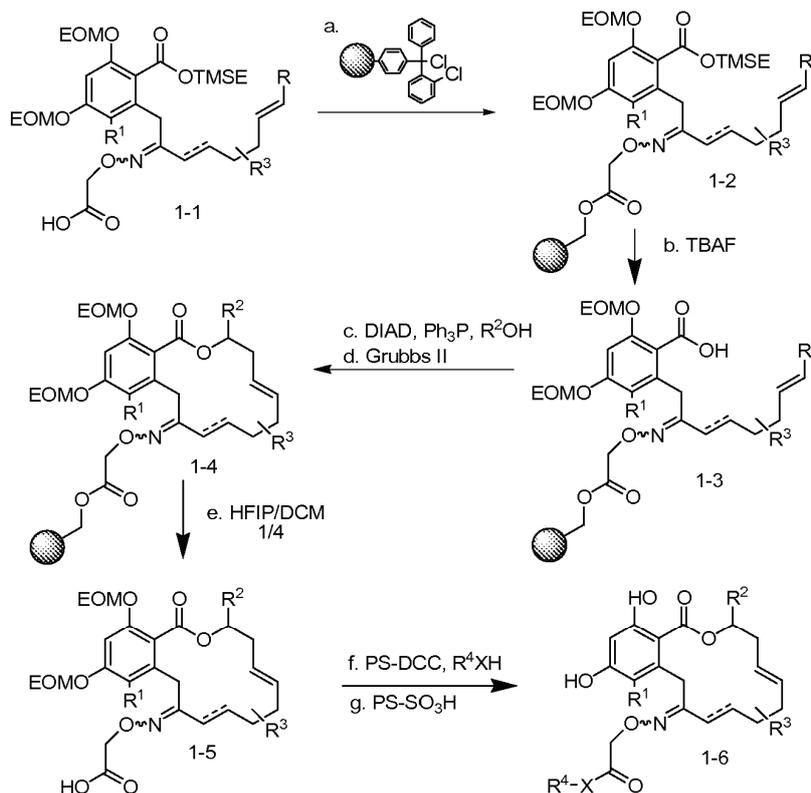
En ejemplos no limitantes, el ácido carboxílico libre en el compuesto 1-5 puede hacerse reaccionar con una amina o

50 alcohol para formar una amida o éster. En algunas realizaciones, las aminas mostradas a continuación se usan para formar compuestos de la invención. Será evidente que los grupos alternos pueden usarse para formar una amida o éster correspondiente.



- 5 El uso de carbodiimida inmobilizada por resina) y ácido sulfónico se utiliza ventajosamente para formar diversas amidas y ésteres del resto de ácido carboxílico liberado tras la eliminación de los macrociclos (compuestos **1-5**) de la resina.

Esquema 1

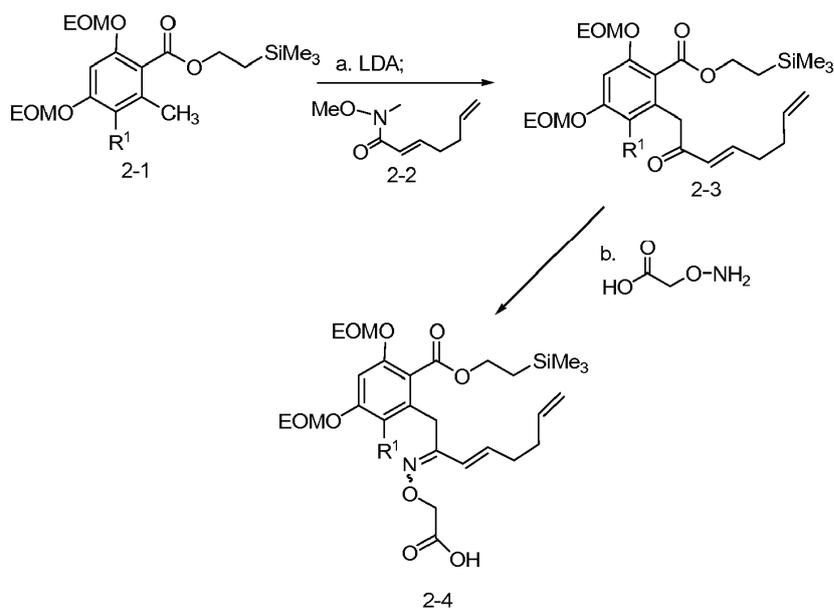


Reactivos y condiciones: a) PS-CITr-Cl (3,0 equiv.), DIPEA (6,0 equiv.), CH_2Cl_2 , 23 °C, 24 h; después AcOH (20 equiv.), 23 °C, 24 h; b) TBAF (4,0 equiv.), 23 °C, 4 h; c) R^2OH (5,0 equiv.), Ph_3P (2,0 equiv.), DIAD (2,0 equiv.), tolueno, 23 °C, 12 h; d) Grubbs II (0,06 equiv.), CH_2Cl_2 , 120 °C, microondas, 3 x 45 mm, e) HFIP/ CH_2Cl_2 1/4, 23 °C, 3 h, 20-30 % en 5 etapas, f) PS-DCC (3,0 equiv.), DMAP (cat.), R^4XH (2,0 equiv.), 23 °C, 72 h, ~75 %; g) PS- SO_3H (10 equiv.), MeOH, 23 °C, 4 h, ~85 %

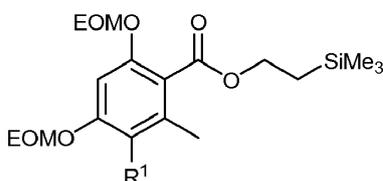
10

El Esquema 2 muestra una síntesis ejemplar del intermedio **1-1** a partir de un derivado de ácido carboxílico aromático adecuadamente protegido **2-1**. La desprotonación de **2-1** con diisopropilamida de litio (LDA) y la reacción con amida de Weinreb **2-2** seguido de inactivación con resina de ácido benzoico proporciona el intermedio **2-3**. La reacción de **2-3** con exceso de reactivo de hidroxil amina da como resultado la formación del intermedio oxima **2-4**, que se utiliza adicionalmente, como se describe en el esquema 1.

15

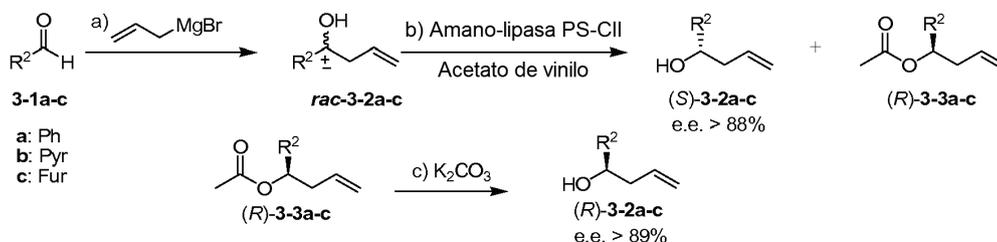


En algunas realizaciones no limitantes, el material de partida aromático inicial puede ser el compuesto mostrado a continuación, donde R¹ es H o halógeno, particularmente hidrógeno y cloro. Como se analiza, pueden usarse otros grupos protectores conocidos en la técnica para los grupos funcionales fenol y carboxilo.



Alcoholes homoalílicos

Están disponibles en el mercado y pueden usarse en la síntesis una diversidad de alcoholes homoalílicos. Otros alcoholes homoalílicos que llevan diversos sustituyentes pueden prepararse por métodos conocidos en la técnica. El Esquema 3 a continuación ilustra una síntesis de diversos alcoholes homoalílicos que no están disponibles en el mercado. En una realización, los alcoholes homoalílicos **3-3** se obtuvieron en su forma enantiomérica más alta ya sea por resolución enzimática del alcohol racémico (H. E. Master y col., *Tet. Lett.*, 37: 9253 (1996); S. Singh y col., *Tet. Asymm.*, 13: 2679 (2002) o a través de la alilación de Brown del aldehído correspondiente (H. C. Brown y P. K. Jadhav *J. Am. Chem. Soc.*, 105: 2092 (1983)). Los alcoholes de fenilo (**3-3a**), de piridinilo (**3-3b**) y de furilo (**3-3c**) se prepararon por resolución enzimática (Esquema 3). Los alcoholes racémicos **3-2a-c** se obtuvieron después de la adición de Grignard de bromuro de alil magnesio disponible en el mercado en su aldehído correspondiente **3-1a-c**.



Esquema 3: Síntesis de alcoholes quirales 3a-c usando resolución enzimática

a) AlilMgBr (1,5 equiv.), THF, 0,5 h, 0 °C, 71 % (**3-2a**), 41 % (**3-2b**), 74 % (**3-2c**); b) R² = Ph; acetato de vinilo (32,5 equiv.), Amano Lipasa PS-C II (50 mg/mmol de **3-2**), 23 °C, 30 h (controlado por RMN ¹H), R² = Pir, Fur; acetato de vinilo (10,0 equiv.), Amano Lipasa PS-C II (50 mg/mmol de **3-2**), THF, 23 °C, 5-30 h (controlado por RMN ¹H); c) K₂CO₃ (0,8 equiv.), MeOH, 23 °C, 98 % ((R)- **3-2a**), 92 % ((R)- **3-2b**), 84 % ((R)- **3-2c**).

La resolución enzimática cinética de alcoholes racémicos **3-2a-c** se realizó usando la Amano lipasa altamente eficiente (una versión inmovilizada de *Pseudomonas cepacia*). Esta enzima catalizó una transesterificación selectiva de alcoholes (*R*)-**3-2a-c** con acetato de vinilo como un donante de acilo, aislándose los alcoholes (*S*) **3-2a-c** con rendimientos excelentes y buenos excesos enantioméricos (Tabla 2).

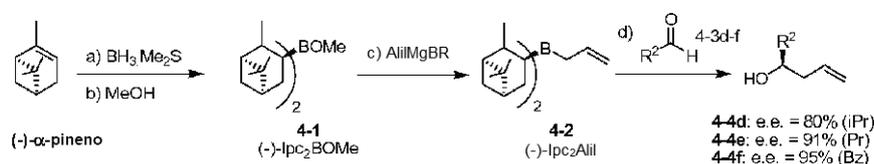
5

Tabla 2: Acilación enantioselectiva de alcoholes *rac*-3-2a-c por transesterificación con lipasa

Entrada	Sustrato	Tiempo (h)	Relación de Conv. (%)	Rendimiento (%)	e.e. (%)	Rendimiento (%)	e.e. (%)
			(OH/OAc)	(<i>S</i>)-3-2	(<i>S</i>)-3-2	(<i>R</i>)-3-2	(<i>R</i>)-3-2
1	<i>rac</i> -3-2a	30	50:50	45	98	49	93
2	<i>rac</i> -3-2b	30	52:48	50	89	39	94
3	<i>rac</i> -3-2c	5	49:51	44	88	49	89

El exceso enantiomérico obtenido con esta metodología está en todos los casos por encima del 88 %. Después, los alcoholes acetilados (*R*)-**3-3** se hidrolizaron en los alcoholes correspondientes (*R*)-**3-2a-c** con rendimientos excelentes. El Esquema 4 a continuación ilustra un proceso alternativo en base a alilación de Brown para la síntesis de los alcoholes de isopropilo (**4-4d**), propilo (**4-4e**) y bencilo (**4-4f**) (Esquema 4).

10



Esquema 4: Síntesis de los alcoholes quirales **4-3d-f** usando alilación de Brown

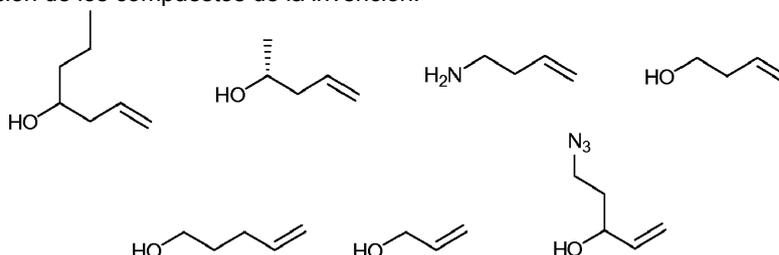
15 a) (-)- α -pineno (2,4 equiv.), $\text{BH}_3 \cdot \text{Me}_2\text{S}$ (1,0 equiv.), THF, 23 °C durante 1 h y después a 4 °C durante 12 h, 76 %; b) MeOH (1,2 equiv.), Et_2O , 0 °C, 2 h, 94 %; c) AlilMgBr (0,95 equiv.), Et_2O , 0 \rightarrow 23 °C, 1 h, 92 %; d) 4-3d-f (1,05 equiv.), Et_2O , -100 °C, 0,5 h; NaOH 3 N, H_2O_2 35 %, reflujo, 3 h, 77-93 %. Los excesos enantioméricos de los alcoholes se determinaron por análisis por HPLC quiral después de la acilación con cloruro de 3,5-dinitrobenzoílo.

20 Se sintetizó (-)-B-alildiisopinocampenilborano (**4-2**, (-)-lpc₂Alil) en una secuencia de tres etapas de (-)- α -pineno que implicaba una hidroboración, la formación del éster MeO-borínico correspondiente **4-1** y su tratamiento con un reactivo de Grignard. La condensación adicional en los aldehídos **4-3d-f** seguido de oxidación de los borinatos resultantes con peróxido de hidrógeno alcalino permitió la formación de los alcoholes homoalílicos quirales **4-4d-f** con un buen exceso enantiomérico.

25

En algunas realizaciones de la invención, pueden usarse aminas homoalílicas en lugar de los alcoholes. Las aminas correspondientes pueden prepararse fácilmente a partir del alcohol mediante métodos conocidos en la técnica. En algunas realizaciones de la invención, los alcoholes y aminas homoalílicas que se muestran a continuación pueden usarse en la preparación de los compuestos de la invención.

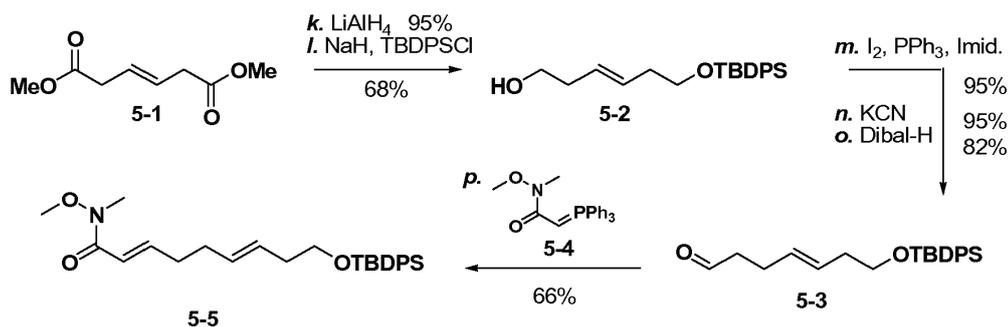
30



Amidas de Weinreb

35 Puede usarse una amplia diversidad de amidas de Weinreb para preparar los compuestos de la invención. Las amidas de Weinreb se conocen bien en la técnica, y están disponibles en el mercado muchas amidas de Weinreb o reactivos para la preparación de amidas de Weinreb. Además, se conocen métodos para la preparación de amidas de Weinreb. Por ejemplo, puede prepararse una diversidad de amidas de Weinreb haciendo reaccionar un aldehído con la funcionalidad deseada con un iluro de amida de Weinreb (compuesto **5-4**, Esquema 5) o un fosfonato de amida de Weinreb (compuesto **6-6**, Esquema 6) para formar la amida de Weinreb α,β -insaturada deseada. En una realización, se prepara una amida de Weinreb que comprende un grupo hidroxilo protegido de acuerdo al Esquema 5 a continuación.

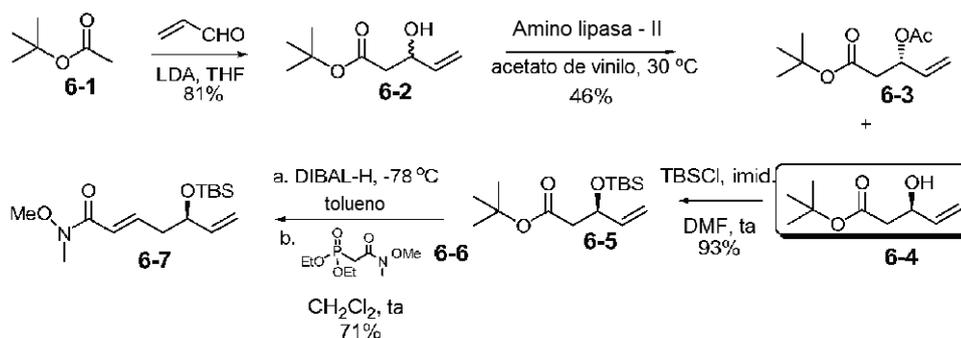
40



Esquema 5: Preparación de amidas de Weinreb

5 El dimetil éster del ácido trans-3-hexenodioico **5-1** se redujo para dar el diol correspondiente con hidruro de litio y aluminio. El diol se mono-protegió como el terc-butildifenilsilil éter **5-2**, y el alcohol libre se convirtió en el aldehído **5-3** en tres etapas a través del nitrilo. Después, el aldehído **5-3** se trató con imuro de amida de Weinreb **5-4** para producir la amida de Weinreb dieno **5-5**. Pueden prepararse diversas amidas de Weinreb diferentes usando el compuesto **5-4** y un aldehído con la funcionalidad deseada.

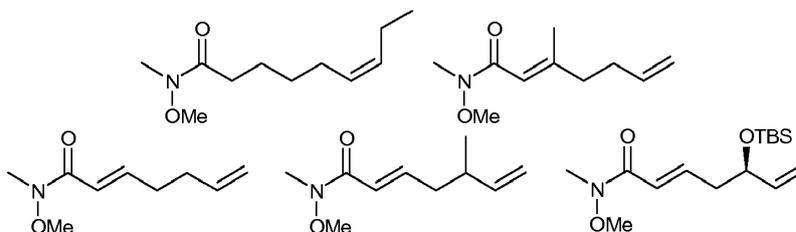
10 En otra realización, las amidas de Weinreb que contienen un sustituyente hidroxil pueden producirse usando el proceso sintético mostrado en el Esquema 6.



Esquema 6: Síntesis de amidas de Weinreb hidroxil-sustituidas

15 El tratamiento de acetato de *t*-butilo **6-1** con una base voluminosa, tal como LDA, y la reacción del enolato resultante con un aldehído de vinilo proporciona el alcohol **6-2**. El alcohol racémico se resuelve por tratamiento con amino lipasa PS-C II para producir el acetato quiral **6-3** y el alcohol quiral **6-4**. El grupo hidroxil se protege adecuadamente, por ejemplo como el *t*-butildimetilsilil éter **6-5**, y el aldehído correspondiente se produce por reacción con DIBAL-H. La reacción con el fosfonato de Weinreb **6-6** proporciona la amida de Weinreb deseada **6-7**.

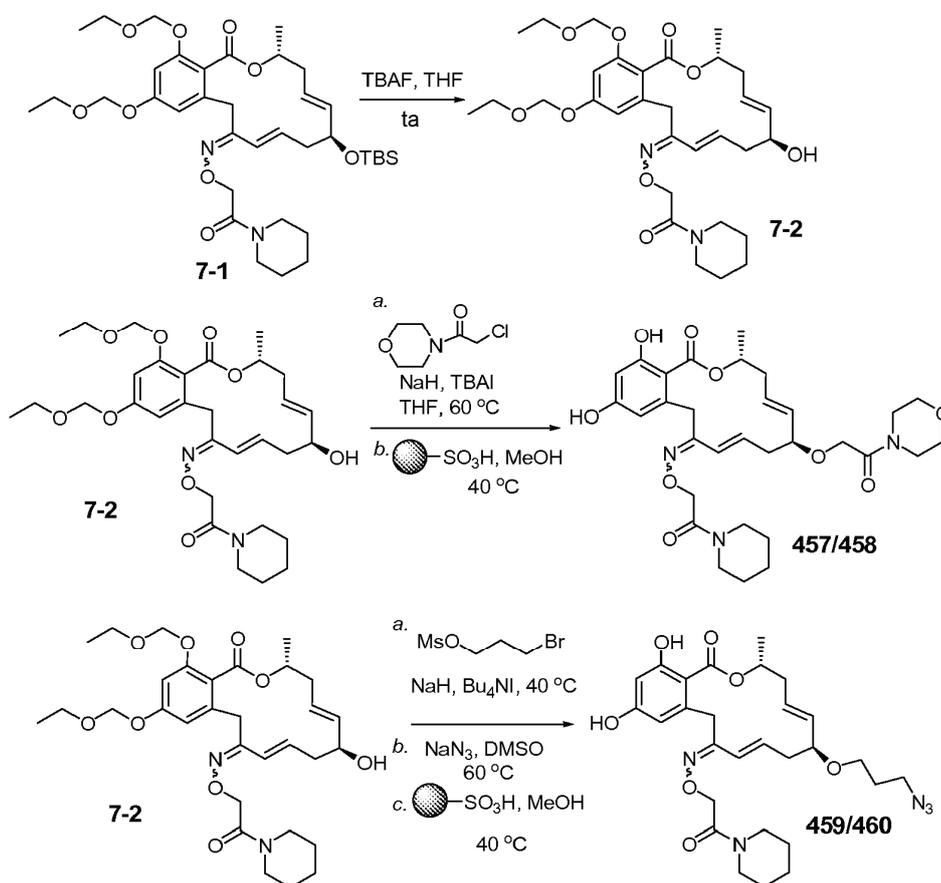
20 En realizaciones no limitantes, las amidas de Weinreb mostradas a continuación pueden usarse para preparar ciertos compuestos de la invención.



25 La alquilación de componentes aromáticos tales como **2-1** (Esquema 1) con amidas de Weinreb sustituidas con un grupo hidroxil protegido u otro grupo funcional protegido, permite la preparación de compuestos que comprenden un grupo hidroxil protegido en el anillo macrocíclico, después de la desprotección. El grupo hidroxil puede derivarse para producir una diversidad de compuestos de la invención.

30 El Esquema 7 a continuación ilustra diversos compuestos de la invención preparados a partir de un macrociclo hidroxil-sustituido, que se obtiene de una amida de Weinreb correspondiente que comprende un grupo hidroxil

protegido, tal como **6-7**. El grupo hidroxilo silil-protegido en el compuesto **7-1** se desprotege selectivamente para proporcionar el compuesto **7-2** con un grupo hidroxilo libre. El grupo hidroxilo nucleófilo en el compuesto **7-2** puede hacerse reaccionar con diversos reactivos para proporcionar los compuestos derivados, tales como la amida **457/458** y el compuesto azido-sustituido **459/460**. Será evidente que diversos otros compuestos derivados pueden prepararse haciendo reaccionar el grupo hidroxilo libre con una diversidad de reactivos para producir los macrociclos derivados correspondientes de la invención.

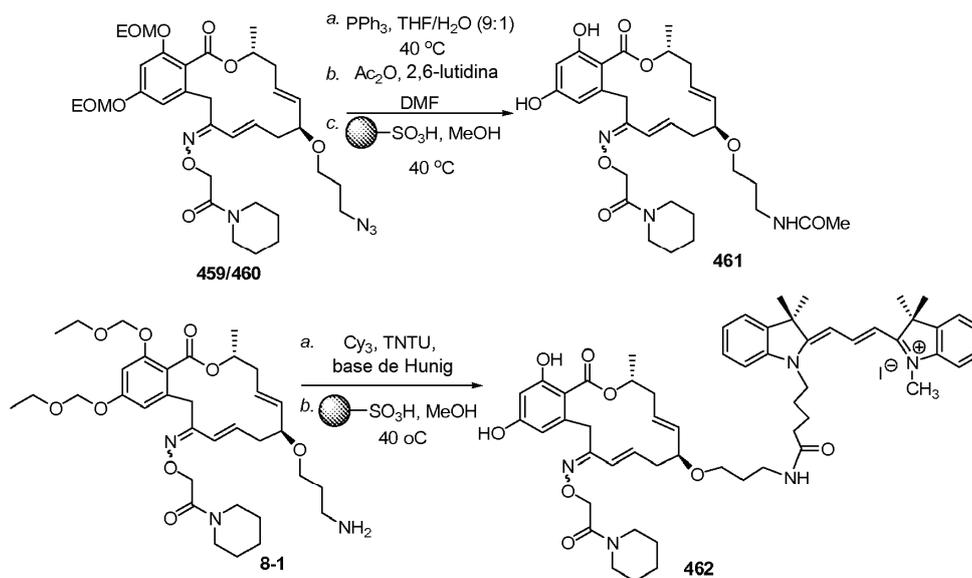


Esquema 7: Derivados de macrociclos hidroxilo-sustituidos

10 En otra realización de la invención, los compuestos de la invención sustituidos con un grupo azido, tal como los
 15 compuestos **459/460**, pueden elaborarse adicionalmente para proporcionar macrociclos amino-sustituidos por
 reducción del grupo azido. El Esquema 8 ilustra la preparación de un compuesto amino-sustituido y el uso del
 compuesto para la síntesis de ciertos derivados que contienen amida. Será evidente para un experto en la técnica
 que la preparación de macrociclos amino-sustituidos proporciona un manejo para la sustitución de los macrociclos
 con una diversidad de grupos funcionales por reacción con el grupo amino nucleófilo.

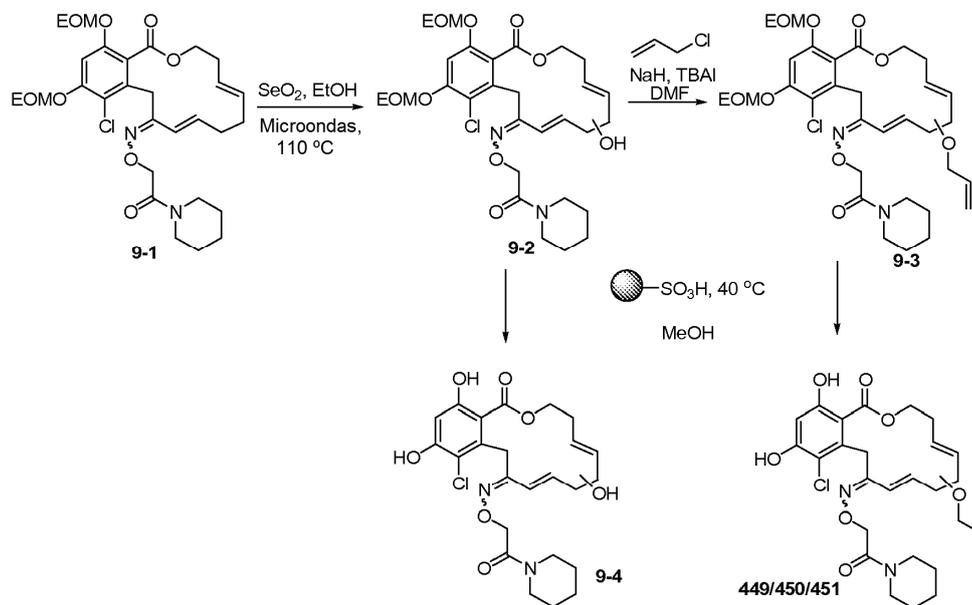
La reducción del grupo azido puede realizarse por diversos métodos, incluyendo mediante tratamiento con
 20 trifenilfosfina, para proporcionar el compuesto aminoalquilo-sustituido **8-1**. El uso de compuestos intermedios de
 amida de Weinreb que contienen un grupo azido da como resultado compuestos con una funcionalidad azido en otra
 posición del macrociclo. Los otros compuestos azida sustituidos también pueden elaborarse de manera análoga
 para producir grupos amino. La reacción del grupo amino libre **8-1** proporciona acceso a una diversidad de
 25 compuestos. Por ejemplo, la reacción del grupo amino con anhídrido acético produce el compuesto **461**, y la
 reacción con un reactivo de marcado con cianina proporciona el compuesto **462**, que contiene un fluoróforo (véase
 Ernst y col., *Cytometry*, **1989**, 10(1), 3-10).

25



Esquema 8: Derivación de macrociclos amino-sustituidos

Como alternativa, los macrociclos hidroxi-sustituidos pueden prepararse por oxidación alílica del macrociclo, como se ilustra en el Esquema 9. El tratamiento de un macrociclo protegido, tal como compuesto **9-1** con dióxido de selenio en etanol proporciona el producto hidroxi-sustituido como una mezcla de isómeros. Los alcoholes resultantes además pueden derivarse, como se ha analizado anteriormente, para proporcionar una diversidad de los compuestos de la invención. El Esquema 9 ilustra la formación de éteres alílicos **449** por reacción de los productos de alcohol con cloruro de alilo en la presencia de una base, tal como hidruro de sodio y la eliminación posterior de los grupos protectores fenol.



Esquema 9: Oxidación alílica de macrociclos

Actividad biológica

La biblioteca de macrociclos se ensayó para su citotoxicidad en células tumorales HCC1954 y SK-BR-3. Los

compuestos que muestran una citotoxicidad significativa se examinaron por su capacidad de inducir la degradación de proteínas cliente PCT90 conocidas, tales como ErbB2 en SK-BR3. Por consiguiente, tras 18 horas de tratamiento con los compuestos, se obtuvieron los lisados de proteína celular entera, las concentraciones de proteína se normalizaron y la concentración de ErbB2 se cuantificó por transferencia Western (C. Chavany *et al.* *J. Biol Chem* 271:4974-4977 (1996)). Varios compuestos de la biblioteca fueron más eficaces que radicicol y 17-AAG en la reducción de la concentración de ErbB2. Por ejemplo, los compuestos **13a**, **13b** y **13c** en la forma del isómero oxima E eran significativamente más eficaces que radicicol y 17-AAG.

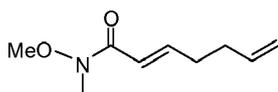
Se utilizó basándose en los datos *in vitro* (véase la Tabla 3, Ejemplo 9), el compuesto **13a** que se evaluó adicionalmente *in vivo* con ratones CB17/IDCS con un xenoinjerto que lleva BT-474 (línea celular de tumor mamario), ya que esta línea celular ha mostrado responder a los inhibidores de PCT90 en un modelo animal (Basso *et al.*, *Oncogene* **2002**, 21, 1159). Se investigaron dos regímenes de 100 mg cada dos días (q2d) o cada cuatro días (q4d) durante 28 días. Utilizando el régimen q2d, el tratamiento con el compuesto 13a dio lugar a una inhibición dependiente de la dosis del crecimiento tumoral con una regresión del volumen tumoral del 18 %. Los resultados se muestran en la Figura 1. Ni los regímenes q2d ni q4d dieron lugar a la pérdida de peso significativa (Figura 1). El examen histológico de los tumores extraídos de los animales que recibieron o bien el vehículo (DMSO) o bien el fármaco durante 28 días después del régimen q2d reveló una dramática pérdida de celularidad en los tumores obtenidos de animales tratados con el fármaco. Los núcleos de las células restantes se condensan de manera uniforme, lo que sugiere la aparición de apoptosis masiva (véase la Figura 2, paneles superiores). Esto se confirmó por el alto grado de tinción TUNEL nuclear apreciado en los tumores extirpados de los animales tratados con el fármaco, que se muestra en la Figura 2, paneles inferiores. Estos datos sugieren que la regresión tumoral en los animales tratados durante 28 días según el régimen q2d puede ser más dramática que la estimada con las mediciones del volumen tumoral, ya que pocas o ninguna de las células viables pudieron identificarse al final del periodo de tratamiento.

Ejemplos

Técnicas generales. Todas las reacciones se realizaron en una atmósfera de nitrógeno con disolventes secos (anhidros) en condiciones anhidras, a menos que se indique otra cosa. Los disolventes anhidros se obtuvieron pasándolos a través de una columna de alúmina disponible en el mercado (Innovative Technology, Inc.,[®] VA). Todas las resinas de poliestireno sustituido (malla 100-200, DVB al 1 %) se adquirieron en Novabiochem[®] o Aldrich[®]. El catalizador de Grubbs' II se adquirió en Materia Inc.[®] Las reacciones en fase sólida se realizaron en un Quest[®] 210 o matraces de fondo redondo y se filtraron en embudos sinterizados. Las reacciones se controlaron por cromatografía de capa fina (TLC) realizada en placas de 0,25 mm de gel de sílice E. Merck[®] (60F-254) usando luz UV como agente de visualización y de ácido fosfomolibdico etanólico al 10 % o una solución de vainilla y calor como agentes de desarrollo. Se usó gel de sílice E. Merck[®] (60, tamaño de partícula 0,040-0,063 mm) para la cromatografía en columna ultrarrápida. Se realizaron PTLC (cromatografía preparativa de capa fina) en placas de 0,25 mm de gel de sílice E. Merck[®]. Los espectros de RMN se registraron en un instrumento Bruker Advance-400[®] y se calibraron usando un disolvente sin deuterar residual como referencia interna. Se usaron las siguientes abreviaturas para explicar las multiplicidades: s = singlete, d = doblete, t = triplete, c = cuadruplete, m = multiplete, a = ancho. Los espectros IR se registraron en un espectrómetro Perkin-Elmer 1600 serie FT-IR. Los análisis por LC-MS se registraron usando una HPLC Agilent 1100[®] con un instrumento Bruker[®] micro-TOF (ESI). A menos que se indique otra cosa, se usó una columna Supelco[®] C8 (5 cm x 4,6 mm, partículas de 5 µm) con un gradiente de elución lineal de H₂O al 100 % (HCO₂H al 0,5 %) a MeCN al 100 % en 13 min a un caudal de 0,5 ml/min. A menos que se indique otra cosa, se preparó LDA a una concentración de 0,566 M tratando una solución de diisopropilamina (1,0 equiv.) en THF a -78 °C con *n*-butil litio (1,0 equiv.) y se agitó durante 30 min a esta temperatura antes de su uso.

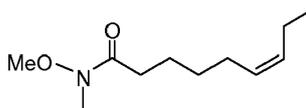
Ejemplo 1: Preparación de Amidas de Weinreb

Como se ha analizado anteriormente, muchas amidas de Weinreb usadas para preparar los compuestos de la invención se preparan mediante métodos conocidos en la técnica. Los datos de caracterización se muestran a continuación para las amidas de Weinreb seleccionadas usadas para preparar los compuestos de la invención.



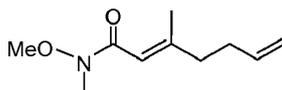
a-1

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 7,33 (dd, *J* = 15,3, 11,0 Hz, 1H), 6,52 (m, 2H), 5,61 (d, *J* = 16,6 Hz, 1H), 5,48 (d, *J* = 10,2 Hz, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,27 (s, 3H); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 166,8, 143,4, 135,1, 124,7, 119,7, 61,7, 32,3; IR (película): *V*_{máx} = 2936, 1658, 1598, 1427, 1382, 1181, 1095, 1005 cm⁻¹.



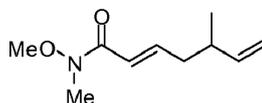
a-2

5 RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz, 25 °C) δ 5,40-5,26 (m, 2H), 3,67 (s, 3H), 3,17 (s, 3H), 2,41 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,11-1,97 (m, 4H), 1,64 (tt, J = 8,7 Hz, J = 6,3 Hz, 2H), 1,39 (tt, J = 8,6 Hz, J = 6,7 Hz, 2H), 0,95 (t, J = 7,8 Hz, 3H); RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz, 25 °C) δ 131,9, 128,7, 61,2, 31,8 (x 2), 29,5, 26,9, 24,3, 20,5, 14,3, falta un carbono cuaternario.



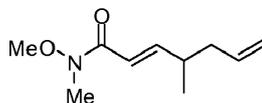
a-3

10 RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 5,90 (s, 1H), 5,54-5,60 (m, 1H), 4,82 (d, J = 17,0 Hz, 1H), 4,75 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 3,43 (s, 3H), 2,96 (s, 3H), 2,02 (m, 4H), 1,90 (s, 3H). RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ 137,55, 115,09, 114,22, 61,36, 40,26, 31,67, 18,64.



a-4

15 RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz, 25 °C) δ 6,93 (dt, J = 15,5, 7,6 Hz, 1H); 6,39 (d, J = 15,5 Hz, 1H); 5,70-5,79 (m, 1H), 4,94-5,02 (m, 2H); 3,69 (s, 3H); 3,23 (s, 3H); 2,18-2,36 (m, 3H); 1,02 (d, J = 9,9 Hz, 3H).

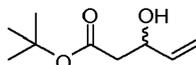


a-4

20 RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz, 25 °C) δ 6,93 (dt, J = 15,5, 7,6 Hz, 1H); 6,39 (d, J = 15,5 Hz, 1H); 5,70-5,79 (m, 1H), 4,94-5,02 (m, 2H); 3,69 (s, 3H); 3,23 (s, 3H); 2,18-2,36 (m, 3H); 1,02 (d, J = 9,9 Hz, 3H).

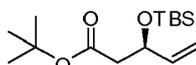
Ejemplo 2: Preparación de amidas de Weinreb hidroxi-sustituidas

25 Las amidas de Weinreb que contienen un grupo hidroxi protegido se preparan de acuerdo con el procedimiento representado en el Esquema 6 y descrito a continuación, partiendo con la preparación de alcoholes racémicos **6-2**.



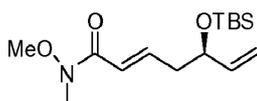
6-2

30 A la solución de LDA recién preparado (0,56 M, 60 mmol) a -78 °C en una atmósfera de nitrógeno se le añadió gota a gota una solución de acetato de *t*-butilo (8,1 ml, 60 mmol, 1,0 equiv.) en THF (10 ml). Después de una hora más a -78 °C, se añadió acroleína (4,5 ml, 60 mmol, 1,0 equiv.) en THF (5 ml) y la reacción se mantuvo en agitación a la misma temperatura durante 5 min. La reacción se interrumpió con una solución saturada de NH₄Cl y se extrajo con acetato de etilo (150 ml x 3), la fase orgánica combinada se lavó con salmuera (120 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporó. El residuo se sometió a columna en cromatografía ultrarrápida (PE/EA, 8/1) para dar el
35 compuesto deseado (8,35 g, 81 %). ¹H (CDCl₃, 400 MHz, 25 °C) δ 5,82-5,91 (dt, 1H); 5,30 (dd, J = 17,2 Hz, J = 0,8 Hz, 1H); 5,14 (dd, J = 10,4 Hz, J = 0,8 Hz, 1H); 4,48 (m, 1H); 3,13 (d, 1H); 2,46 (m, 2H); 1,46 (s, 9H). ¹³C RMN de wh3-27 (CDCl₃ 400 MHz, 25 °C) δ 171,5, 138,9, 114,9, 81,2, 68,9, 42,1, 28,0



6-5

A la solución del alcohol racémico que se ha preparado previamente (8,35 g, 48,5 mmol) en acetato de vinilo (120 ml) se le añadió Amino lipasa PS-C II (750 mg, 15 mg/mmol) a 30 °C. La reacción se agitó durante 60 h. Después de la filtración, la solución se concentró y se sometió a columna en cromatografía ultrarrápida (PE/AE, 15/1 a 5/1) para dar el compuesto deseado (3,86 g) con un rendimiento del 46 %. A una solución de este alcohol quiral (3,75 g, 21,7 mmol) en DMF (60 ml) a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno se le añadieron imidazol (2,96 g, 43,5 mmol, 2,0 equiv.) y TBSCl (3,93 g, 26,0 mmol, 1,2 equiv.), después la reacción se dejó calentar a 23 °C y se agitó durante 5 h. La reacción se extrajo de una solución saturada de NH₄Cl con acetato de etilo (100 ml x 3), se lavó con salmuera (100 ml) y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. Después de la retirada del disolvente, el residuo se sometió a columna ultrarrápida (PE/AE, 50/1) para obtener el alcohol TBS protegido (5,85 g, 93 %). ¹H (CDCl₃, 400 MHz, 25 °C) δ 5,79-5,88 (dt, 1H); 5,20 (dd, J = 16,0 Hz, J = 2,8 Hz, 1H); 5,05 (dd, J = 10,4 Hz, J = 2,8 Hz, 1H); 4,51-4,56 (m, 1H); 2,46 (dd, 1H); 2,34 (dd, 1H); 1,44 (s, 9H); 0,88 (s, 9H); 0,05 (d, 6H). RMN ¹³C (CDCl₃, 400 MHz, 25 °C) δ 170,3, 140,5, 114,4, 80,4, 70,9, 44,8, 28,1, 25,8, 18,1, -4,4, -5,0.

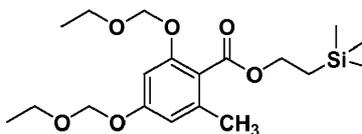


6-7

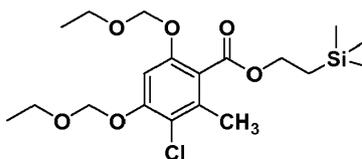
A la solución del éster preparada en el procedimiento anterior (5,85 g, 20,4 mmol) en CH₂Cl₂ (100 ml) en una atmósfera de nitrógeno, se le añadió DIBAL (24,5 ml, 1 M en tolueno, 1,2 equiv.) a -78 °C y la reacción se mantuvo en agitación a la misma temperatura durante media hora. Después, a la reacción se le añadió una solución de sal tartrato saturada (100 ml) y se agitó durante 2 h hasta que el sistema se volvió transparente. Las dos fases se separaron, se extrajeron por CH₂Cl₂ (100 ml x 2), se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄. Después de la retirada del disolvente, el residuo (4,33 g) obtenido se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. A la solución del aldehído (4,33 g) en CH₂Cl₂ (100 ml) se le añadió reactivo de Wittig (7,33 g, 20,2 mmol, 1,0 equiv.) a 23 °C. La reacción se agitó durante una noche. Después de la retirada del disolvente al vacío reducido, el residuo sometido a cromatografía ultrarrápida (PE/AE = 20:1, después 10/1, 3/1) proporcionó el compuesto deseado (4,25 g) con un rendimiento del 71 % para las dos etapas. ¹H (CDCl₃, 400 MHz, 25 °C) δ 6,89-6,96 (dt, 1H); 6,41 (d, 1H); 5,77-5,85 (m, 1H); 5,18 (dd, 1H); 5,05 (dd, 1H); 4,23 (dd, 1H); 3,67 (s, 3H); 3,22 (s, 3H); 2,42 (dd, 2H); 0,88 (s, 9H); 0,03 (d, 6H). ¹³C (CDCl₃, 400 MHz, 25 °C) δ 166,6, 143,5, 140,6, 120,9, 114,3, 72,7, 61,6, 41,4, 32,3, 25,8, 18,2, -4,5, -4,9.

Ejemplo 3: Componentes aromáticos

Se usan en la invención diversos grupos aromáticos adecuadamente protegidos. Se conocen en la técnica métodos para la preparación de lactonas de ácido resorcílico adecuadas para la preparación de los macrociclos. Por ejemplo, la publicación internacional n.º WO 2008/021213, que se incorpora por referencia en su totalidad, describe métodos sintéticos para una diversidad de derivados de ácido resorcílico, que pueden usarse para preparar los compuestos de la invención. A continuación se proporcionan datos de caracterización seleccionados para los compuestos aromáticos usados en la invención.

2-1, R¹=H

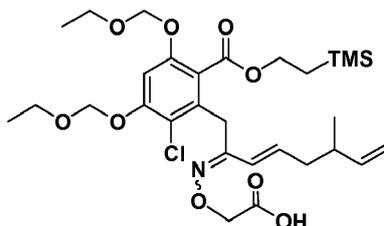
RMN ¹H de éster (CDCl₃, 400 MHz, 25 °C) δ 6,69 (s, 1H); 6,52 (s, 1H); 5,19 (s, 2H); 5,17 (s, 2H); 4,37 (t, 2H); 3,66-3,74 (m, 4H); 2,28 (s, 3H); 1,18-1,25 (m, 6H); 1,09 (t, 2H); 0,05 (s, 9H).

2-1, R¹=Cl

RMN ¹H de éster (CDCl₃, 400 MHz, 25 °C) δ 6,98 (s, 1H); 5,28 (s, 2H); 5,19 (s, 2H); 4,39 (t, 2H); 3,76 (c, 2H); 3,70 (c, 2H); 2,32 (s, 3H); 1,19-1,23 (m, 6H); 1,10 (t, 2H); 0,05 (s, 9H)

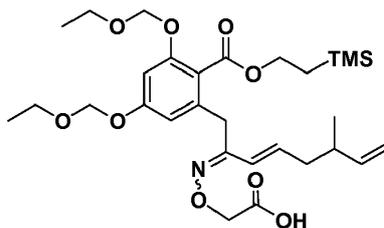
Ejemplo 4: Intermedios de alquilación

La preparación de intermedios de alquilación obtenidos a partir de derivados aromáticos de ácido resorcílico y amidas de Weinreb se ilustra en el Esquema 2. Pueden usarse diversos intermedios de alquilación diferentes, con una sustitución variable en el anillo aromático y el macrociclo, para preparar los compuestos de la invención. Estos compuestos pueden prepararse a partir del componente aromático deseado y la amida de Weinreb de acuerdo con el proceso representado en el esquema. A continuación, se proporcionan los datos de caracterización de los intermedios de alquilación seleccionados usados en la preparación de los compuestos de la invención.



2-5

RMN ¹H dos isómeros (1:1) (CDCl₃, 400 MHz, 25 °C) δ 9,52 (w x 2, 2H); 7,04 (s x 2, 2H); 6,69 (d, J = 16,1 Hz, 1H); 6,26 (dt, J = 16,1, 7,0 Hz, 1H); 5,97 (dt, J = 16,1, 7,0 Hz, 1H); 5,76 (d, J = 16,1 Hz, 1H); 5,53-5,71 (m, 2H); 5,28 (s x 2, 4H); 5,18 (s, 2H); 5,17 (s, 2H); 4,91-4,96 (m, 2H); 4,81-4,84 (m, 2H); 4,65 (s, 2H); 4,49 (s, 2H); 4,27-4,33 (m, 4H); 4,02 (s, 2H); 3,87 (s, 2H); 3,67-3,77 (m, 8H); 1,98-2,26 (m, 6H); 1,17-1,22 (m, 12H); 0,99-1,06 (m, 4H); 0,96 (d, J = 6,4 Hz, 3H); 0,82 (d, J = 6,4 Hz, 3H); 0,05 (s, 9H); 0,03 (s, 9H).



2-6

RMN ¹H de dos isómeros (2:1) (CDCl₃, 400 MHz, 25 °C) δ 9,47 (w x 2, 2H); 6,75 (d, J = 2,0 Hz, 1H); 6,71 (d, J = 2,1 Hz, 1H); 6,67 (d, J = 16,1 Hz, 1H); 6,57 (d, J = 2,1 Hz, 1H); 6,48 (d, J = 2,0 Hz, 1H); 6,21 (dt, J = 16,1, 7,0 Hz, 1H); 6,03-6,11 (m, 2H); 5,54-5,68 (m, 2H); 5,19 (s x 2, 4H); 5,17 (s, 2H); 5,15 (s, 2H); 4,82-4,88 (m, 4H); 4,67 (s, 2H); 4,66 (s, 2H); 4,36-4,40 (m, 4H); 3,88 (s, 2H); 3,65-3,74 (m, 10H); 2,06-2,21 (m, 6H); 1,17-1,23 (m, 12H); 1,07-1,12 (m, 4H); 0,91 (d, J = 6,4 Hz, 3H); 0,86 (d, J = 6,4 Hz, 3H); 0,07 (s, 9H); 0,06 (s, 9H).

Ejemplo 5: Preparación de compuestos macrocíclicos de la invención

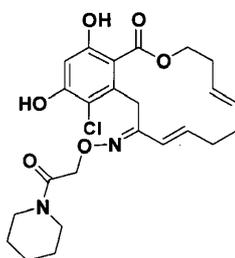
Procedimiento general para la síntesis de compuestos de la invención.

La síntesis general de los macrociclos descritos a continuación se representa en el Esquema 1, partiendo de ácido carboxílico **1-1**. A una suspensión de 3,0 equiv. de resina de clorotritilo a base de poliestireno (1,1 mmol/g) en CH₂Cl₂ a temperatura ambiente se le añadieron 6,0 equiv. de base de Hunig y 1,0 equiv. del ácido correspondiente **1-1** (Esquema 1). Después de agitar la mezcla durante 24 horas, las diferentes resinas se cubrieron con ácido acético durante 24 horas más. Después de este tiempo, las resinas se lavaron con CH₂Cl₂, DMF, CH₂Cl₂ y Et₂O, después se secaron y se suspendieron de nuevo en THF. A estas suspensiones se les añadieron 4,0 equiv. de TBAF (1 M) y la mezclas se agitaron durante 4 horas. Después, las resinas se filtraron y se lavaron vigorosamente usando varias veces THF, CH₂Cl₂, AcOH al 1 % en CH₂Cl₂, CH₂Cl₂, Et₂O. La finalización de la desprotección y la eliminación total de las sales de tetrabutil amonio se evaluó por LC-MS después de la escisión de una porción muy pequeña de cada resina usando una solución de HFIP en CH₂Cl₂ 1/4 durante 30 min (los análisis por LC-MS se registraron usando una HPLC Agilent 1100 con una columna Supelco C8 (5 cm x 4,6 mm, partículas de 5 μm) usando un gradiente de elución lineal de H₂O al 95 % (HCO₂H al 0,5 %) a MeCN al 100 % en 8 min a un caudal de 0,5 ml/min). Las resinas se dividieron para una diversificación adicional con los diferentes alcoholes. Las reacciones de Mitsunobu se realizaron en tolueno seco usando 5,0 equiv. del alcohol correspondiente R²OH, 2,0 equiv. de Ph₃P y 2,0 equiv. de DIAD y las suspensiones se agitaron durante una noche. La productividad de las reacciones de esterificación se evaluó por LC-MS después de la escisión de una pequeña porción como se ha descrito anteriormente, y las agrupaciones que no habían avanzado hasta la finalización se sometieron de nuevo a las mismas condiciones. Después de lavar y secar las resinas, se suspendieron en tolueno y se sometieron a la

reducción de metátesis. Se añadió catalizador de segunda generación de Grubbs a cada suspensión (3 x 0,06 equiv.) y las reacciones se calentaron a 120 °C en un reactor para microondas CEM durante 3 x 45 min (se añadió catalizador nuevo en cada ciclo). Después, las resinas se lavaron varias veces con CH₂Cl₂, DMF, CH₂Cl₂ y Et₂O. Después, los compuestos se escindieron en la resina usando una solución de HFIP en CH₂Cl₂ 1/4 durante 3 h (el someter de nuevo la resina a las condiciones de escisión proporcionó cantidades mínimas de compuesto, sugiriendo que la escisión original había avanzado hasta la finalización) y los productos correspondientes se purificaron por PTLC y se aislaron con rendimientos del 20 al 30 % después de 5 etapas.

Cada compuesto se disolvió CH₂Cl₂ y después se formó en alícuotas para una amidación adicional. A cada vial se le añadieron 2,0 equiv. de la amina correspondiente, 3,0 equiv. de PS-DCC (resina de DCC poliestireno) y DMAP cat., y las suspensiones se agitaron durante 72 h. La finalización de cada reacción se controló por LC-MS. Las amidas correspondientes se filtraron, se evaporaron y se disolvieron de nuevo en metanol. A cada solución se le añadieron 10 equiv. de resina de ácido sulfónico de poliestireno y las suspensiones se agitaron durante 4 h a temperatura ambiente. Los compuestos finales se filtraron y se aislaron con rendimientos del 75 al 95 %.

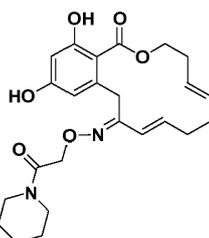
A continuación se proporcionan datos de caracterización para los compuestos seleccionados.



13a

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz, 25 °C) δ 11,64 (s, 1H), 6,64 (s, 1H), 6,01 (dt, *J* = 15,5, 7,5 Hz, 1H), 5,11 (d, *J* = 15,5 Hz, 1H), 5,10-5,03 (m, 2H), 4,85 (s, 2H), 4,37 (t, *J* = 4,8 Hz, 2H), 4,17 (s, 2H), 3,60 (t, *J* = 5,0 Hz, 2H), 3,46 (t, *J* = 5,0 Hz, 2H), 2,34 (c, *J* = 5,4 Hz, 2H), 2,10-2,02 (m, 2H), 1,99-1,92 (m, 2H), 1,70-1,54 (m, 6H), 1 señal OH no es visible; RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz, 25 °C) δ 170,27, 167,42, 163,21, 157,38, 155,18, 138,21, 135,62, 131,82, 129,13, 124,76, 115,55, 107,60, 103,47, 72,63, 65,03, 46,38, 43,31, 33,21, 32,76, 31,94, 31,84, 26,65, 25,64, 24,57; HRMS (MALDI-TOF) *m/z* [M + Na]⁺ calc. para C₂₄H₂₉ClN₂O₆Na: 499,1612; observado: 499,1638.

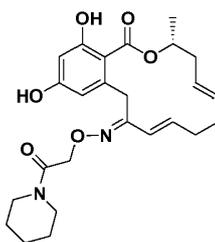
La geometría de la oxima se determinó por difracción de rayos X. La figura 3 muestra la representación de jaula de alambre de la estructura cristalina de **13a**.



13b

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 11,60 (s, 1H), 6,88 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 6,33 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 6,14 (dt, *J* = 16,1, 7,5 Hz, 1H), 5,83 (d, *J* = 16,1 Hz, 1H), 5,33 (m, 2H), 4,86 (s, 2H), 4,54-4,53 (m, 2H), 4,34 (s, 2H), 3,58-3,55 (m, 2H), 3,40-3,38 (m, 2H), 2,51-2,48 (m, 2H), 2,11-2,07 (m, 4H), 1,61-1,57 (m, 6H), 1 señal OH no es visible. RMN ¹³C (CD₃OD, 100 MHz) δ 178,0, 175,8, 168,8, 166,6, 165,7, 147,1, 145,5, 141,0, 139,0, 134,4, 122,6, 115,4, 110,4, 81,4, 73,2, 54,7, 51,6, 41,8, 41,3, 40,0, 37,6, 35,5, 34,8, 33,5; HRMS (MALDI-TOF) *m/z* [M + Na]⁺ calc. para C₂₄H₃₀N₂O₆Na: 465,2002; observado 465,2015.

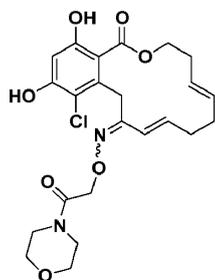
La geometría de la oxima se determinó por difracción de rayos X. La figura 4 muestra la representación de jaula de alambre de la estructura cristalina de **13b**.



13c

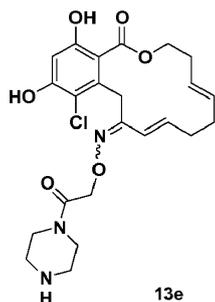
RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 11,27 (s a, 1H), 9,03 (s a, 1H), 6,54 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 6,34 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 6,05 (m, 1H), 5,68 (d, $J = 15,5$ Hz, 1H), 5,43 (m, 2H), 5,28 (m, 1H), 4,87 (d, $J = 14,5$ Hz, 1H), 4,82 (d, $J = 14,5$ Hz, 1H), 4,30 (d, $J = 15,5$ Hz, 1H), 4,17 (d, $J = 15,5$ Hz, 1H), 3,58 (m, 2H), 3,41 (m, 2H), 2,68 (m, 1H), 2,24 (m, 2H), 2,04 (m, 3H), 1,61 (m, 6H), 1,42 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ 167,42, 164,0, 161,85, 159,06, 141,91, 137,79, 132,77, 126,02, 124,63, 111,20, 104,88, 102,10, 71,42, 71,27, 71,21, 45,92, 43,10, 37,82, 32,31, 30,49, 30,24, 26,22, 25,32, 24,24, 18,92; HRMS (MALDI-TOF) m/z $[\text{M} + \text{Na}]^+$ calc. para $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_6\text{Na}$: 479,2158; observado 479,2351.

La geometría de la oxima se dedujo en base a la difracción de rayos X del isómero Z de **13c**. La figura 5 muestra la representación de jaula de alambre del isómero Z de **13c**.



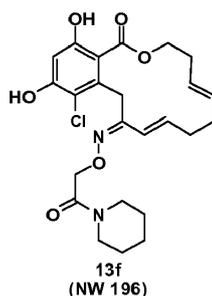
13d

RMN ^1H (CD_3OD , 400 MHz) δ 6,84 (d, $J = 16,1$ Hz, 1H), 6,63 (d, $J = 16,1$ Hz, 1H), 6,51 (s, 1H), 6,46 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 6,21 (dt, $J = 16,1$, 6,9 Hz, 1H), 6,09 (dt, $J = 16,1$, 7,5 Hz, 1H), 5,31-5,23 (m, 4H), 4,91 (d, $J = 13,3$ Hz, 2H), 4,60 (d, $J = 13,3$ Hz, 2H), 4,45-4,39 (m, 4H), 4,18 (s, 4H), 3,76 (m, 4H), 3,69-3,67 (m, 4H), 3,62-3,46 (m, 8H), 2,59-2,55 (m, 1H), 2,45-2,43 (m, 5H), 2,37-2,33 (m, 4H), 2,15-2,14 (m, 2H), 4 señales OH no son visibles; HRMS (MALDI-TOF) m/z $[\text{M} + \text{Na}]^+$ calc. para $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{ClN}_2\text{O}_7\text{Na}$: 501,1405; observado 501,1424.



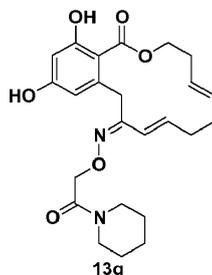
13e

RMN ^1H (CD_3OD , 400 MHz) δ 6,64 (d, $J = 16,1$ Hz, 1H), 6,53 (s, 1H), 6,48 (s, 1H), 6,25 (dt, $J = 16,1$, 7,5 Hz, 1H), 6,09 (dt, $J = 15,6$, 7,5 Hz, 1H), 5,52-5,48 (m, 2H), 5,33 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H), 5,26-5,24 (m, 2H), 4,94 (s, 2H), 4,68 (s, 2H), 4,44-4,38 (m, 4H), 4,27 (s, 2H), 4,19 (s, 2H), 3,97-3,93 (m, 4H), 3,86-3,76 (m, 4H), 3,34-3,33 (m, 4H), 3,39-3,20 (m, 4H), 2,59-2,55 (m, 1H), 2,48-2,40 (m, 3H), 2,37-2,34 (m, 4H), 2,19-2,15 (m, 2H), 2,10-2,06 (m, 2H), 4 OH y 2 NH no son visibles; HRMS (MALDI-TOF) m/z $[\text{M} + \text{Na}]^+$ calc. para $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{ClN}_3\text{O}_6\text{Na}$: 500,1564; observado 500,1590.



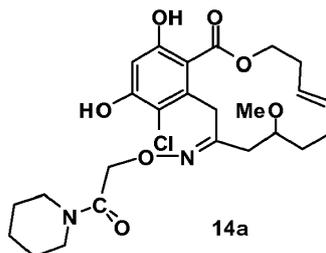
5 RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz, 25 °C) δ 10,2 (s, 1H), 6,45 (s, 1H), 6,44 (d, *J* = 16,1 Hz, 1H), 6,12 (dt, *J* = 16,1 6,4 Hz, 1H), 5,31-5,29 (m, 2H), 4,57 (s, 2H), 4,16 (t, *J* = 4,8 Hz, 2H), 3,70 (s, 2H), 3,35-3,30 (m, 4H), 2,31 (m, 2H), 2,08-2,05 (m, 4H), 1,56-1,51 (m, 2H), 1,45-1,35 (m, 4H), 1 OH no es visible; RMN ¹³C (DMSO-d₆, 100 MHz, 25 °C) δ 167,9, 166,3, 155,4, 155,2, 153,4, 140,6, 134,3, 131,4, 119,4, 113,9, 112,4, 102,1, 71,9, 65,2, 45,4, 42,1, 34,7, 31,8, 31,7, 30,9, 26,0, 25,9, 25,2, 24,0; HRMS (MALDI-TOF) *m/z* [M + Na]⁺ calc. para C₂₄H₂₉ClN₂O₆H: 499,1612; observado 499,1624.

10 La geometría de la oxima se dedujo a partir de la estructura **13a**.



15 RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 11,64 (s, 1H), 6,62 (d, *J* = 16,1 Hz, 1H), 6,62 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 6,33 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 6,25 (dt, *J* = 16,1, 7,5 Hz, 1H), 5,35 (m, 2H), 4,79 (s, 2H), 4,54-4,53 (m, 2H), 4,08 (s, 2H), 3,56-3,54 (m, 2H), 3,38-3,37 (m, 2H), 2,50-2,48 (m, 2H), 2,12-2,08 (m, 4H), 1,66-1,57 (m, 6H), 1 señal OH no es visible. RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ 170,8, 167,9, 165,7, 162,0, 157,1, 143,1, 141,9, 132,2, 129,2, 118,4, 110,4, 104,4, 102,5, 71,5, 64,5, 46,0, 43,3, 35,1, 32,9, 32,7, 30,9, 26,4, 25,5, 24,5; HRMS (MALDI-TOF) *m/z* [M + Na]⁺ calc. para C₂₄H₃₀N₂O₆Na: 465,2002; observado 465,2027.

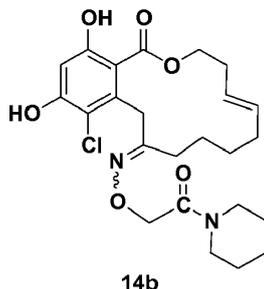
20 La geometría de la oxima se dedujo a partir de la estructura **13b**.



25 RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 11,41 (s, 1H), 11,43 (s, 1H), 6,58 (s x 2, 2H), 5,56-5,43 (m, 4H), 4,53 (2 x s a, 4H), 4,45-4,42 (m, 4H), 4,40 (2 x d, *J* = 16,6 Hz, 2H), 3,86 (2 x d, *J* = 16,6 Hz, 2H), 3,52-3,50 (m, 4H), 3,46-3,41 (m, 2H), 3,30 (s, 3H), 3,31 (s, 3H), 2,91 (dd, *J* = 14,0, 8,3 Hz, 1H), 2,89-2,85 (m, 1H), 2,52-2,51 (m, 4H), 2,41 (dd, *J* = 14,0, 4,0 Hz, 1H), 2,39-2,35 (m, 1H), 2,16-2,14 (m, 4H), 1,87-1,77 (m, 4H), 1,61-1,59 (m, 4H), 1,49-1,43 (m, 12H), 2 señales OH no son visibles; HRMS (MALDI-TOF) *m/z* [M + Na]⁺ calc. para C₂₅H₃₃ClN₂O₇Na: 531,1874; observado 531,1894.

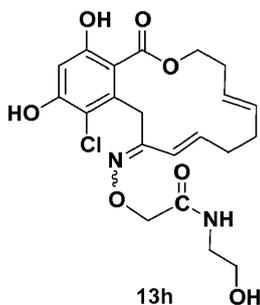
30

La geometría de la oxima se asignó por comparación con **14a**.



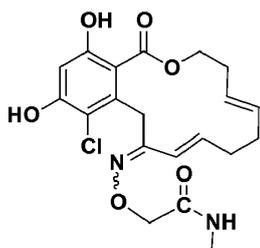
5 RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz, 25 °C) δ 11,44 (s, 1H), 11,32 (s, 1H), 6,61 (s, 1H), 6,57 (s, 1H), 5,55-5,42 (m, 2H), 5,38-5,35 (m, 2H), 4,77 (s, 2H), 4,52 (s, 2H), 4,48-4,44 (m, 4H), 4,22 (s, 2H), 4,17 (s, 2H), 3,58-3,49 (m, 4H), 3,31-3,28 (m, 4H), 2,50-2,46 (m, 2H), 2,42-2,36 (m, 4H), 2,06-1,99 (m, 6H), 1,96-1,92 (m, 4H), 1,66-1,36 (m, 16H), 2 señales OH no son visibles; HRMS (MALDI-TOF) m/z [M + Na]⁺ calc. para HRMS (MALDI-TOF) m/z [M + Na]⁺ calc. para C₂₄H₃₁ClN₂O₆Na: 501,1768; observado: 501,1798.

10

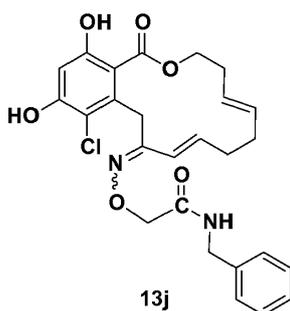


15 RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz, 25 °C) δ 11,35 (s, 1H), 11,14 (s, 1H), 6,63 (s, 1H), 6,56 (s, 1H), 6,48 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 6,00-5,99 (m, 2H), 5,85 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 5,37 (s, 2H), 5,15 (s, 2H), 5,14-5,09 (m, 8H), 4,68 (s, 2H), 4,63 (s, 2H), 3,76 (t, J = 5,0 Hz, 2H), 3,66 (t, J = 4,7 Hz, 2H), 3,52-3,48 (m, 2H), 3,39-3,36 (m, 2H), 2,52-2,48 (m, 2H), 2,41-2,32 (m, 4H), 2,30-2,27 (m, 2H), 2,15-2,10 (m, 4H), 4 señales OH y 2 señales NH no son visibles; HRMS (MALDI-TOF) m/z [M + Na]⁺ calc. para HRMS (MALDI-TOF) m/z [M + Na]⁺ calc. para C₂₁H₂₅ClN₂O₇Na: 475,1248; observado: 475,1275.

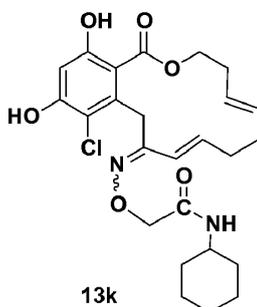
20



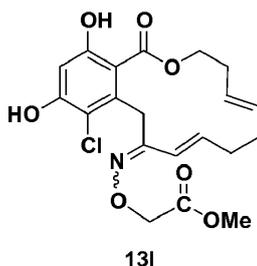
25 RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz, 25 °C) δ 11,46 (s, 1H), 11,02 (s, 1H), 6,65 (s, 1H), 6,65 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 6,60 (s, 1H), 6,48 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 6,08-6,00 (m, 2H), 5,34-5,25 (m, 4H), 5,16-5,12 (m, 4H), 5,14 (s, 2H), 5,10 (s, 2H), 4,72 (d, J = 16,1 Hz, 1H), 4,65 (d, J = 16,1 Hz, 1H), 4,41 (d, J = 17,7 Hz, 1H), 4,15 (d, J = 17,7 Hz, 1H), 2,91 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 2,78 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 2,59-2,52 (m, 1H), 2,51-2,38 (m, 1H), 2,24-2,12 (m, 4H), 2,07-2,00 (m, 4H), 1,95-1,87 (m, 2H), 2 señales OH y 2 señales NH no son visibles; HRMS (MALDI-TOF) m/z [M + Na]⁺ calc. para HRMS (MALDI-TOF) m/z [M + Na]⁺ calc. para C₂₀H₂₃ClN₂O₆Na: 445,1143; observado: 445,1178.



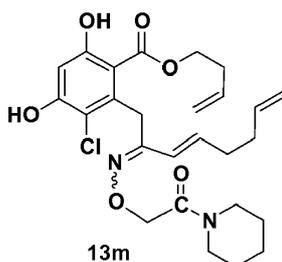
5 RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz, 25 °C) δ 11,32 (s, 1H), 11,04 (s, 1H), 7,32-7,29 (m, 10H), 6,61 (s, 1H), 6,57 (s, 1H), 6,42 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 6,07 (dt, J = 15,8, 6,7 Hz, 1H), 5,99 (dt, J = 16,4, 7,3 Hz, 1H), 5,67 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 5,37-4,95 (m, 8H), 4,73 (s, 2H), 4,69 (s, 2H), 4,64 (s, 2H), 4,56 (s, 2H), 4,54 (s, 2H), 4,52 (s, 2H), 2,34-2,25 (m, 6H), 2,12-2,05 (m, 4H), 2,00-1,99 (m, 2H), 2 señales OH y 2 señales NH no son visibles; HRMS (MALDI-TOF) m/z [M + Na]⁺ calc. para HRMS (MALDI-TOF) m/z [M + Na]⁺ calc. para C₂₆H₂₇ClN₂O₆Na: 521,1456; observado: 521,1498.



10 RMN ¹H (acetona-d₆, 400 MHz, 25 °C) δ 6,62 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 6,56 (s, 1H), 6,27 (s, 1H), 6,14 (dt, J = 15,8, 8,5 Hz, 1H), 6,02 (dt, J = 15,5, 7,6 Hz, 1H), 5,37-5,34 (m, 5H), 5,26 (s, 1H), 5,22 (s, 1H), 4,55-4,52 (m, 2H), 4,51 (s, 2H), 4,49 (s, 2H), 4,43-4,41 (m, 2H), 4,26 (s, 2H), 4,19 (s, 2H), 3,76-3,70 (m, 1H), 3,61-3,54 (m, 1H), 2,49-2,47 (m, 2H), 2,40-2,36 (m, 2H), 2,16-1,99 (m, 8H), 1,88-1,84 (m, 4H), 1,73-1,66 (m, 4H), 1,62-1,58 (m, 4H), 1,37-1,16 (m, 8H), 2 señales OH y 2 señales NH no son visibles; HRMS (MALDI-TOF) m/z [M + Na]⁺ calc. para HRMS (MALDI-TOF) m/z [M + Na]⁺ calc. para C₂₅H₃₁ClN₂O₆Na: 513,1769; observado: 513,1788.

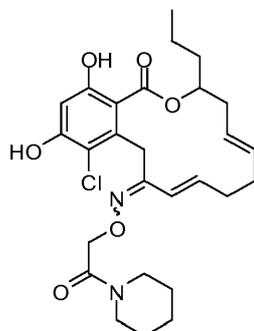


20 RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz, 25 °C) δ 11,20 (s, 1H), 11,00 (s, 1H), 6,62 (s, 1H), 6,56 (s, 1H), 6,55 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 6,20-6,14 (m, 1H), 6,02 (dt, J = 15,7, 7,32 Hz, 1H), 5,84 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 5,18-5,06 (m, 4H), 4,74 (s, 2H), 4,58-4,55 (m, 4H), 4,44 (s, 2H), 4,26 (s, 2H), 4,22 (s, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,66 (s, 3H), 2,51-2,48 (m, 1H), 2,39-2,36 (m, 3H), 2,32-2,29 (m, 1H), 2,26-2,24 (m, 1H), 2,14-2,06 (m, 4H), 2,00-1,99 (m, 2H), 2 señales OH no son visibles; HRMS (MALDI-TOF) m/z [M + Na]⁺ calc. para HRMS (MALDI-TOF) m/z [M + Na]⁺ calc. para C₂₀H₂₂ClNO₇Na: 446,0983; observado: 446,0975.



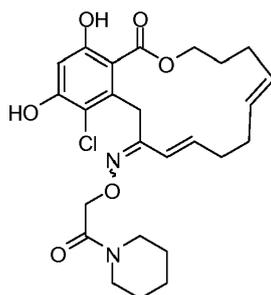
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz, 25 °C) δ 11,57 (s, 1H), 11,44 (s, 1H), 6,91 (d, J = 16,1 Hz, 1H), 6,61 (s, 1H), 6,57 (s, 1H),

- 6,27 (dt, $J = 16,1, 6,96$ Hz, 1H), 6,02 (dt, $J = 15,6, 6,44$ Hz, 1H), 5,71- 5,88 (m, 3H), 5,58-5,67 (m, 1H), 5,50 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H), 4,99-5,15 (m, 6H), 4,84-4,91 (m, 2H), 4,80 (s, 2H), 4,50 (s, 2H), 4,30-4,36 (dt x 2, $J = 12,3, 6,48$ Hz, 4H), 4,23 (s, 2H), 4,19 (s, 2H), 3,23-3,58 (m, 8H), 2,38-2,48 (m, 4H), 2,31-2,37 (m, 2H), 2,21-2,26 (m, 2H), 2,00-2,04 (m, 4H), 1,44-1,66 (m, 12H); HRMS (MALDI-TOF) m/z $[M + Na]^+$ calc. para HRMS (MALDI-TOF) m/z $[M + Na]^+$ calc. para $C_{26}H_{33}ClN_2O_6Na$: 527,1925; observado: 527,1906.



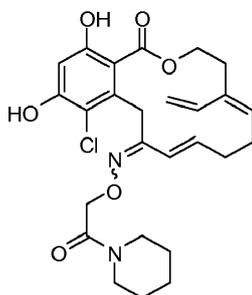
394

- 10 Mezcla de isómeros 3:1 en la oxima. Isómero principal E: RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz, 25 °C) δ 11,46 (s, 1H), 6,63 (s, 1H), 6,03 (m, 1H), 5,30-5,05 (m, 2H), 5,13 (d, $J = 16,1$ Hz, 1H), 4,84 (s, 1H), 4,82 (s, 1H), 4,27 (s, 1H), 4,15 (s, 1H), 3,65-3,40 (m, 4H), 3,34-3,21 (m, 1H), 2,65-1,92 (m, 6H), 1,35-1,20 (m, 6H), 0,97 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H), 0,91 (c, $J = 7,3$ Hz, 2H).



396

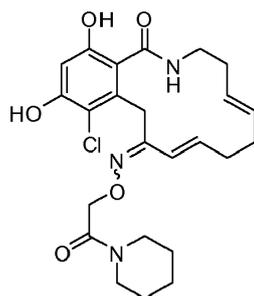
- 15 Mezcla de isómeros 4:1 en la oxima. Isómero principal E: RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz, 25 °C) δ 11,31 (s, 1H), 6,41 (s, 1H), 6,22 (m, 1H), 5,50 (d, $J = 15,8$ Hz, 1H), 5,44-5,26 (m, 2H), 4,79 (s, 2H), 4,49 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 4,21 (s, 2H), 3,62-3,37 (m, 4H), 2,33-1,93 (m, 8H), 1,34-1,21 (m, 4H), 0,93-0,79 (m, 2H).



397

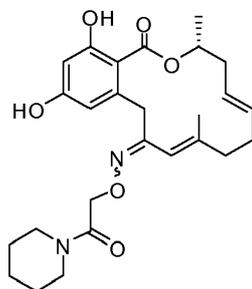
- 20 Mezcla de isómeros 3:1 en la oxima. Isómero principal E: RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz, 25 °C) δ 12,07 (s, 1H), 6,56 (s, 1H), 6,20-5,88 (m, 1H), 6,03 (d, $J = 16$ Hz, 1H), 5,60-5,46 (m, 1H), 4,92 (d, $J = 23,1$ Hz, 2H), 4,53-4,44 (m, 1H), 4,48 (s, 2H), 4,08 (s, 2H), 3,60-3,32 (m, 4H), 3,20 (m, 2H), 2,75 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H), 2,50-2,39 (m, 2H), 2,28-2,15 (m, 2H), 1,37-1,23 (m, 4H), 0,93-0,78 (m, 2H).

25



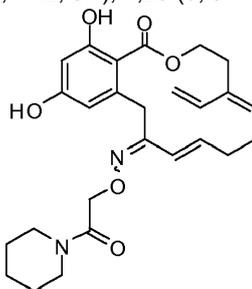
395

Mezcla de isómeros 3:1 en la oxima. Isómero principal E RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz, 25 °C) δ 10,58 (s, 1H), 6,64 (s, 1H), 6,22-6,15 (m, 1H), 5,41 (d, J = 13,3 Hz, 1H), 5,31 (s, 2H), 5,27-5,13 (m, 2H), 4,61 (s, 2H), 4,03 (t, J = 7 Hz, 2H), 3,63-3,37 (m, 4H), 2,56-2,02 (m, 6H), 1,38-1,22 (m, 4H), 0,93-0,78 (m, 2H).



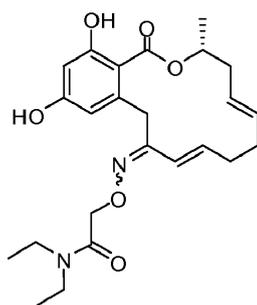
336

Mezcla de isómeros 1:1 en la oxima. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 11,92 (s a, 1H), 11,77 (s a, 1H), 6,56 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,53 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,36 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,35 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 5,43-5,17 (m, 6H), 5,11 (s, 1H), 5,02 (s, 1H), 4,88 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 4,81-4,74 (m, 2H), 4,70 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 4,46 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 4,16-4,09 (m, 2H), 3,96 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 3,64-3,37 (m, 8H), 2,78-2,60 (m, 4H), 2,23-2,12 (m, 8H), 1,79 (s, 3H), 1,65-1,56 (m, 12H), 1,53 (s, 3H), 1,35 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,29 (d, J = 6,4 Hz, 3H).



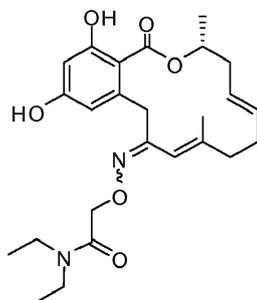
341

Mezcla de isómeros 1:1 en la oxima. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 10,95 (s a, 2H), 7,11 (d, J = 2,4 Hz, 2H), 6,32 (d, J = 2,4 Hz, 2H), 6,09-6,01 (m, 2H), 5,95 (d, J = 16,8 Hz, 2H), 5,91 (d, J = 16,4 Hz, 2H), 5,76-5,68 (m, 2H), 5,11 (s, 2H), 4,94 (s, 2H), 4,84 (s, 4H), 4,57 (t, J = 5,2 Hz, 4H), 4,26 (s, 4H), 3,59-3,53 (m, 4H), 3,39-3,33 (m, 4H), 2,67 (t, J = 5,2 Hz, 4H), 2,23-2,17 (m, 8H), 1,60-1,52 (m, 8H), 1,36-1,28 (m, 4H).



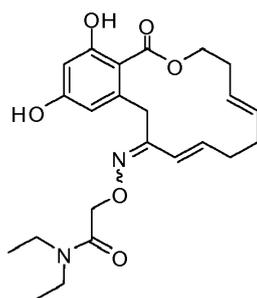
335

5 Mezcla de isómeros 1:1 en la oxima. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 11,21 (s a, 1H), 6,67 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,62 (d, $J = 16,4$ Hz, 1H), 6,30 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 6,23-6,15 (m, 1H), 5,52-5,44 (m, 1H), 5,40-5,31 (m, 1H), 4,82 (d, $J = 14,8$ Hz, 1H), 4,75 (d, $J = 14,8$ Hz, 1H), 4,51 (d, $J = 14,8$ Hz, 1H), 4,21 (t, $J = 6,2$ Hz, 1H), 3,66 (d, $J = 15,2$ Hz, 1H), 3,44-3,35 (m, 2H), 3,34-3,28 (m, 2H), 2,33-2,20 (m, 2H), 2,14-1,98 (m, 4H), 1,45 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 1,14 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 0,92 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H). HRMS (MALDI-TOF) m/z $[\text{M} + \text{Na}]^+$ calc. para $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{NaN}_2\text{O}_6$: 467,2158; observado: 467,2176.



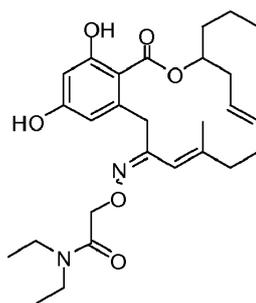
351

10 Mezcla de isómeros 1:1 en la oxima. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 11,92 (s a, 1H), 11,83 (s a, 1H), 6,98 (d, $J = 2,4$ Hz, 2H), 6,34-6,33 (m, 2H), 5,38-5,15 (m, 6H), 4,93 (d, $J = 14,4$ Hz, 2H), 4,79-4,68 (m, 2H), 4,75 (d, $J = 14,4$ Hz, 2H), 4,27 (d, $J = 14,4$ Hz, 2H), 4,04 (d, $J = 14,4$ Hz, 2H), 3,44-3,26 (m, 8H), 2,24-2,19 (m, 4H), 1,74-1,72 (m, 14H), 1,36 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H), 1,34 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H), 1,27-1,21 (m, 6H), 1,14 (t, $J = 7,4$ Hz, 6H). HRMS (MALDI-TOF) m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ calc. para $\text{C}_{25}\text{H}_{35}\text{N}_2\text{O}_6$: 459,2495; observado: 459,2499.



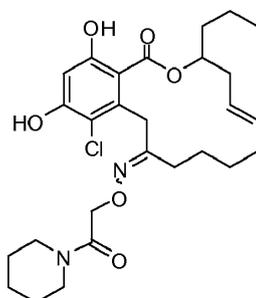
357

20 Mezcla de isómeros 1:1 en la oxima. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 11,70 (s a, 1H), 11,69 (s a, 1H), 6,99 (s a, 1H), 6,72 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 6,64 (d, $J = 16,4$ Hz, 1H), 6,32 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,31 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,28-6,17 (m, 2H), 5,91 (d, $J = 16$ Hz, 1H), 5,38-5,33 (m, 4H), 4,87 (s, 2H), 4,79 (s, 2H), 4,57-4,53 (m, 4H), 4,34 (s, 2H), 4,07 (s, 2H), 3,43-3,37 (m, 4H), 3,34-3,28 (c, $J = 7,2$ Hz, 4H), 2,53-2,48 (m, 4H), 2,16-1,97 (m, 8H), 1,29-1,24 (m, 12H). HRMS (MALDI-TOF) m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ calc. para $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_6$: 431,2182; observado: 431,2186



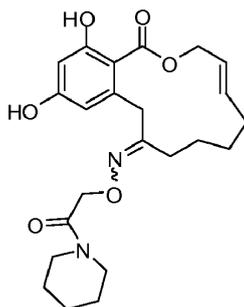
362

5 Mezcla de isómeros 7:1 en la oxima. Isómero principal E RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 11,82 (s a, 1H), 7,75 (s a, 1H), 7,02 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,34 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 5,35-5,28 (m, 1H), 5,20 (s, 1H), 5,14-5,10 (m, 1H), 4,94 (d, $J = 14,4$ Hz, 1H), 4,74 (d, $J = 14,4$ Hz, 1H), 4,31 (d, $J = 14,4$ Hz, 1H), 4,07 (d, $J = 14,4$ Hz, 1H), 3,44-3,28 (m, 4H), 2,70-2,63 (m, 1H), 2,25-2,18 (m, 2H), 2,14-2,07 (m, 2H), 1,73-1,72 (m, 6H), 1,25-1,21 (m, 6H), 1,14 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 0,95 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H). HRMS (MALDI-TOF) m/z $[\text{M} + \text{Na}]^+$ calc. para $\text{C}_{27}\text{H}_{38}\text{NaN}_2\text{O}_6$: 509,2627; observado: 509,2652



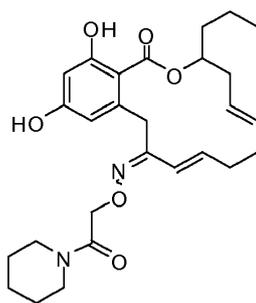
352

10 Mezcla de isómeros 1:1 en la oxima. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 11,79 (s a, 1H), 11,03 (s a, 1H), 6,61 (s, 1H), 6,08 (s, 1H), 5,42-5,28 (m, 6H), 4,79 (d, $J = 13,2$ Hz, 2H), 4,74 (d, $J = 13,6$ Hz, 2H), 4,39 (m, 2H), 4,27-4,23 (m, 3H), 3,61-3,54 (m, 4H), 3,51-3,45 (m, 4H), 2,53-2,47 (m, 2H), 2,33-2,20 (m, 4H), 2,06-1,91 (m, 8H), 1,70-1,58 (m, 12H), 1,44-1,29 (m, 13H), 0,95 (t, $J = 7,2$ Hz, 6H). HRMS (MALDI-TOF) m/z $[\text{M} + \text{Na}]^+$ calc. para $\text{C}_{27}\text{H}_{37}\text{ClNaN}_2\text{O}_6$: 543,2237; observado: 543,2263



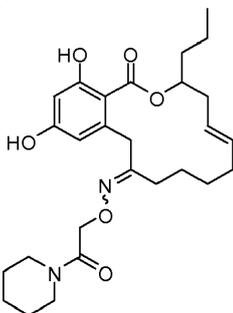
353

HRMS (MALDI-TOF) m/z $[\text{M} + \text{Na}]^+$ calc. para $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{NaN}_2\text{O}_6$: 453,2001; observado: 453,2010



358

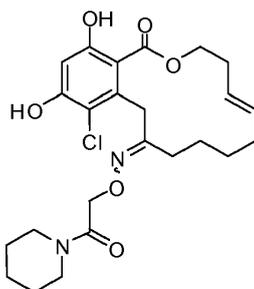
5 Mezcla de isómeros 1:1 en la oxima. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 6,99 (s a, 1H), 6,68 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,61 (d, $J = 16,8$ Hz, 1H), 6,32 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,30 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,25-6,10 (m, 2H), 5,89 (d, $J = 16,4$ Hz, 1H), 5,50-5,31 (m, 4H), 4,94 (d, $J = 14,4$ Hz, 2H), 4,84-4,76 (m, 4H), 4,50 (d, $J = 15,2$ Hz, 1H), 4,44 (d, $J = 14,4$ Hz, 1H), 4,29 (d, $J = 14,4$ Hz, 1H), 4,21 (t, $J = 6,0$ Hz, 1H), 2,72-2,61 (m, 4H), 2,35-2,19 (m, 6H), 2,15-1,96 (m, 8H), 1,93-1,82 (m, 3H), 1,38-1,28 (m, 11H), 0,96 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H), 0,92 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H). HRMS (MALDI-TOF) m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ calc. para $\text{C}_{27}\text{H}_{37}\text{N}_2\text{O}_6$: 485,2651; observado: 485,2611



359

10

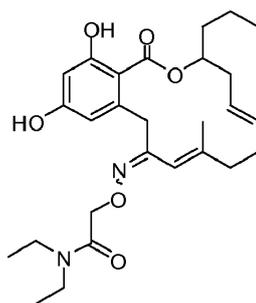
HRMS (MALDI-TOF) m/z $[\text{M} + \text{Na}]^+$ calc. para $\text{C}_{27}\text{H}_{38}\text{NaN}_2\text{O}_6$: 509,2628; observado: 509,2639



356

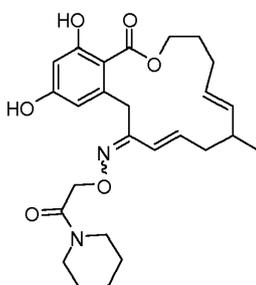
15

Mezcla de isómeros 1:1 en la oxima. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 6,61 (s, 1H), 6,05 (s, 1H), 5,41-5,26 (m, 6H), 4,80-4,75 (m, 3H), 4,58-4,47 (m, 4H), 4,30-4,17 (m, 3H), 4,21 (t, 2H, J 5,6 Hz), 4,05-4,01 (m, 2H), 3,61-3,54 (m, 4H), 3,49-3,42 (m, 4H), 2,46-2,40 (m, 2H), 2,24-2,20 (m, 3H), 2,07-1,90 (m, 8H), 1,34-1,28 (m, 15H). HRMS (MALDI-TOF) m/z $[\text{M} + \text{Na}]^+$ calc. para $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{NaN}_2\text{O}_6$: 501,1768; observado: 501,1718



363

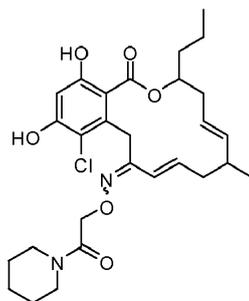
5 Mezcla de isómeros 5:1 en la oxima. Isómero principal E RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 11,85 (s a, 1H), 7,12 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,34 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 5,38-5,31 (m, 2H), 5,25 (s, 1H), 5,23-5,11 (m, 2H), 4,96 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 4,74 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 4,34 (d, J = 14 Hz, 1H), 4,21 (t, J = 6 Hz, 1H), 4,10 (d, J = 14 Hz, 1H), 3,43-3,27 (m, 4H), 1,70 (s, 3H), 1,61-1,59 (m, 4H), 1,37-1,29 (m, 7H), 1,13 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 0,95 (t, J = 7,2 Hz, 3H). HRMS (MALDI-TOF) m/z $[\text{M} + \text{Na}]^+$ calc. para $\text{C}_{27}\text{H}_{38}\text{NaN}_2\text{O}_6$: 509,2627; observado: 509,2680



361

10

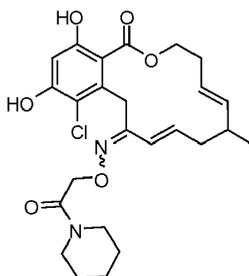
HRMS (MALDI-TOF) m/z $[\text{M} + \text{Na}]^+$ calc. para $\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{NaN}_2\text{O}_6$: 493,2314; observado: 493,2331



365

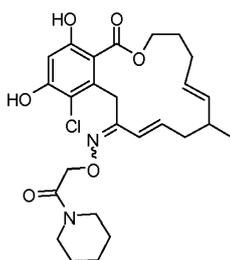
15

HRMS (MALDI-TOF) m/z $[\text{M} + \text{Na}]^+$ calc. para $\text{C}_{28}\text{H}_{37}\text{ClNaN}_2\text{O}_6$: 555,2238; observado: 555,2242



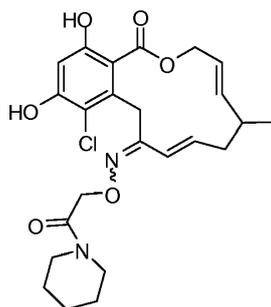
366

HRMS (MALDI-TOF) m/z $[\text{M} + \text{Na}]^+$ calc. para $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{ClNaN}_2\text{O}_6$: 513,1768; observado: 513,1780



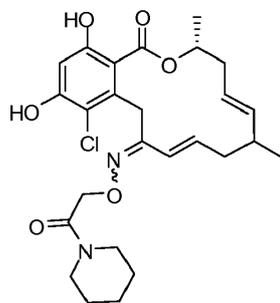
367

5 HRMS (MALDI-TOF) m/z [M + Na]⁺ calc. para C₂₆H₃₃ClNaN₂O₆: 527,1925; observado: 527,1939



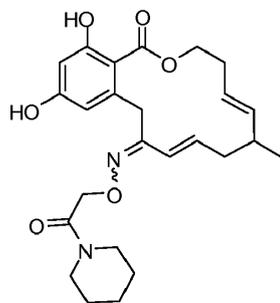
368

HRMS (MALDI-TOF) m/z [M + Na]⁺ calc. para C₂₄H₂₉ClNaN₂O₆: 499,1612; observado: 499,1626



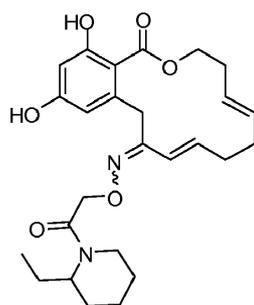
369

10 HRMS (MALDI-TOF) m/z [M + Na]⁺ calc. para C₂₆H₃₃ClNaN₂O₆: 527,1925; observado: 527,1932



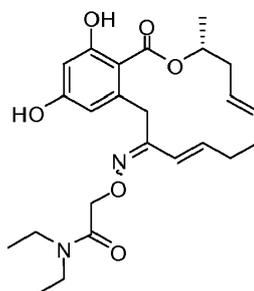
370

15 HRMS (MALDI-TOF) m/z [M + Na]⁺ calc. para C₂₅H₃₂NaN₂O₆: 479,2158; observado: 479,2174



371

HRMS (MALDI-TOF) m/z $[M + Na]^+$ calc. para $C_{26}H_{34}NaN_2O_6$: 493,2315; observado: 493,2319

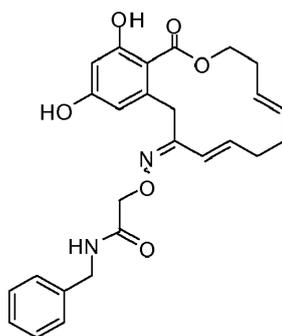


354

5

Mezcla de isómeros 4:1 en la oxima. Isómero principal E RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7,40 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,31 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,19-6,11 (m, 1H), 5,89 (d, $J = 16$ Hz, 1H), 5,53-5,46 (m, 1H), 5,41-5,32 (m, 1H), 4,93 (d, $J = 14,8$ Hz, 1H), 4,81 (d, $J = 14,8$ Hz, 1H), 4,44 (d, $J = 14,8$ Hz, 1H), 4,28 (d, $J = 14,8$ Hz, 1H), 4,21 (t, $J = 5,6$ Hz, 1H), 3,44-3,29 (m, 2H), 2,35-2,20 (m, 2H), 2,13-2,01 (m, 2H), 1,45 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 1,37-1,28 (m, 4H), 1,14 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 0,92 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H z). HRMS (MALDI-TOF) m/z $[M + Na]^+$ calc. para $C_{24}H_{32}NaN_2O_6$: 467,2158; observado: 467,2147

10

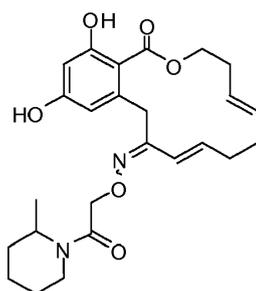


378

15

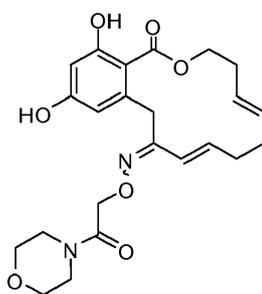
Mezcla de isómeros 1:1 en la oxima. RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 11,60 (s a, 1H), 11,42 (s a, 1H), 7,35-7,28 (m, 9H), 6,69-6,62 (m, 2H), 6,49 (d, $J = 16$ Hz, 1H), 6,36 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,33 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,32 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,28-6,24 (m, 1H), 6,23 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 6,10 (dt, $J = 16, 7,2$ Hz, 1H), 5,73 (d, $J = 16$ Hz, 1H), 5,36-5,31 (m, 2H), 5,27-5,18 (m, 2H), 4,70 (s, 2H), 4,65 (s, 2H), 4,55-4,51 (m, 5H), 4,45 (t, $J = 5,3$ Hz, 2H), 4,27 (s, 2H), 4,08 (s, 2H), 2,50-2,42 (m, 4H), 2,17-2,07 (m, 8H). HRMS (MALDI-TOF) m/z $[M + H]^+$ calc. para $C_{26}H_{29}N_2O_6$: 465,2025; observado: 465,1981

20



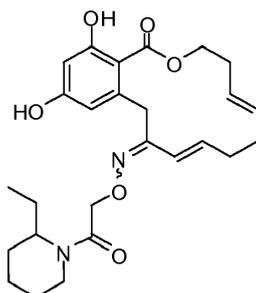
372

5 Mezcla de isómeros 1:1 en la oxima. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 11,67 (s a, 1H), 11,65 (s a, 1H), 8,00 (s a, 1H), 7,77 (s a, 1H), 7,13 (s a, 1H), 6,63-6,59 (m, 2H), 6,32 (2d, $J = 2,8$ Hz, 2H), 6,27-6,12 (m, 2H), 5,86 (d, $J = 16,4$ Hz, 1H), 5,37-5,33 (m, 4H), 4,95-4,72 (m, 4H), 4,57-4,51 (m, 4H), 4,34 (s, 2H), 4,10 (d, $J = 15,2$ Hz, 1H), 4,03 (d, $J = 15,2$ Hz, 1H), 3,58-3,48 (m, 2H), 3,20-3,09 (m, 2H), 2,77-2,69 (m, 2H), 2,53-2,45 (m, 4H), 2,17-2,05 (m, 8H), 1,71-1,32 (m, 12H), 1,30-1,12 (m, 6H). HRMS (MALDI-TOF) m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ calc. para $\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_6$: 457,2338; observado: 457,2332



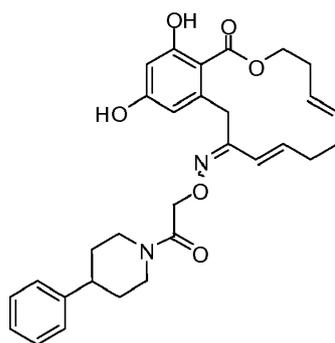
380

10 Mezcla de isómeros 1:1 en la oxima. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 11,66 (s a, 1H), 11,64 (s a, 1H), 7,56 (s a, 1H), 7,36 (s a, 1H), 6,95 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 6,59-6,54 (m, 2H), 6,33 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 6,32 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 6,28-6,13 (m, 2H), 5,84 (d, $J = 16,1$ Hz, 1H), 5,38-5,32 (m, 4H), 4,85 (s, 2H), 4,78 (s, 2H), 4,54 (t, $J = 5,2$ Hz, 4H), 4,33 (s, 2H), 4,07 (s, 2H), 3,71-3,64 (m, 12H), 3,52-3,48 (m, 4H), 2,50 (t a, $J = 4,8$ Hz, 4H), 2,17-2,07 (m, 8H). HRMS (MALDI-TOF) m/z $[\text{M} + \text{Na}]^+$ calc. para $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{NaN}_2\text{O}_7$: 467,1794; observado: 467,1765



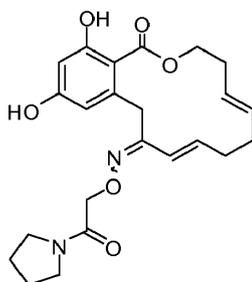
371

20 Mezcla de isómeros 1:1 en la oxima. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 11,62 (s a, 2H), 6,96 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 6,58 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 6,60 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 6,32 (d a, $J = 2,4$ Hz, 2H), 6,24-6,10 (m, 2H), 5,81 (d, $J = 16$ Hz, 1H), 5,35-5,32 (m, 3H), 4,92-4,72 (m, 4H), 4,56-4,45 (m, 4H), 4,31 (s a, 2H), 4,04 (s a, 2H), 3,75-3,67 (m, 1H), 3,59-3,51 (m, 1H), 3,12-3,03 (m, 1H), 2,64 (t, $J = 12,8$ Hz, 1H), 2,52-2,46 (m, 4H), 2,14-2,04 (m, 8H), 1,70-1,58 (m, 10H). HRMS (MALDI-TOF) m/z $[\text{M} + \text{Na}]^+$ calc. para $\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{NaN}_2\text{O}_6$: 493,2314; observado: 493,2332



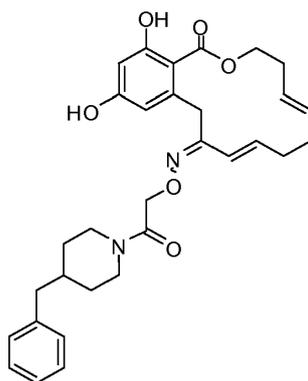
376

5 Mezcla de isómeros 1:1 en la oxima. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 11,65 (s a, 2H), 7,32-7,27 (m, 4H), 7,24-7,10 (m, 6H), 7,01 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,64-6,59 (m, 2H), 6,34-6,33 (m, 2H), 6,28-6,18 (m, 2H), 5,85 (d, $J = 16$ Hz, 1H), 5,37-5,32 (m, 4H), 4,85 (s, 2H), 4,72-4,69 (m, 2H), 4,56-4,51 (m, 4H), 4,15 (d, $J = 15,2$ Hz, 2H), 4,02 (d, $J = 15,2$ Hz, 2H), 3,96-3,92 (m, 2H), 3,21-3,11 (m, 2H), 2,76-2,67 (m, 4H), 2,54-2,45 (m, 4H), 2,12-2,02 (m, 10H), 1,90-1,87 (m, 4H), 1,67-1,58 (m, 4H). HRMS (MALDI-TOF) m/z $[\text{M} + \text{Na}]^+$ calc. para $\text{C}_{30}\text{H}_{34}\text{NaN}_2\text{O}_6$: 541,2314; observado: 541,2314



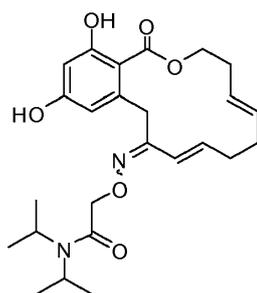
388

10 Mezcla de isómeros 1:1 en la oxima. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 11,65 (s a, 1H), 11,64 (s a, 1H), 8,70 (s a, 1H), 8,27 (s a, 1H), 7,04 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,64-6,60 (m, 2H), 6,26-6,11 (m, 2H), 6,32 (2d, $J = 2,6$ Hz, 2H), 5,82 (d, $J = 16$ Hz, 1H), 5,36-5,32 (m, 4H), 4,76 (s, 2H), 4,70 (s, 2H), 4,53 (t a, $J = 5,2$ Hz, 4H), 4,33 (s, 2H), 4,05 (s, 2H), 3,51 (t a, $J = 6,8$ Hz, 4H), 3,44 (c, $J = 7,2$ Hz, 4H), 2,52-2,46 (m, 4H), 2,16-2,05 (m, 8H), 2,02-1,93 (m, 4H), 1,90-1,84 (m, 4H). HRMS (MALDI-TOF) m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ calc. para $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_6$: 429,2025; observado: 429,2003



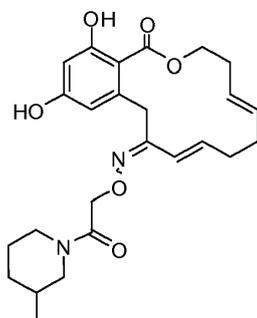
377

20 Mezcla de isómeros 1:1 en la oxima. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 11,66 (s a, 1H), 11,64 (s a, 1H), 8,15 (s a, 1H), 7,86 (s a, 1H), 7,31-7,27 (m, 4H), 7,21-7,18 (m, 2H), 7,15-7,10 (m, 4H), 7,00 (s a, 1H), 6,60 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H), 6,59 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,32 (2d, $J = 2,4$ Hz, 2H), 6,27-6,11 (m, 2H), 5,85 (d, $J = 16$ Hz, 1H), 5,36-5,32 (m, 4H), 4,84 (s, 2H), 4,77 (s, 2H), 4,59-4,48 (m, 4H), 4,33 (s, 2H), 4,11 (d, $J = 15,2$ Hz, 1H), 4,02 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H), 3,78-3,71 (m, 2H), 3,01-2,92 (m, 2H), 2,59-2,47 (m, 8H), 2,12-2,07 (m, 8H), 1,82-1,68 (m, 6H), 1,36-1,30 (m, 8H). HRMS (MALDI-TOF) m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ calc. para $\text{C}_{31}\text{H}_{37}\text{N}_2\text{O}_6$: 533,2651; observado: 533,2625



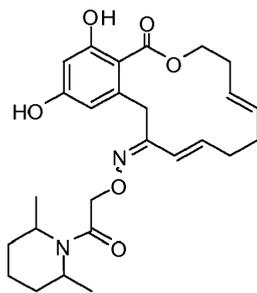
379

5 Mezcla de isómeros 1:1 en la oxima. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 11,72 (s a, 1H), 11,71 (s a, 1H), 6,71 (d, 1H, J 2,4 Hz), 6,67 (d, 1H, J 16,4 Hz), 6,35 (2d, 2H, J 3 Hz), 6,31-6,18 (m, 2H), 5,93 (d, 1H, J 16,4 Hz), 5,41-5,36 (m, 4H), 4,86 (s, 2H), 4,77 (s, 2H), 4,60-4,54 (m, 4H), 4,37 (s, 2H), 4,10 (s, 2H), 3,94-3,86 (m, 2H), 3,62-3,49 (m, 2H), 2,55-2,49 (m, 4H), 2,20-2,10 (m, 8H), 1,44-1,25 (m, 24H). HRMS (MALDI-TOF) m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ calc. para $\text{C}_{25}\text{H}_{35}\text{N}_2\text{O}_6$: 459,2495; observado: 459,2514



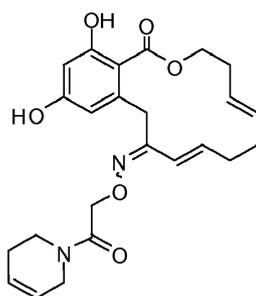
373

10 Mezcla de isómeros 1:1 en la oxima. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 11,65 (s a, 1H), 11,64 (s a, 1H), 7,00 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,61-6,57 (m, 2H), 6,33-6,32 (m, 2H), 6,25-6,10 (m, 2H), 5,82 (d, J = 16 Hz, 1H), 5,36-5,31 (m, 4H), 4,85 (s, 2H), 4,78 (s, 2H), 4,58-4,48 (m, 4H), 4,41-4,32 (m, 4H), 4,12-3,98 (m, 2H), 3,72-3,58 (m, 2H), 3,02-2,93 (m, 1H), 2,72-2,62 (m, 2H), 2,53-2,45 (m, 4H), 2,35-2,28 (m, 1H), 2,16-2,04 (m, 8H), 1,86-1,39 (m, 8H), 1,17-1,07 (m, 2H),
15 0,93-0,88 (m, 6H). HRMS (MALDI-TOF) m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ calc. para $\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_6$: 457,2338; observado: 457,2380



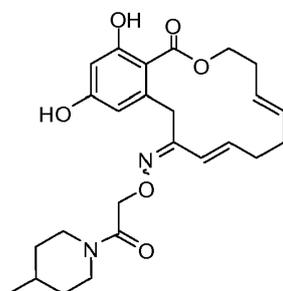
374

20 Mezcla de isómeros 1:1 en la oxima. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 11,67 (s a, 2H), 6,99 (s, 1H), 6,68-6,63 (m, 2H), 6,32 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,31 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 6,27-6,14 (m, 2H), 5,90 (d, J = 16 Hz, 1H), 5,37-5,34 (m, 4H), 4,77 (s, 2H), 4,63-4,46 (m, 4H), 4,36 (s a, 2H), 4,21 (t, J = 6 Hz, 4H), 4,05-3,92 (m, 4H), 2,55-2,46 (m, 4H), 2,17-2,06 (m, 8H), 1,37-1,28 (m, 12H), 0,93-0,86 (m, 12H). HRMS (MALDI-TOF) m/z $[\text{M} + \text{Na}]^+$ calc. para $\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{NaN}_2\text{O}_6$: 493,2314; observado: 493,2314



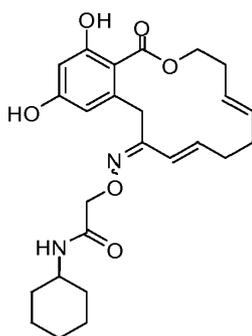
382

5 Mezcla de isómeros 2:1 en la oxima. Isómero principal E RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 11,62 (s a, 1H), 6,98 (m, 1H), 6,57 (m, 2H), 6,32 (m, 2H), 6,18 (m, 2H), 5,82 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H), 5,67 (m, 2H), 5,33 (m, 4H), 4,87 (d, $J = 13,6$ Hz, 2H), 4,80 (d, $J = 10,8$ Hz, 2H), 4,53 (m, 3H), 4,33 (s, 2H), 4,05 (s a, 4H), 3,73 (m, 2H), 3,69 (c, $J = 6$ Hz, 2H), 3,52 (c, $J = 5,2$ Hz, 2H), 2,48 (m, 5H), 2,13 (m, 13H). HRMS (MALDI-TOF) m/z $[\text{M} + \text{Na}]^+$ calc. para $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{NaN}_2\text{O}_6$: 463,1845; observado: 463,1870



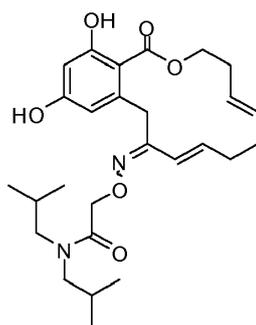
375

10 Mezcla de isómeros 1:1 en la oxima. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 11,66 (s a, 1H), 11,64 (s a, 1H), 8,29 (s a, 2H), 6,89 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 6,59 (d, $J = 16$ Hz, 1H), 6,57 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,33-6,32 (m, 2H), 6,24-6,09 (m, 2H), 5,79 (d, $J = 16$ Hz, 1H), 5,34-5,30 (m, 4H), 4,85 (s, 2H), 4,78 (s, 2H), 4,56-4,48 (m, 4H), 4,31 (s, 2H), 4,10 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H), 4,05 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H), 3,80-3,71 (m, 2H), 3,06-2,96 (m, 2H), 2,61 (dt, $J = 12,8, 2,6$ Hz, 2H), 2,52-2,46 (m, 4H), 2,16-2,05 (m, 8H), 1,71-1,58 (m, 6H), 1,17-1,05 (m, 4H), 0,94 (d, $J = 5,6$ Hz, 3H), 0,93 0,94 (d, $J = 5,6$ Hz, 3H). HRMS (MALDI-TOF) m/z $[\text{M} + \text{Na}]^+$ calc. para $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{NaN}_2\text{O}_6$: 479,2158; observado: 479,2182



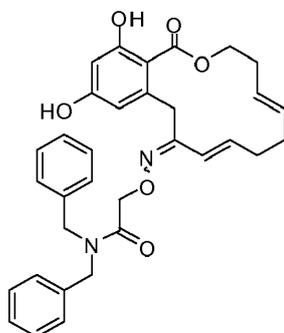
383

20 Mezcla de isómeros 1:1 en la oxima. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 11,60 (s a, 1H), 11,47 (s a, 1H), 8,58 (s a, 2H), 6,53 (d, $J = 16,4$ Hz, 1H), 6,50 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,35 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,34 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,30 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,31-6,27 (m, 2H), 6,14 (m, 1H), 5,39-5,31 (m, 4H), 4,61 (s, 2H), 4,56-4,53 (m, 6H), 4,33 (s, 2H), 4,09 (s, 2H), 3,86-3,75 (m, 2H), 2,53-2,48 (m, 4H), 2,17-2,09 (m, 8H), 1,93-1,86 (m, 4H), 1,70-1,55 (m, 8H), 1,39-1,11 (m, 8H).
25 HRMS (MALDI-TOF) m/z $[\text{M} + \text{Na}]^+$ calc. para $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{NaN}_2\text{O}_6$: 479,2158; observado: 479,2157



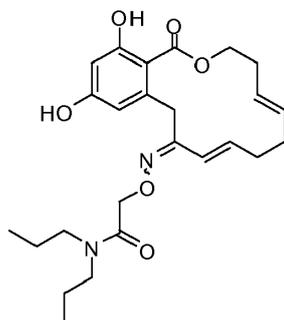
390

5 Mezcla de isómeros 1:1 en la oxima. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 11,65 (s a, 2H), 7,06 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,62-6,57 (m, 2H), 6,33 (d, $J = 2,4$ Hz, 2H), 6,21-6,11 (m, 2H), 5,81 (d, $J = 16,4$ Hz, 1H), 5,37-5,29 (m, 4H), 4,86 (s, 2H), 4,79 (s, 2H), 4,52 (t a, $J = 5,2$ Hz, 4H), 4,31 (s, 2H), 4,02 (s, 2H), 3,21 (m, 4H), 3,09 (dd, $J = 10,8, 8,0$ Hz, 4H), 2,52-2,44 (m, 4H), 2,11-1,91 (m, 12H), 0,95 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H), 0,93 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H), 0,88 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H), 0,86 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H). HRMS (MALDI-TOF) m/z $[\text{M} + \text{Na}]^+$ calc. para $\text{C}_{27}\text{H}_{38}\text{NaN}_2\text{O}_6$: 509,2627; observado: 509,2626



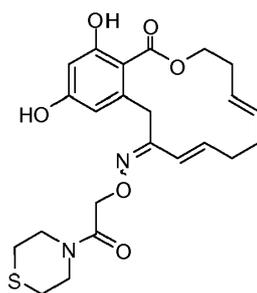
381

10 Mezcla de isómeros 1:1 en la oxima. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 11,67 (s a, 1H), 11,66 (s a, 1H), 7,38-7,28 (m, 12H), 7,22-7,14 (m, 8H), 6,94 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,57-6,53 (m, 2H), 6,33 (d a, $J = 2,4$ Hz, 2H), 6,22-6,12 (m, 2H), 5,85 (d, $J = 16$ Hz, 1H), 5,35-5,32 (m, 4H), 4,93 (s, 2H), 4,86 (s, 2H), 4,62 (s, 2H), 4,60 (s, 2H), 4,53 (t a, $J = 5,2$ Hz, 4H), 4,46 (s, 2H), 4,43 (s, 2H), 4,30 (s, 2H), 4,07 (s, 2H), 3,52-3,46 (m, 4H), 2,16-2,07 (m, 8H). HRMS (MALDI-TOF) m/z $[\text{M} + \text{Na}]^+$ calc. para $\text{C}_{33}\text{H}_{34}\text{NaN}_2\text{O}_6$: 577,2314; observado: 577,2278



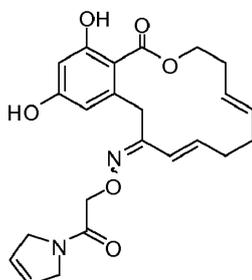
389

20 Mezcla de isómeros 1:1 en la oxima. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 11,66 (s a, 1H), 11,65 (s a, 1H), 7,05 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,62-6,55 (m, 2H), 6,32-6,29 (m, 2H), 6,23-6,11 (m, 2H), 5,82 (d, $J = 16$ Hz, 1H), 5,34-5,29 (m, 4H), 4,85 (s, 2H), 4,77 (s, 2H), 4,54 (t a, $J = 5,2$ Hz, 4H), 4,32 (s, 2H), 4,04 (s, 2H), 3,32-3,27 (m, 4H), 3,21-3,15 (m, 4H), 2,52-2,42 (m, 4H), 2,10-2,04 (m, 8H), 1,67-1,51 (m, 8H), 0,96-0,86 (m, 12H). HRMS (MALDI-TOF) m/z $[\text{M} + \text{Na}]^+$ calc. para $\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{NaN}_2\text{O}_6$: 481,2314; observado: 481,2307



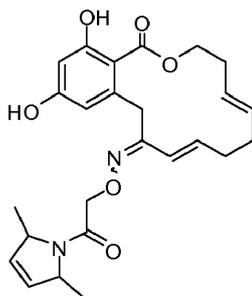
384

5 Mezcla de isómeros 1:1 en la oxima. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 11,63 (s a, 2H), 6,88 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 6,55 (d, $J = 16,4$ Hz, 1H), 6,43 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,32 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,30 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 6,28-6,13 (m, 2H), 5,84 (d, $J = 16,1$ Hz, 1H), 5,36-5,33 (m, 4H), 4,82 (s, 2H), 4,73 (s, 2H), 4,54 (t, $J = 5,5$ Hz, 4H), 4,32 (s, 2H), 4,09 (s, 2H), 3,91-3,85 (m, 4H), 3,79-3,70 (m, 4H), 2,65-2,60 (m, 8H), 2,49 (t a, $J = 5,1$ Hz, 4H), 2,17-2,04 (m, 8H). HRMS (MALDI-TOF) m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ calc. para $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_6$: 461,1746; observado: 461,1765



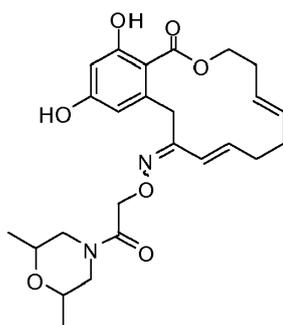
386

10 Mezcla de isómeros 1:1 en la oxima. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 11,64 (s a, 2H), 6,98 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 6,61 (d, $J = 16,3$ Hz, 1H), 6,58 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,31 (2d, $J = 2,2$ Hz, 2H), 6,27-6,12 (m, 2H), 5,87-5,78 (m, 5H), 5,45-5,33 (m, 4H), 4,74 (s, 2H), 4,69 (s, 2H), 4,53 (t, $J = 5,3$ Hz, 4H), 4,33 (s, 2H), 4,28-4,25 (m, 8H), 4,05 (s, 2H), 2,52-2,46 (m, 4H), 2,17-2,05 (m, 8H). HRMS (MALDI-TOF) m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ calc. para $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_6$: 427,1869; observado: 427,1902



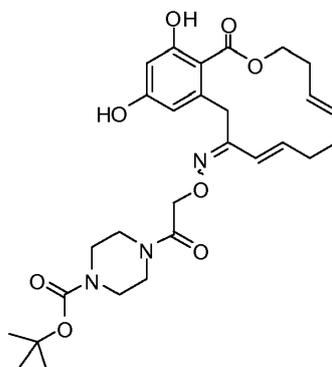
387

20 Mezcla de isómeros 1:1 en la oxima. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 11,68 (s a, 2H), 7,16 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 6,63 (d, $J = 16,3$ Hz, 1H), 6,60 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 6,31 (s a, 2H), 6,26-6,13 (m, 2H), 5,85 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H), 5,77-5,76 (m, 4H), 5,44-5,34 (m, 4H), 4,87-4,59 (m, 10H), 4,48-4,43 (m, 2H), 4,33 (s a, 2H), 4,19 (d, $J = 15,3$ Hz, 1H), 3,91 (d, $J = 15,3$ Hz, 1H), 2,54-2,44 (m, 4H), 2,19-2,05 (m, 8H), 1,36-1,30 (m, 12H). HRMS (MALDI-TOF) m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ calc. para $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_6$: 455,2182; observado: 455,2195



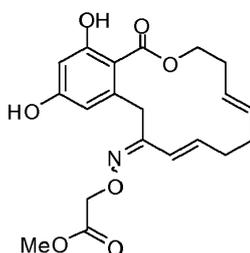
391

5 Mezcla de isómeros 1:1 en la oxima. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 11,66 (s a, 1H), 11,63 (s a, 1H), 6,93 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,57 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 6,52 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,32 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,31 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,29-6,12 (m, 2H), 5,84 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 5,38-5,32 (m, 4H), 4,91-4,71 (m, 4H), 4,59-4,49 (m, 4H), 4,37-4,26 (m, 4H), 4,13-3,97 (m, 4H), 3,78-3,68 (m, 2H), 3,62-3,52 (m, 2H), 3,35-3,15 (m, 4H), 2,50 (t a, J = 5,2 Hz, 4H), 2,18-2,08 (m, 8H), 1,24-1,18 (m, 12H). HRMS (MALDI-TOF) m/z $[\text{M} + \text{Na}]^+$ calc. para $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{NaN}_2\text{O}_7$: 495,2107; observado: 495,2067



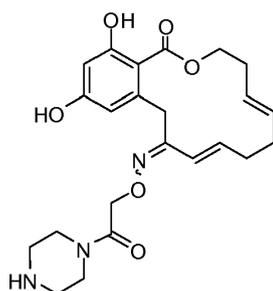
392

10 Mezcla de isómeros 1:1 en la oxima. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 11,65 (s a, 1H), 11,64 (s a, 1H), 6,92 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,57 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 6,52 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,32 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,31 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,28-6,13 (m, 2H), 5,84 (d, J = 16 Hz, 1H), 5,38-5,31 (m, 4H), 4,86 (s, 2H), 4,77 (s, 2H), 4,56-4,52 (m, 4H), 4,34 (s, 2H), 4,07 (s, 2H), 3,61-3,45 (m, 16H), 2,54-2,46 (m, 4H), 2,16-2,05 (m, 8H), 1,47 (s, 18H). HRMS (MALDI-TOF) m/z $[\text{M} + \text{Na}]^+$ calc. para $\text{C}_{28}\text{H}_{37}\text{NaN}_3\text{O}_8$: 566,2478; observado: 566,2459



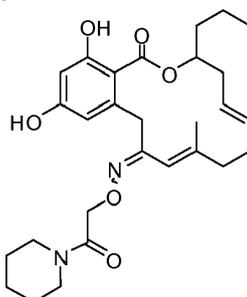
385

20 Mezcla de isómeros 1:1 en la oxima. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 11,70 (s a, 1H), 11,68 (s a, 1H), 6,84 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,61 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 6,53 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,34 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,32 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,28-6,13 (m, 2H), 5,86 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 5,38-5,33 (m, 4H), 4,75 (s, 2H), 4,68 (s, 2H), 4,57-4,54 (m, 4H), 4,36 (s, 2H), 4,08 (s, 2H), 3,79 (2s, 6H), 2,54-2,48 (m, 4H), 2,17-2,04 (m, 8H).



393

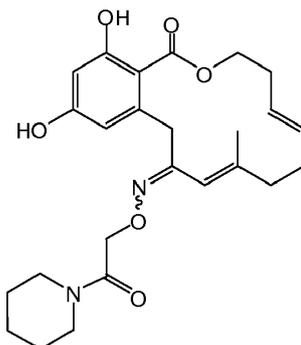
5 Mezcla de isómeros 1:1 en la oxima. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 6,94 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,52 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H), 6,34 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 6,32 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 6,29 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,25-6,12 (m, 2H), 5,86 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H), 5,38-5,32 (m, 4H), 4,85 (s, 2H), 4,71 (s, 2H), 4,57-4,52 (m, 4H), 4,35 (s, 2H), 4,14 (s, 2H), 3,73-3,58 (m, 8H), 3,02-2,87 (m, 8H), 2,54-2,48 (m, 4H), 2,14-2,09 (m, 8H). HRMS (MALDI-TOF) m/z $[\text{M} + \text{Na}]^+$ calc. para $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{NaN}_3\text{O}_6$: 466,1954; observado: 466,1938



350

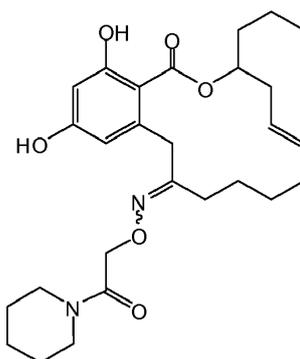
10 Mezcla de isómeros 1:1 en la oxima. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 11,94 (s a, 1H), 11,80 (s a, 1H), 6,80 (d, $J = 2,4$ Hz, 2H), 6,35 (d, $J = 2,4$ Hz, 2H), 5,45-5,09 (m, 6H), 4,93 (d, $J = 14,4$ Hz, 2H), 4,82-4,68 (m, 2H), 4,76 (d, $J = 14,4$ Hz, 2H), 4,28 (d, $J = 14,8$ Hz, 2H), 4,06 (d, $J = 14,4$ Hz, 2H), 3,63-3,33 (m, 8H), 2,34-1,96 (m, 10H), 1,70-1,55 (m, 12H), 1,45-1,29 (m, 10H), 1,75 (s, 3H), 1,25 (s, 3H), 0,94 (t, $J = 7,2$ Hz, 6H). HRMS (MALDI-TOF) m/z $[\text{M} + \text{Na}]^+$ calc. para $\text{C}_{28}\text{H}_{38}\text{NaN}_2\text{O}_6$: 521,2627; observado: 521,2630

15



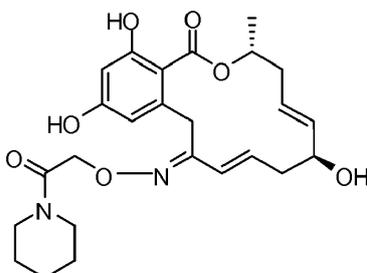
349

20 Mezcla de isómeros 1:1 en la oxima. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 11,92 (s a, 1H), 11,84 (s a, 1H), 7,08-7,05 (m, 2H), 6,35-6,33 (m, 2H), 5,50-5,20 (m, 6H), 4,87 (s, 2H), 4,73 (s, 2H), 4,44-4,35 (m, 4H), 3,92 (s, 2H), 3,60-3,49 (m, 4H), 3,44-3,33 (m, 4H), 2,47-2,38 (m, 4H), 2,21-1,99 (m, 8H), 1,81-1,76 (m, 6H), 1,70-1,62 (m, 14H). HRMS (MALDI-TOF) m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ calc. para $\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_6$: 457,2338; observado: 457,2339



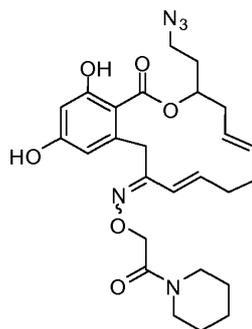
352

Mezcla de isómeros 1:1 en la oxima. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 11,61 (s a, 1H), 11,57 (s a, 1H), 7,86 (s a, 1H), 7,64 (s a, 1H), 7,00 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,51 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,34 (d a, $J = 2,0$ Hz, 2H), 5,46-5,32 (m, 4H), 5,28-5,22 (m, 2H), 4,90 (d, $J = 14,8$ Hz, 1H), 4,83 (d, $J = 14,4$ Hz, 1H), 4,72 (d, $J = 14,4$ Hz, 1H), 4,71 (d, $J = 14,8$ Hz, 1H), 4,35 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H), 4,25-4,17 (m, 3H), 4,09 (d, $J = 15,2$ Hz, 1H), 3,62-3,51 (m, 4H), 3,43-3,38 (m, 4H), 2,67-2,61 (m, 2H), 2,35-2,28 (m, 2H), 2,06-1,95 (m, 4H), 1,90-1,78 (m, 6H), 1,68-1,58 (m, 14H), 1,44-1,31 (m, 11H), 0,94 (m, 6H). HRMS (MALDI-TOF) m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ calc. para $\text{C}_{27}\text{H}_{39}\text{N}_2\text{O}_6$: 487,2808; observado: 487,2806



457

^1H (isómero E, MeOD, 400 MHz, 25 °C) δ 6,26 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H); 6,24 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H); 6,05 (d, $J = 16,4$ Hz, 1H); 5,86-5,93 (m, 1H); 5,60-5,67 (m, 1H); 5,44-5,50 (dt, 1H); 5,20-5,31 (m, 1H); 4,88 (dd, 2H); 4,44 (d, 1H); 3,95-4,01 (m, 1H); 3,53-3,67 (m, 4H); 3,45 (d, 1H); 2,58 (dd, 1H); 2,40-2,48 (m, 2H); 2,20 (dd, 1H); 1,64-1,76 (m, 6H); 1,48 (d, 3H). ^{13}C (MeOD, 100 MHz, 25 °C) δ 170,4, 169,6, 169,3 (x 2), 161,6 (x 2), 159,5, 159,4, 156,7, 140,7, 139,8, 139,4, 136,9, 136,8, 135,8, 129,4, 129,3, 127,8, 121,1, 108,3, 108,1, 102,2, 102,1, 93,4, 73,8, 73,7, 72,8, 72,7, 72,6, 72,4, 72,3, 47,3, 47,2, 47,0, 44,6, 44,2, 44,1, 41,5, 41,0, 40,4, 40,1, 35,8, 29,7, 27,4, 27,3, 26,7, 26,6, 25,4, 24,4, 20,4, 20,2



476

HRMS (MALDI-TOF) m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ calc. para $\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{N}_5\text{O}_6$: 512,2431; observado: 512,2406

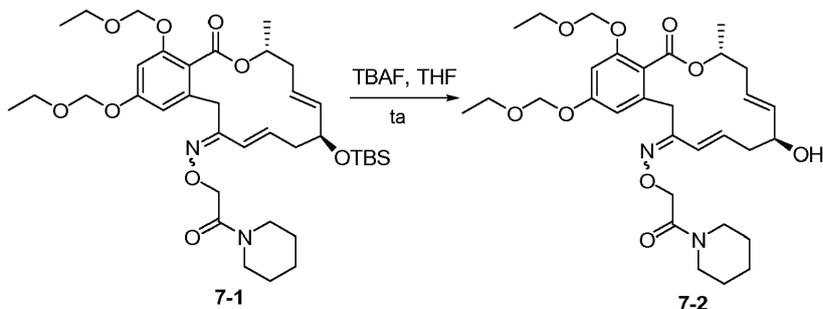
Ejemplo 6: Derivación de macrociclos hidroxil-sustituidos

La preparación de compuestos de la invención que contienen sustituyentes hidroxil en el macrociclo puede prepararse a partir de amidas de Weinreb sustituidas con un grupo hidroxil protegido o por oxidación del macrociclo final, como se ha representado en el Esquema 9 anterior. Los macrociclos que contienen sustituyentes hidroxil

pueden derivarse por reactivos que son reactivos a grupos hidroxilo para producir macrociclos sustituidos con grupos variables en el anillo macrocíclico. El uso de grupos protectores ortogonales en los precursores de la amida de Weinreb permite la liberación selectiva y la reacción de grupos hidroxilo macrocíclicos.

- 5 En una realización no limitante de la invención, los macrociclos que contienen sustituyentes hidroxilo pueden alquilarse con electrófilos para producir macrociclos sustituidos con grupos variables en el anillo macrocíclicos.

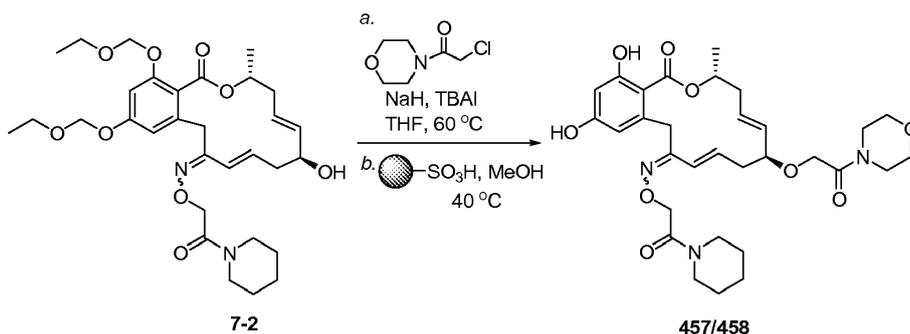
Desprotección del grupo hidroxilo



10

Una solución del compuesto totalmente protegido (140 mg, 0,2 mmol) en THF (3 ml) se trató con la solución de TBAF en THF (0,3 ml, 1 M en THF, 1,5 equiv.) a 0 °C. La reacción se dejó calentar a 23 °C durante 3 h más. La reacción se extrajo en una solución NH₄Cl sat. con acetato de etilo (10 ml x 3), se lavó con salmuera (15 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró. La columna de cromatografía ultrarrápida (AE como eluyente) dio el compuesto deseado (104 mg) con un rendimiento del 88 %.

15

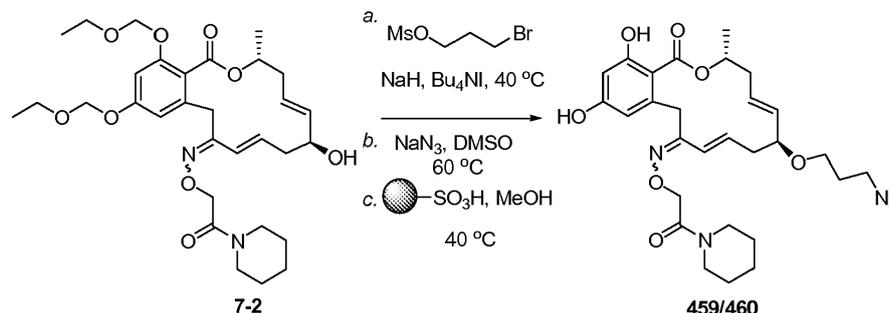


20 Reacción con grupos α -halo carboxilo

A una solución del alcohol libre (50 mg, 0,085 mmol) en THF (0,6 ml) a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno, se le añadió NaH (20 mg, 0,5 mmol, 5,8 equiv.) y la reacción se mantuvo en agitación durante media hora más. Después, se añadieron secuencialmente Bu₄Ni (10 mg, 0,027 mmol, 0,3 equiv.) y cloruro (79 mg, 0,51 mmol, 6,0 equiv.) a la misma temperatura. La reacción se calentó lentamente, se calentó a 60 °C durante una noche. La mezcla se extrajo de NH₄Cl sat. y acetato de etilo, y las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron. La cromatografía ultrarrápida (PE/AE, 1/2, AE, después AE/MeOH, 20:1) proporcionó el compuesto deseado (36 mg). La solución del compuesto que se ha obtenido previamente (36 mg, 0,05 mmol) en MeOH (5 ml) se trató con resina de ácido sulfónico (83 mg, 3 mmol/g, 5,0 equiv.) a 40 °C. Después de agitar durante 2 horas, la reacción se diluyó con CH₂Cl₂ (5 ml), se filtró, se aclaró con MeOH y CH₂Cl₂. El filtrado se concentró y se sometió a columna de fase inversa (CH₃CN/H₂O, 10 %, 20 %, 30 %) para dar el compuesto deseado (19 mg). HRMS (MALDI-TOF) m/z [M + H]⁺ calc. para C₃₁H₄₁N₃O₉: 600,2921; observado: 600,2919.

30

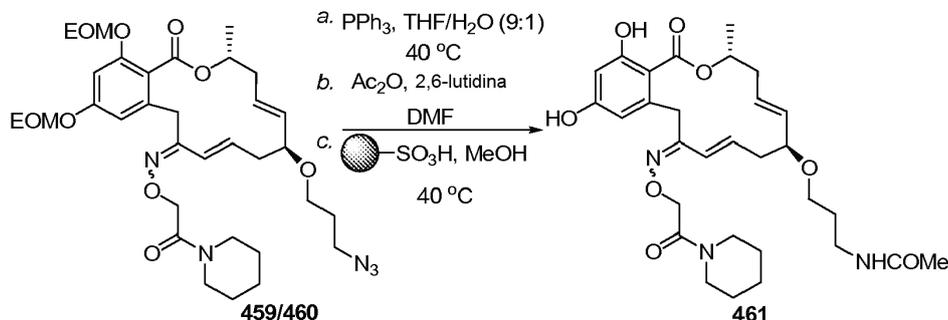
Reacción con haluros de alquilo y formación de macrociclos azido-sustituídos



- 5 A la solución del alcohol libre (20 mg, 0,034 mmol) en THF (0,5 ml) a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno, se le añadió NaH (9,8 mg, 0,24 mmol, 7,2 equiv.) y la reacción se mantuvo en agitación durante media hora más. Después, se añadieron secuencialmente Bu₄NI (13 mg, 0,038 mmol, 1,1 equiv.) y bromuro (35 mg, 0,16 mmol, 4,7 equiv.) a la misma temperatura. La reacción se calentó lentamente y después se calentó a 23 °C durante 4 h. La mezcla se extrajo de NH₄Cl sat. y acetato de etilo, y las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron. El residuo obtenido se sometió a la siguiente etapa sin purificación adicional. A una solución de la mezcla en bruto que se ha obtenido previamente en DMSO (0,8 ml) se le añadió NaN₃ (35 mg) a 60 °C y se agitó durante 2 h. La reacción se extrajo en NH₄Cl sat. y acetato de etilo y las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron. El residuo se sometió a cromatografía ultrarrápida (PE/AE, 1/1) para dar el compuesto deseado (4 mg). La solución de este compuesto (4 mg, 0,006 mmol) en MeOH (1 ml) se trató con una resina de ácido sulfónico (20 mg, 3 mmol/g, 10,0 equiv.) a 40 °C. Después de agitar durante 4 horas, la reacción se diluyó con CH₂Cl₂ (2 ml), se filtró, se aclaró con MeOH y CH₂Cl₂. El filtrado se concentró y el análisis por TLC preparativa (Hex/AE, 1/2) dio el compuesto deseado (punto 1, 4,5 mg, punto 2, 1,3 mg). HRMS (MALDI-TOF) m/z [M + H]⁺ calc. para C₂₈H₃₈N₅O₇: 556,2771; observado: 556,2745.

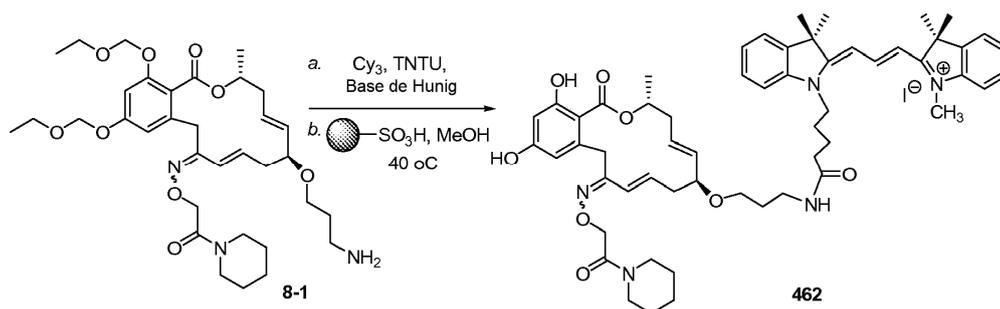
20

Macrociclos y derivados amino-sustituídos



- 25 A la solución de la azida (30 mg, 0,044) en THF/H₂O (0,9/0,1 ml) se le añadió trifenilo fosfina (23 mg, 0,088 mmol, 2 equiv.) a 40 °C y la reacción se agitó durante 1 d. Después de la evaporación para deshacerse del disolvente, el residuo se sometió a cromatografía ultrarrápida (PE/AE, 1/1 después MeOH/NEt₃, 20/1) para proporcionar la amina deseada. A una solución de la amina (8 mg, 0,012 mmol) en DMF (2 ml) se le añadieron secuencialmente 2,6-lutidina (5 gotas) y AC₂O a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno y la reacción se calentó hasta 23 °C y se mantuvo en agitación durante 1 hora. La mezcla se extrajo en NH₄Cl sat. y acetato de etilo, y las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron. El residuo obtenido se sometió a la siguiente etapa sin purificación adicional. La solución del compuesto en bruto obtenido en MeOH (1 ml) se trató con una resina de ácido sulfónico (30 mg, 3 mmol/g) a 40 °C. Después de agitar durante 1 hora, la reacción se filtró, se aclaró con MeOH y CH₂Cl₂. El filtrado se concentró y el análisis por TLC preparativa (AE/MeOH, 10/1) dio el compuesto deseado (1,9 mg). HRMS (MALDI-TOF) m/z [M + H]⁺ calc. para C₃₀H₄₂N₃O₈: 572,2972; observado: 572,2940.

35



A la solución de la amina (11 mg, 0,017 mmol) en DMF (1 ml) se le añadieron secuencialmente TNTU (10 mg, 1,35 equiv.), base de Hunig (20 μ l, 3,0 equiv.), y fluoróforo (15 mg, 1,5 equiv.) a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno y la reacción se calentó hasta 23 °C y se mantuvo en agitación durante 1 hora. La reacción se concentró, y el residuo se sometió a cromatografía ultrarrápida (PE/AE, 1/2, después CH₂Cl₂/MeOH, 10/1) para dar el compuesto protegido. La solución del compuesto protegido marcado con Cy3 en MeOH (2 ml) se trató con una resina de ácido sulfónico (30 mg, 3 mmol/g) a 40 °C. Después de agitar durante 2 horas, la reacción se filtró, se aclaró con MeOH y DCM. El filtrado se concentró y el análisis por TLC preparativa (CH₂Cl₂/MeOH, 10/1) dio el compuesto marcado con Cy3 desprotegido deseado. MS (ES) m/z [M]⁺ calc. para C₅₇H₇₂N₅O₈: 954,54; observado: 954,53.

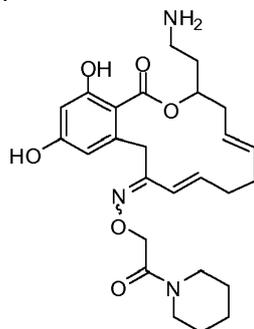
Ejemplo 7: Síntesis alternativa de macrociclos hidroxil-sustituidos

Además de usar amidas de Weinreb hidroxil-sustituidas para la preparación de macrociclos hidroxil sustituidos, pueden introducirse grupos hidroxil en el macrociclo por la oxidación alílica leve de los compuestos, como se representa en el Esquema 9 y se describe a continuación.

A una solución del macrociclo bis protegido (100 mg, 0,17 mmol) en EtOH (1 ml) se le añadió dióxido de selenio (56 mg, 0,51 mmol, 3,0 equiv.). La reacción se sometió a microondas a 110 °C durante 2 h. Después, la mezcla se filtró y el filtrado se concentró y la cromatografía ultrarrápida (PE/AE, 1/1, 1/2, 1/4) dio el compuesto deseado como una mezcla de isómeros (70 mg). A una solución de la mezcla que se ha obtenido previamente (15 mg, 0,025 mmol) en DMF (1,5 ml) a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno, se le añadió NaH (6 mg, 0,15 mmol, 9,0 equiv.) y la reacción se mantuvo en agitación durante media hora más. Después, se añadieron secuencialmente Bu₄Ni (10 mg, 0,027 mmol, 1,1 equiv.) y cloruro de alilo (50 μ l, 20 equiv.) a la misma temperatura. La reacción se calentó hasta 23 °C y se agitó durante 1 hora. La mezcla se extrajo en NH₄Cl sat. y acetato de etilo, y las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron. La cromatografía ultrarrápida (PE/AE, 3/1) proporcionó el compuesto deseado (6 mg). Una solución del alcohol alilado (6 mg, 0,009 mmol) en MeOH (1 ml) se trató con una resina de ácido sulfónico (20 mg, 3 mmol/g, 6,7 equiv.) a 40 °C. Después de agitar durante 2 horas, la reacción se diluyó con CH₂Cl₂ (3 ml), se filtró, se aclaró con MeOH y CH₂Cl₂. El filtrado se concentró y se sometió a TLC preparativa (Hex/AE, 1/2) para dar el compuesto deseado.

Ejemplo 8: Derivados de azida adicionales

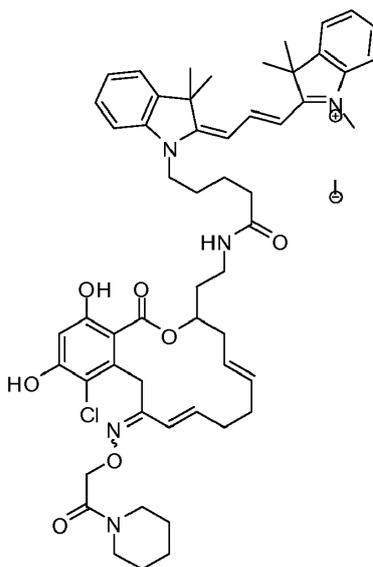
El macrociclo que contiene azida puede modificarse para producir compuestos amino-sustituidos y derivados de los mismos, de forma similar al Ejemplo 6 anterior.



477

A una solución del análogo de azida (280 mg, 0,424 mmol, 1 equiv.) en una mezcla de THF/H₂O (9/1) (42 ml) se le añadió PPh₃ (333,6 mg, 1,272 mmol, 3 equiv.). La mezcla resultante se agitó durante una noche a 40 °C. Después, la solución se evaporó a sequedad sin ningún tratamiento. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre sílice (CH₂Cl₂/MeOH = 20/1) para producir la amina correspondiente en forma de un sólido de color blanco (232,6 mg, 0,366 mmol, 86 %). HRMS (MALDI-TOF) m/z [M + H]⁺ calc. para C₃₂H₄₇ClN₃O₈: 636,3052; observado:

636,3071.



431

Una solución de TNTU (8,52 mg, 23,3 μmol , 1,35 equiv.), DIPEA (8,6 μl , 51,9 μmol , 3 equiv.) y Cy3 (14,8 mg, 25,9 μmol , 1,5 equiv.) en NMP seco (0,3 ml) se agitó 45 min a temperatura ambiente. Después, se añadió el ácido activado previamente a una solución de la amina anterior (11 mg, 17,3 mmol, 1 equiv.) en 0,3 ml de NMP. Después de 12 horas, la mezcla de reacción se diluyó con AcOEt, se lavó con agua (2 ml), KOH 2 N (3 ml), se secó con Na_2SO_4 , y se evaporó a sequedad. El producto en bruto se purificó sobre sílice cromatografía ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 8/1$) para producir el compuesto marcado con Cy3 correspondiente en forma de un sólido de color rosa (20 mg, cuantitativo). MS (ES) m/z $[M]^+$ calc. para $\text{C}_{61}\text{H}_{79}\text{ClN}_5\text{O}_9$: 1061,56; observado: 1061,25.

Ejemplo 9: Actividad biológica

Los compuestos de la invención se analizaron para comprobar la citotoxicidad en células tumorales HCC1954 y SK-BR-3. Los compuestos que mostraron una citotoxicidad significativa se examinaron adicionalmente para comprobar su capacidad de inducir la degradación de proteínas cliente PCT90 conocidas, tales como ErbB2 en SK-BR3. Por lo tanto, después de 18 h de tratamiento con los compuestos, se obtuvieron los lisados de proteína de célula entera, las concentraciones de proteína se normalizaron y la concentración de ErbB2 se cuantificó por transferencia de Western (C. Chavany y col., J. Biol. Chem. 271: 4974-4977(1996)). Varios compuestos de la biblioteca fueron más eficaces que el radical y 17-AAG en la reducción de la concentración de ErbB2. Por ejemplo, los compuestos **13a**, **13b** y **13c** en forma del isómero E-oxima fueron significativamente más eficaces que tanto el radical como 17-AAG.

Varios de los compuestos de la invención se ensayaron para comprobar la afinidad a PCT90 α (véase, Kim y col., J. Biomol. Screen., 2004, 9, 375), la degradación de Her-2 (cliente PCT90) (véase Xu y col., J. Biol. Chem., 2001, 276, 3702), y la citotoxicidad contra SKBr3 y HCC1954, dos líneas celulares de cáncer de mama que sobreexpresan Her-2. Los resultados de la afinidad a PCT90 α , la degradación de Her-2 y la citotoxicidad se muestran en la Tabla 3.

Tabla 3: Actividad biológica

Comp.	Afinidad de PCT90 (μM)	Reducción del cliente (μM)	Citotoxicidad (μM)
radicol	0,140	0,45	
pochonina D	0,36	3,5	
17-AAG	0,032	0,050	
13a	0,021	0,035	0,125; 0,320
13b	0,015	0,050	0,120; 0,220
13c	0,018	0,026	0,450; 0,630
13d	0,220	>10	>10; >10
13e	>10	>10	>10; >10
13f	0,068	2,4	1,3; 2,8
13 g	0,081	nt	nt
13h	0,390	7,7	7,5; >10
13i	1,20	nt	>10; >10
13j	0,11	5,5	3,5; 8,5
13k	0,090	0,25	0,55; 0,45

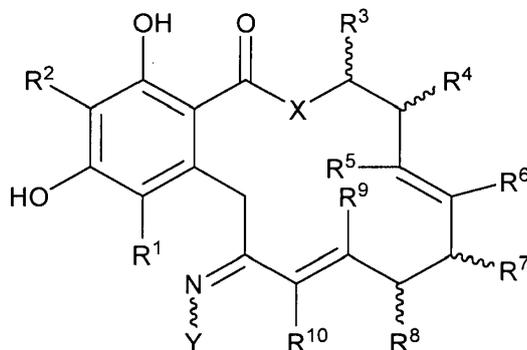
Comp.	Afinidad de PCT90 (μM)	Reducción del cliente (μM)	Citotoxicidad (μM)
131	0,190	6,5	>10; >10
13m	>10	>10	>10; >10
14a	1,8	>10	>10; 5,2
14b	0,110	5,0	>10; >10
336	<0,052	nt	
349	0,046	0,105	
350	0,196	0,805	
351	0,204	0,900	
352	0,543	4,270	
353	3,027	>10	
354-E	0,543	2,960	
354-Z	0,601	4,110	
356	0,511	9,480	
357	0,196	0,730	
358	0,587	>10	
359	1,936	>8,8	
361	0,543	2,960	
362	4,663	>10	
363	0,900	>10	
365	1,751	8,970	
366	0,170	2,040	
367	1,723	>10	
368	0,599	>10	
369	0,154	0,677	
370	0,038	0,097	
371	0,243	0,629	
372	0,886	3,069	
373	0,059	0,089	
374	0,238	2,030	
375	0,070	0,201	
376	2,240	>10	
377	5,757	>10	
378	0,057	0,929	
379	0,162	0,627	
380	0,124	0,588	
381	2,992	>10	
382	0,022	0,122	
383	0,116	0,708	
384	0,070	0,512	
385	0,373	8,160	
386	0,128	0,669	
387	0,118	0,568	
388	0,219	0,509	
389	0,155	0,454	
390	0,094	0,549	
391	0,337	2,830	
392	0,327	2,870	
393	0,097	nt	
394	0,096	1,580	
395	0,097	0,754	
396	0,182	3,650	
397	0,432	0,980	
457	0,012	nt	

5 En base a los datos *in vitro* mostrados en la Tabla 3, el compuesto **13a** se evaluó adicionalmente *in vivo*. El tratamiento de ratones CB17/SCID con el compuesto **13a** a 100 mg/kg durante cinco días consecutivos se toleró bien con una pérdida de peso mínima observada. Para investigar la eficacia *in vivo* del compuesto 13a, se usó un xenoinjerto que tenía BT-474 (línea célula de tumor de mama), ya que se ha demostrado que esta línea celular responde a los inhibidores de PCT90 en un modelo animal (Basso y col., Oncogene 2002, 21, 1159). En base a la potencia celular del compuesto 13a, se investigaron dos programaciones de 100 mg cada dos días (q2d) o cada cuatro días (q4d) durante 28 días. El tratamiento con el compuesto **13a** dio como resultado una inhibición dependiente de la dosis del crecimiento tumoral con una regresión del 18 % del volumen del tumor usando la

programación q2d. Estos resultados se muestran en la figura 1. Ni las programaciones q2d ni las programaciones q4d dieron como resultado una pérdida de peso significativa, que se ilustra en la figura 2. El examen histológico de los tumores eliminados de los animales que recibieron el vehículo (DMSO) o el fármaco durante 28 días tras la programación q2d, reveló una drástica pérdida de celularidad en los tumores obtenidos de los animales tratados con fármaco. Los núcleos de las células restantes están condensados uniformemente, lo que sugería la aparición de apoptosis masiva (véase la figura 4, paneles superiores). Esto se confirmó por el alto grado de tinción TUNEL nuclear observado en los tumores extirpados de los animales tratados con fármaco, que se muestra en la figura 4, paneles inferiores. Estos datos sugieren que la regresión tumoral en los animales tratados durante 28 días de acuerdo con la programación q2d puede ser más drástica que la estimada con las mediciones del volumen tumoral, ya que pueden identificarse pocas o ninguna célula viable al final del periodo de tratamiento.

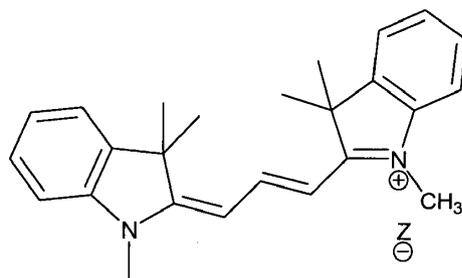
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula II o II', o un tautómero del mismo, una sal, solvato o éster farmacéuticamente aceptable del mismo:



II, II'

- 5 en la que:
 X es O, S o NR;
 Y es -OR, -O-(CH₂)_mCOOR, -O-(CH₂)_mCON(R)₂, -N(R)₂, -N(R)SOR o -N(R)SO₂R, en el que los grupos unidos al átomo de nitrógeno pueden estar en una configuración Z o E;
- 10 R¹ y R² son independientemente hidrógeno o halógeno;
 R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹ y R¹⁰ son independientemente hidrógeno, halógeno, azido, nitro, ciano, alifático, alquilarilo, aralquilo, arilo, heteroalquilo, alquilheteroarilo, heterociclilo, heteroarilo, OR, N(R)₂, SR, -O(CH₂)_mN(R)C(O)(CH₂)_pR, -O(CH₂)_mOC(O)(CH₂)_pR, -O(CH₂)_mC(O)(CH₂)_pN(R)₂, -O(CH₂)_mC(O)(CH₂)_pOR, -O(CH₂)_mN(R)C(O)(CH₂)_pOR, -O(CH₂)_mN(R)C(O)(CH₂)_pN(R)₂, -O(CH₂)_mOC(O)(CH₂)_pOR, -O(CH₂)_mOC(O)(CH₂)_pN(R)₂, -NR(CH₂)_mN(R)C(O)(CH₂)_pR, -NR(CH₂)_mOC(O)(CH₂)_pR, -NR(CH₂)_mC(O)(CH₂)_pN(R)₂, -NR(CH₂)_mC(O)(CH₂)_pOR, -NR(CH₂)_mN(R)C(O)(CH₂)_pOR, -NR(CH₂)_mN(R)C(O)(CH₂)_pN(R)₂, -NR(CH₂)_mOC(O)(CH₂)_pOR, -NR(CH₂)_mOC(O)(CH₂)_pN(R)₂, -(CH₂)_mN(R)C(O)(CH₂)_pR, -(CH₂)_mOC(O)(CH₂)_pR, -(CH₂)_mC(O)(CH₂)_pN(R)₂, -(CH₂)_mC(O)(CH₂)_pOR, -(CH₂)_mN(R)C(O)(CH₂)_pOR, -(CH₂)_mN(R)C(O)(CH₂)_pN(R)₂, -(CH₂)_mOC(O)(CH₂)_pOR, -(CH₂)_mOC(O)(CH₂)_pN(R)₂, -(CH₂)_mN₃, -O(CH₂)_mN₃-(CH₂)_mN(R)₂, -(CH₂)_mOR, -(CH₂)_mS(O)(CH₂)_pR, -(CH₂)_mS(O)₂(CH₂)_pR, -(CH₂)_mSO₂(CH₂)_pN(R)₂ o -(CH₂)_mN(R)SO₂(CH₂)_pR; y
- 20 cada R es independientemente R¹¹, hidrógeno, alifático, amino, azido, ciano, nitro, alquilamino, dialquilamino, OH, alcoxi, carbonilamino, aminocarbonilo, alcocarbonilo, carboniloxi, carboxi, acilo, arilo, alcarilo, arilalquilo que incluye bencilo, heteroalquilo, heteroarilo, heterociclilo, o un grupo protector seleccionado entre un grupo que consiste en etoximetilo, metoximetilo, *tert*-butildimetil sililo (TBS), fenildimetilsililo, trimetilsililo (TMS), 2-trimetilsililettoximetilo (SEM), 2-trimetilsililetilo; y bencilo; o dos R en el mismo nitrógeno se toman junto con el nitrógeno para formar un anillo heterocíclico o heteroarilo de 5-8 miembros; en el que un grupo contiene más de un sustituyente R; en el que R está opcionalmente sustituido, y cada R puede ser igual o diferente;
- 25 R¹¹ es el grupo:



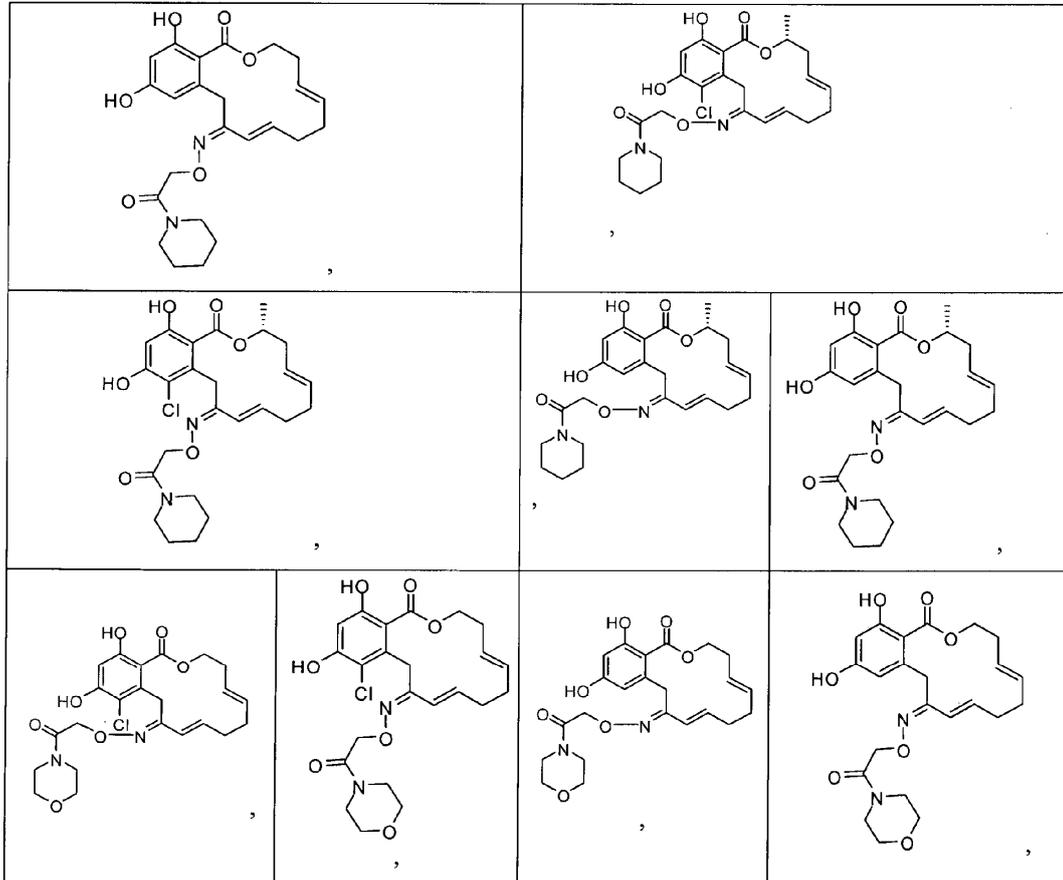
- 30 donde Z es un contraión inorgánico u orgánico;
 m y p son independientemente 0, 1, 2, 3, 4 o 5; y
 en el que, en la fórmula II', cuando X es O, entonces al menos uno de R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹ o R¹⁰ no es hidrógeno.

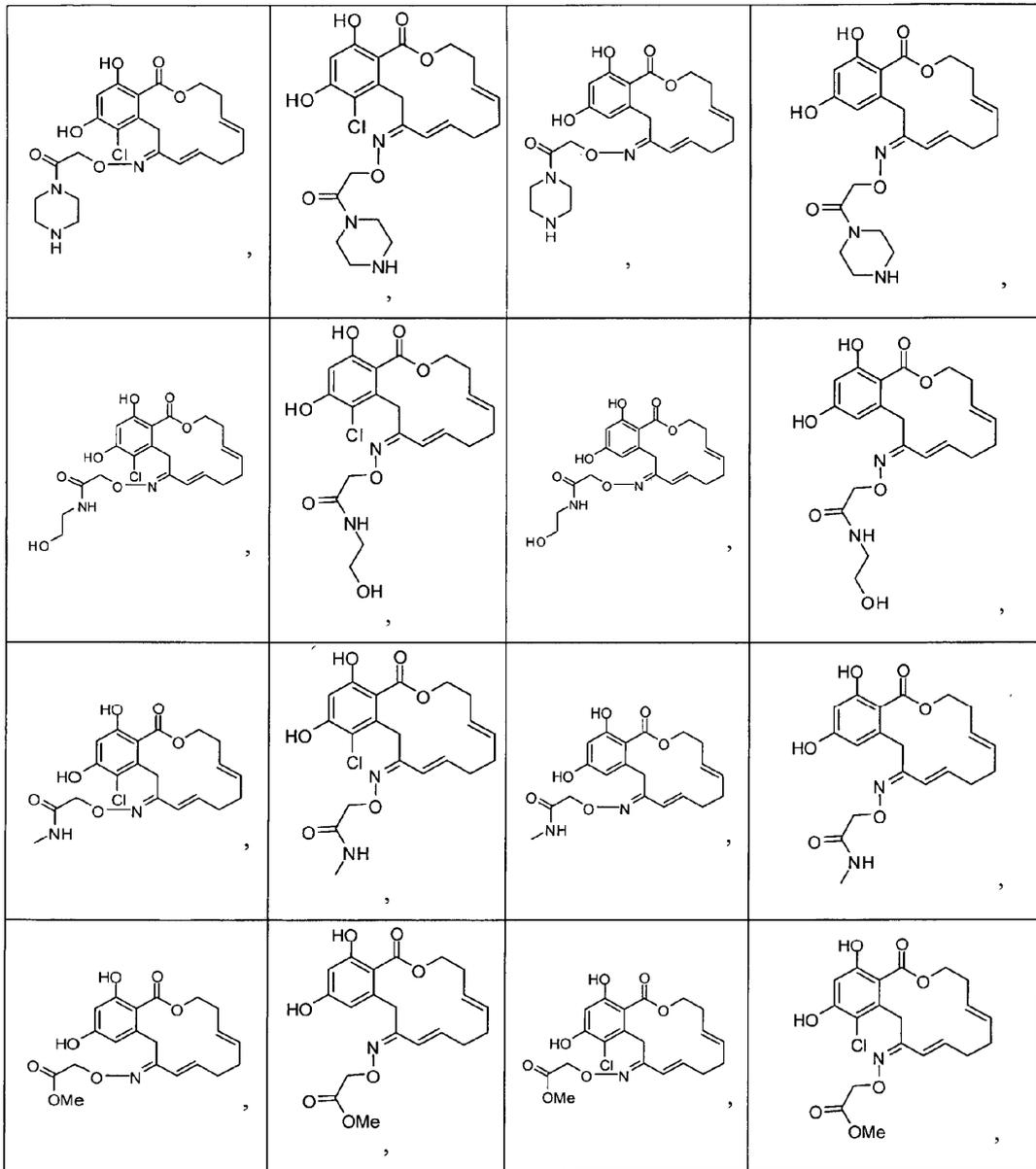
- 35 2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que X es O o NR; e Y es -OR, -O-(CH₂)_mCOOR u -O-(CH₂)_mCON(R)₂.
3. El compuesto de la reivindicación 1 o 2, en el que R³ y R⁴ son alquilo o hidrógeno.
4. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que, R⁹ y R¹⁰ son independientemente hidrógeno o alifático.
- 40 5. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que X es O; Y es -O-(CH₂)_mCOOR o -O-

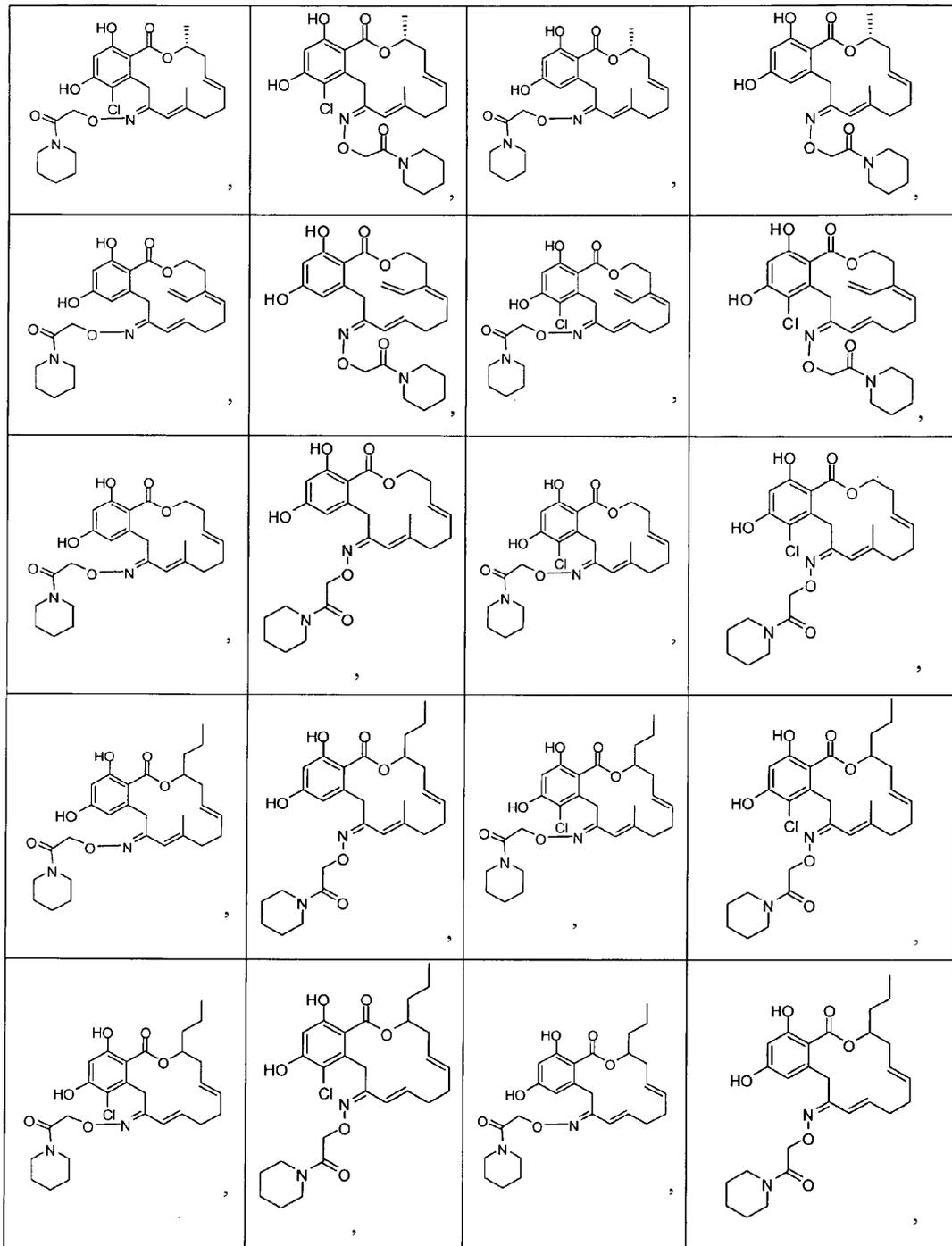
$(CH_2)_mCON(R)_2$, en el que los grupos unidos al átomo de nitrógeno pueden estar en la configuración Z o E; R^1 , R^2 son independientemente hidrógeno o halógeno; y R^9 y R^{10} son independientemente hidrógeno o alifático.

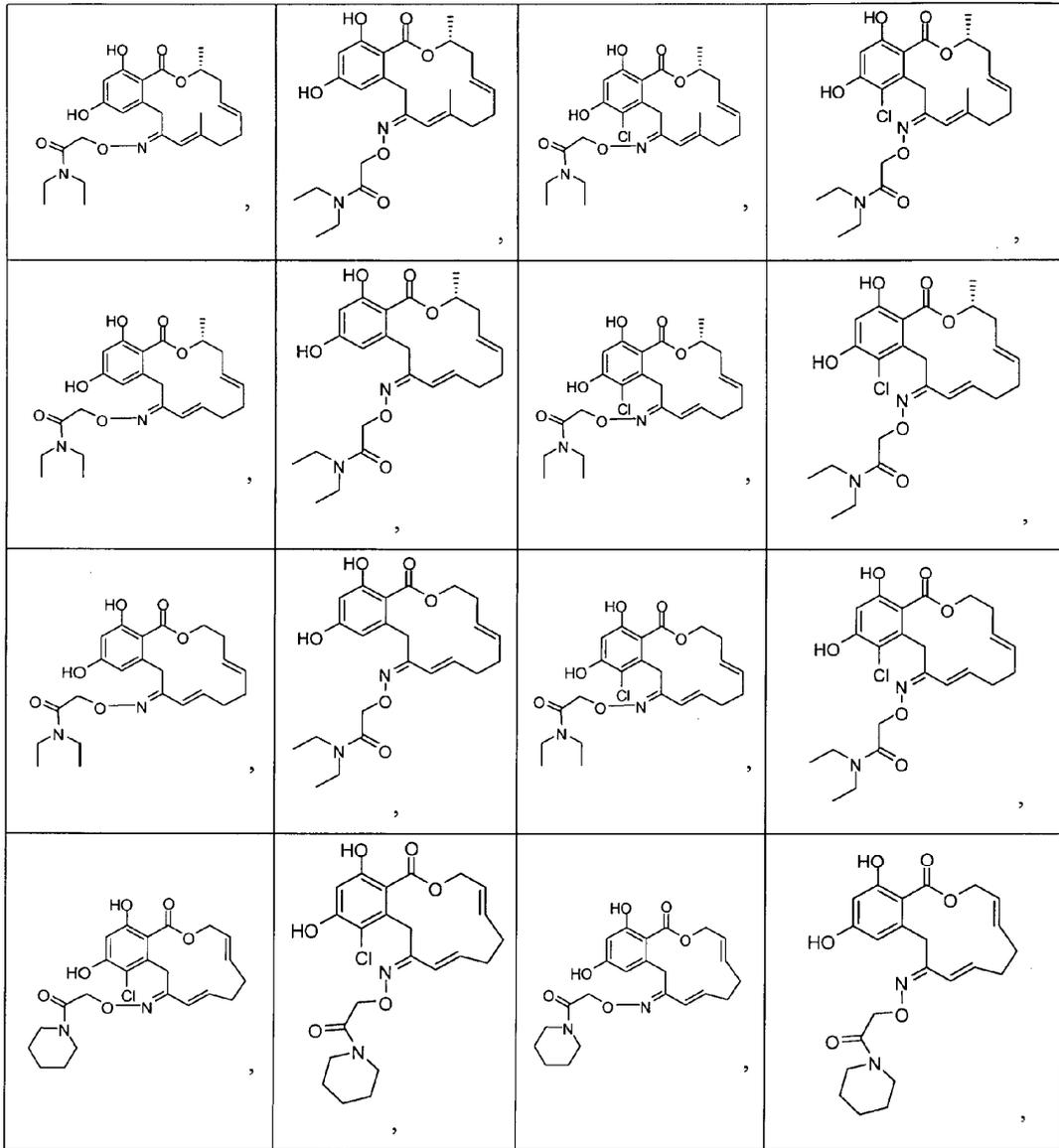
6. El compuesto de la reivindicación 1, seleccionado entre

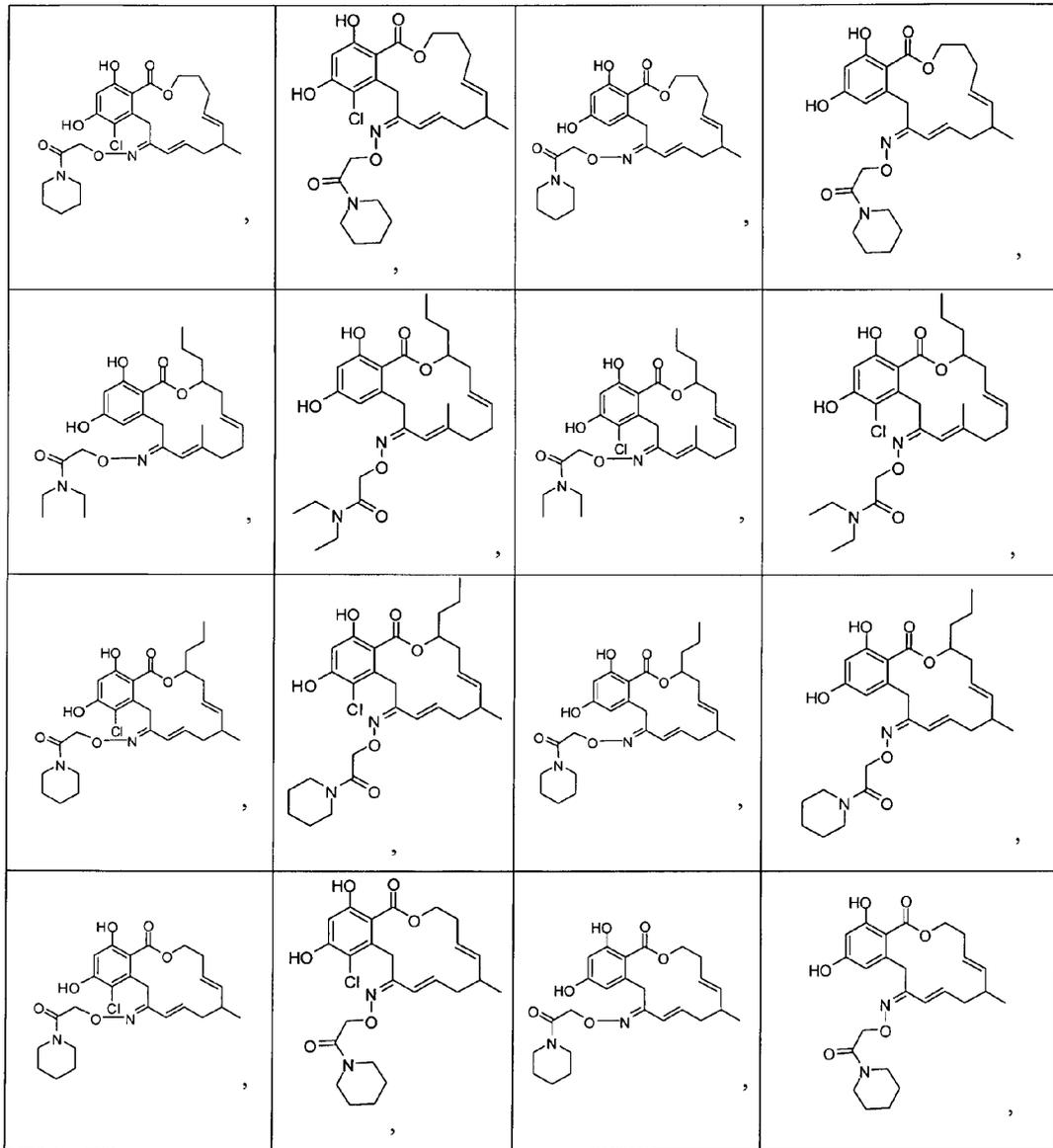
5

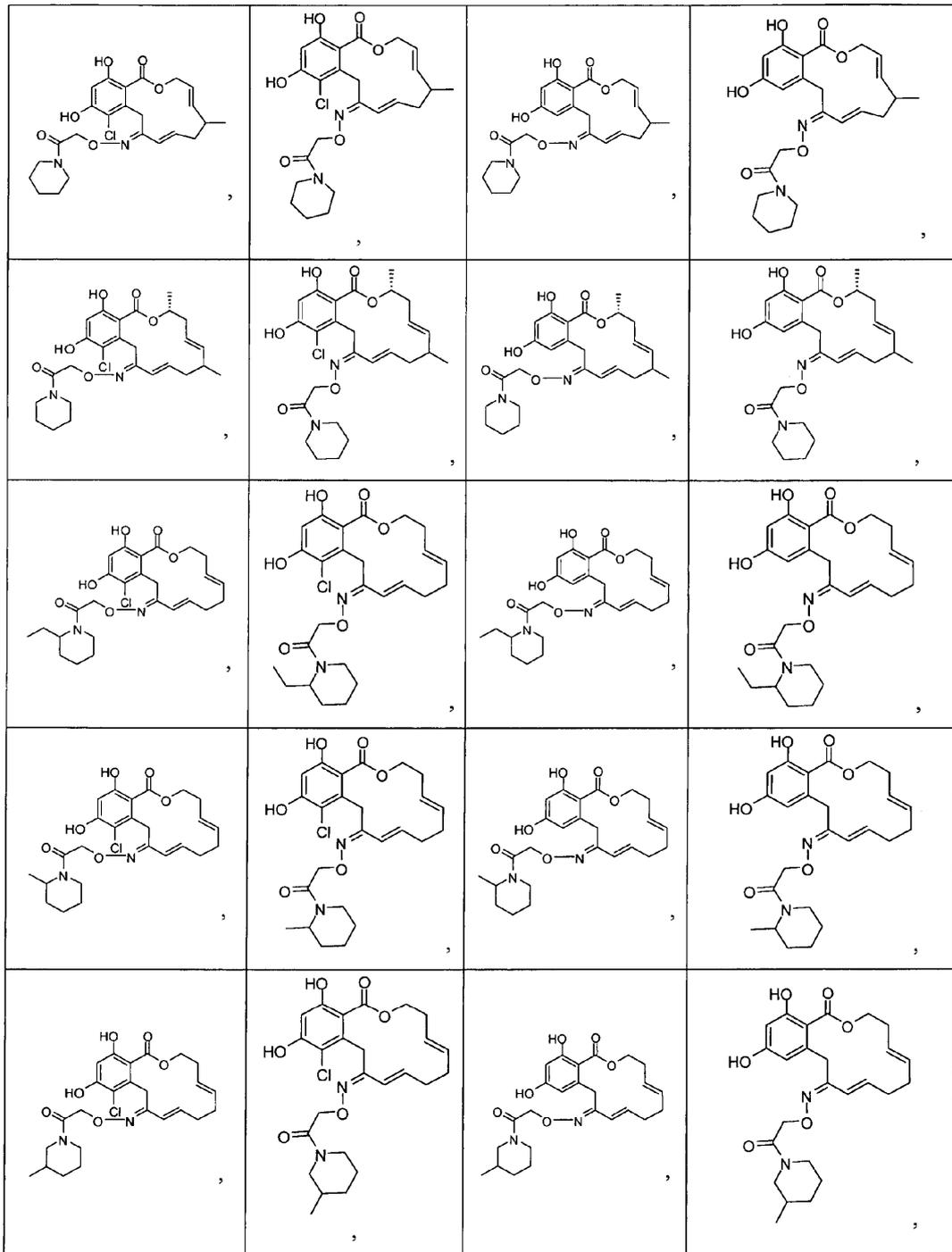


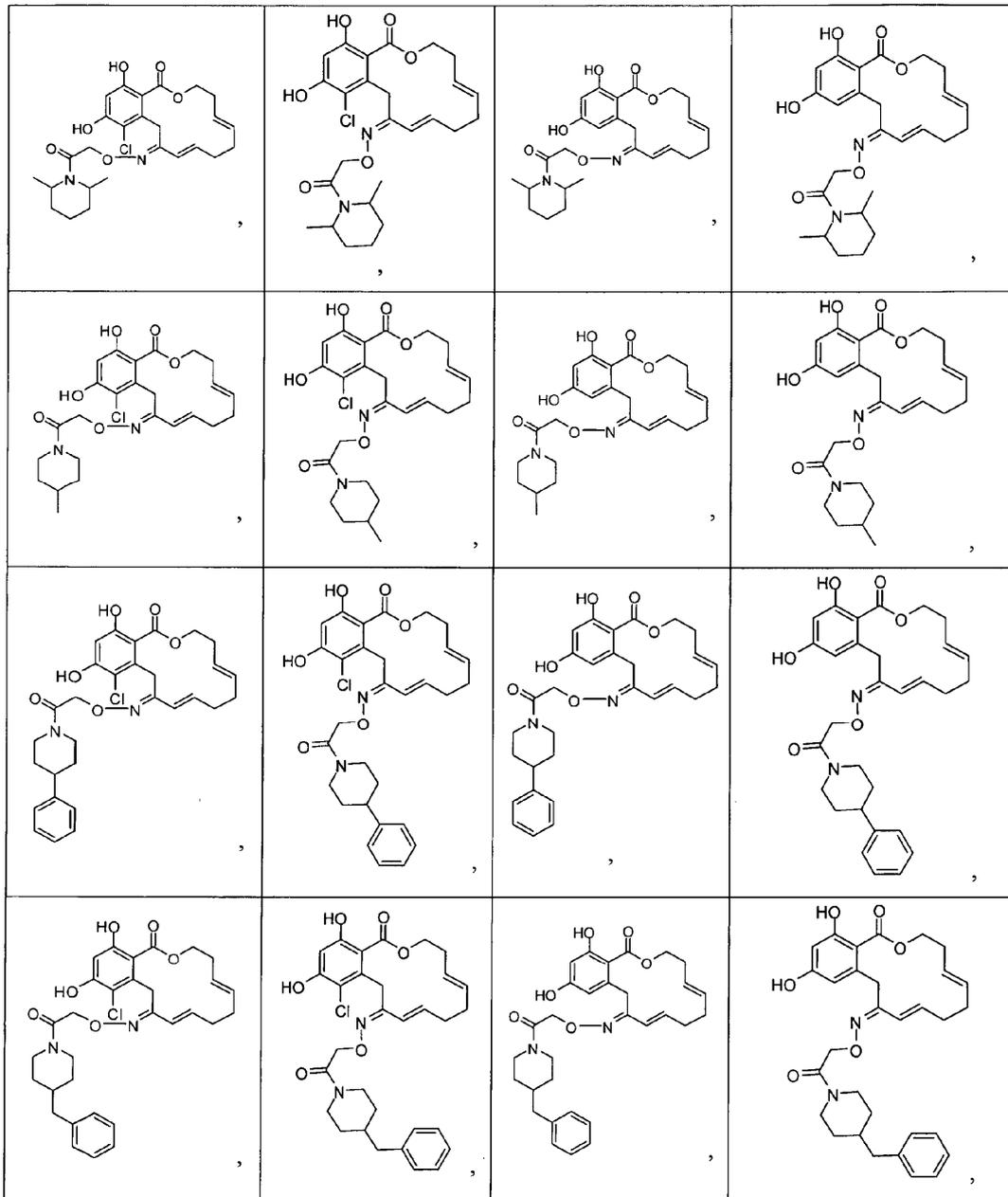


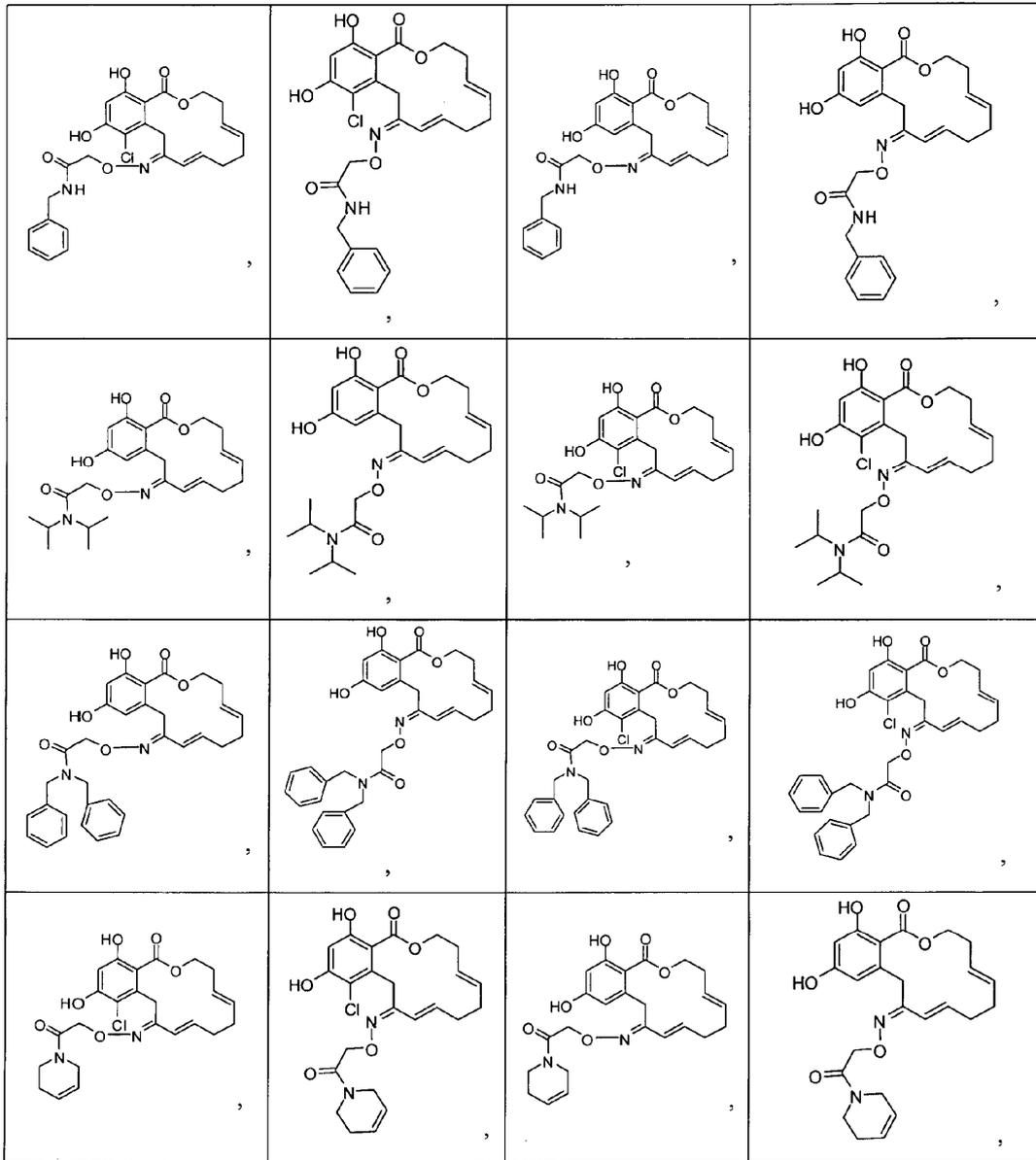


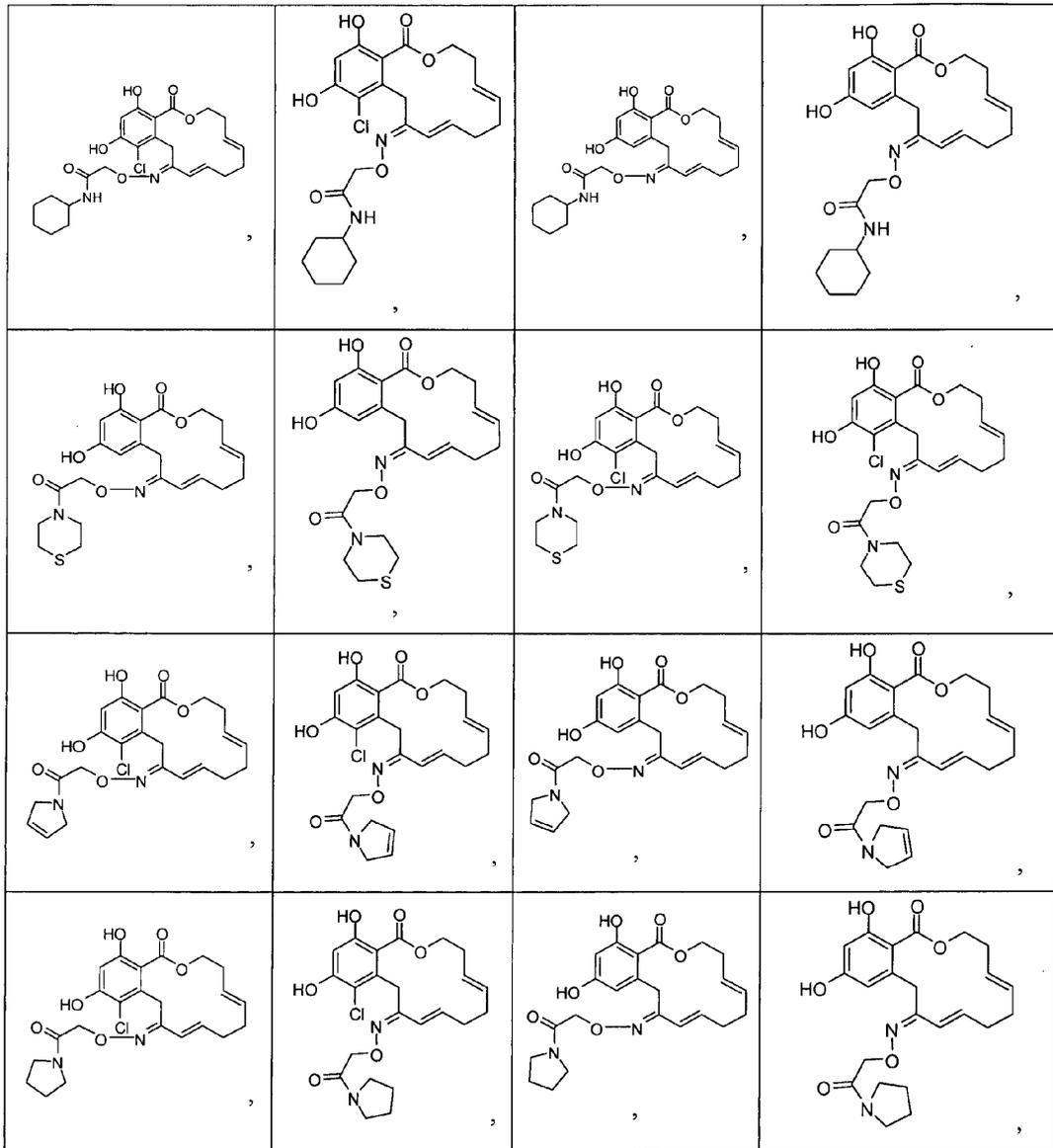


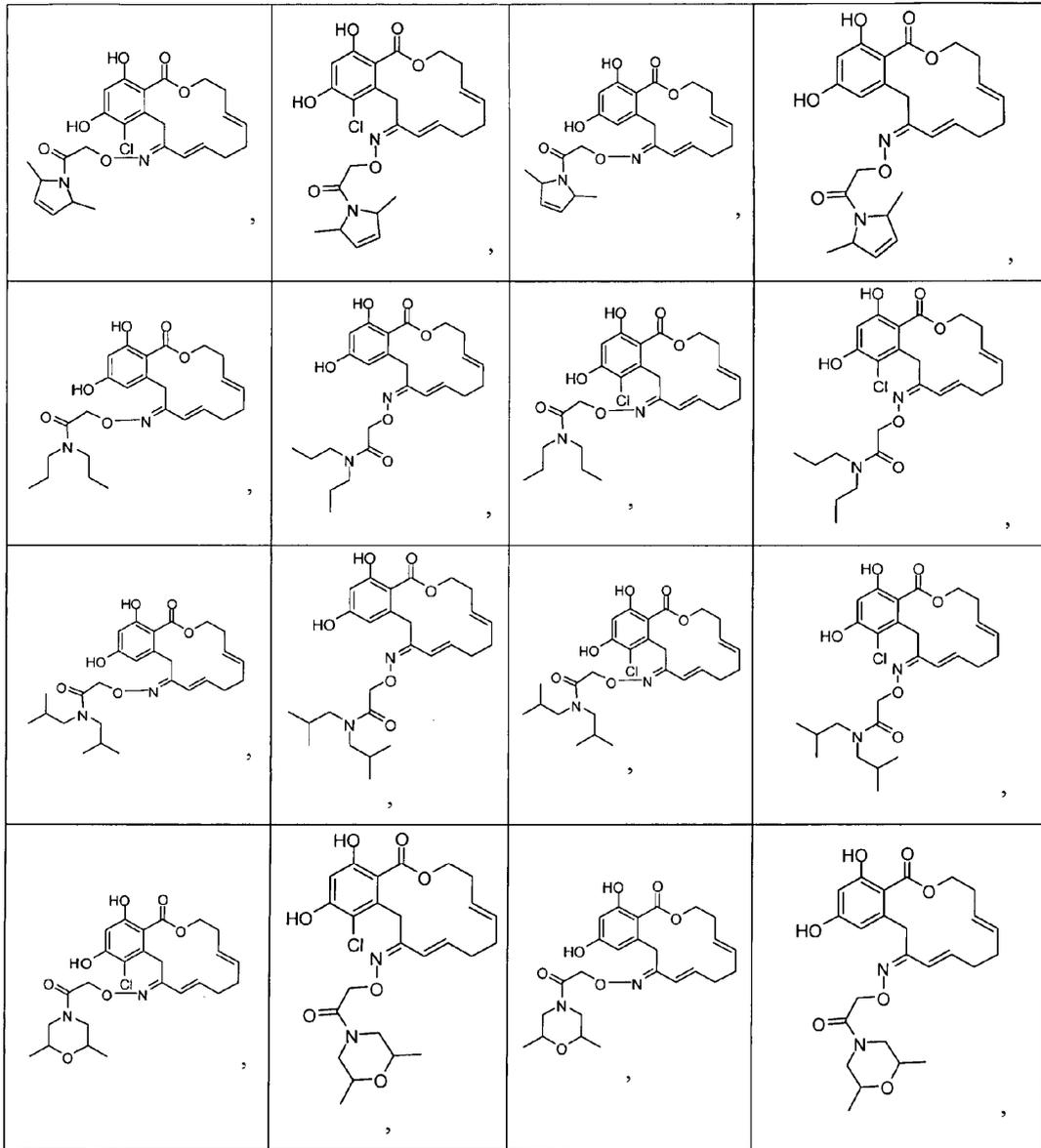


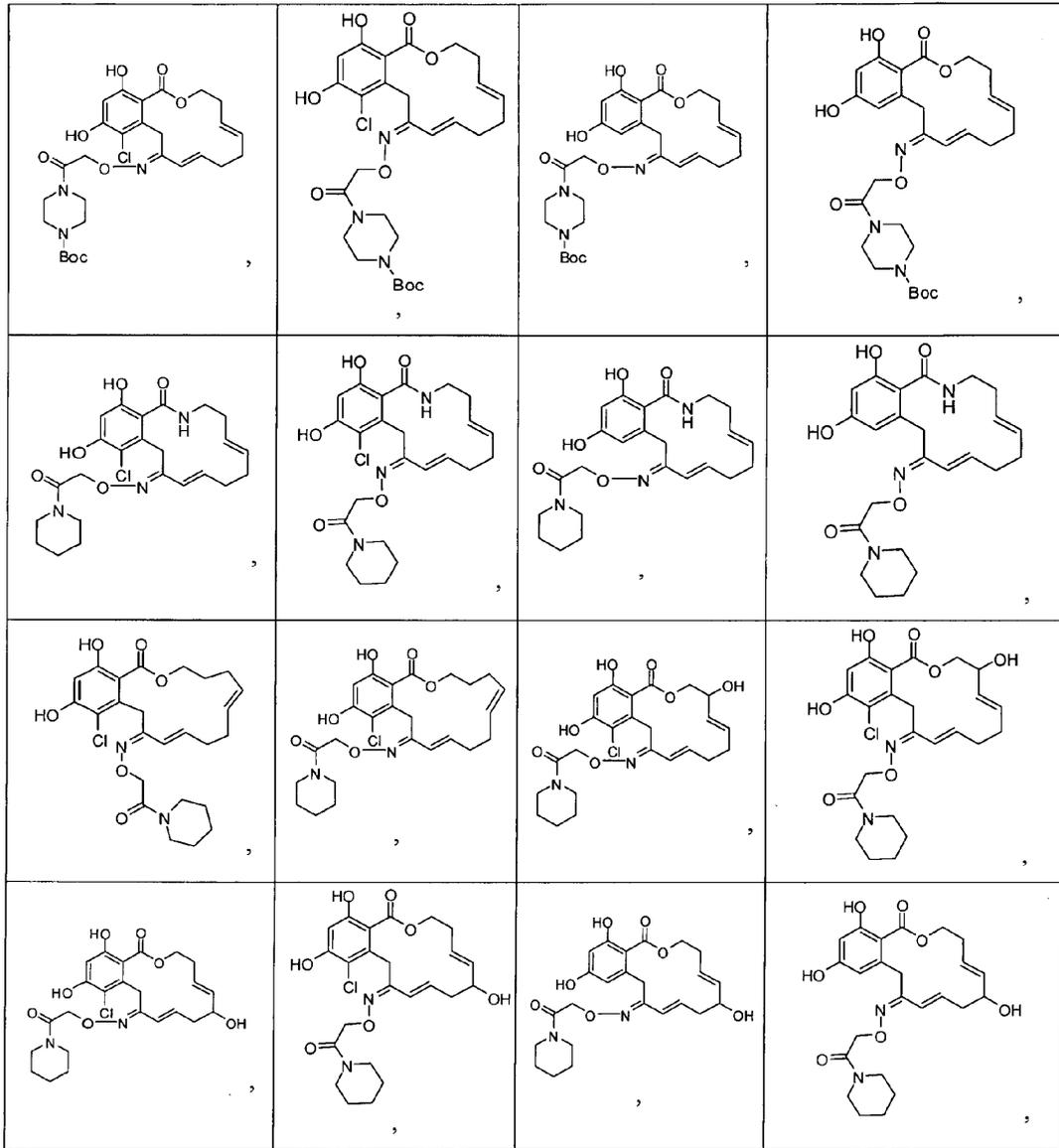


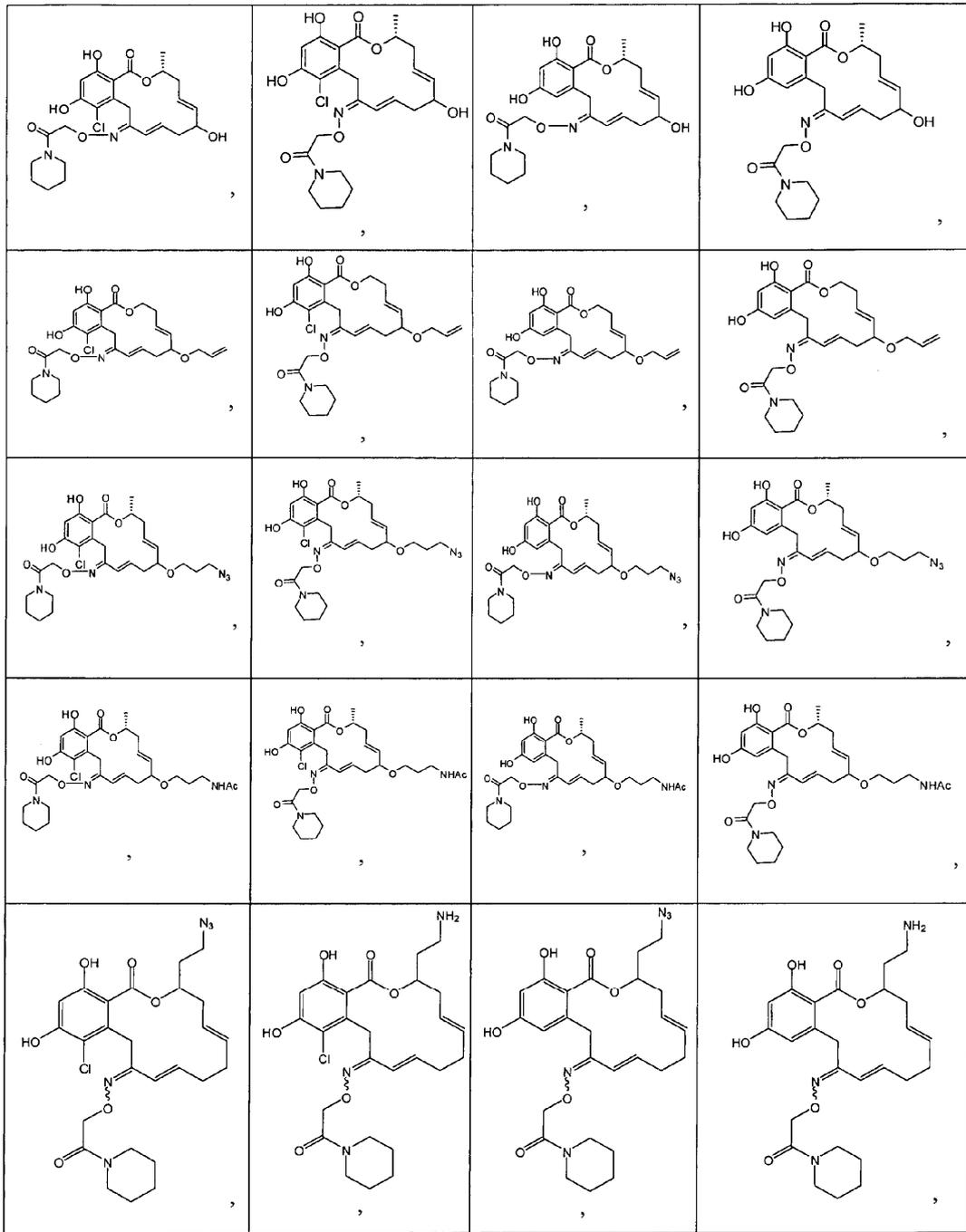


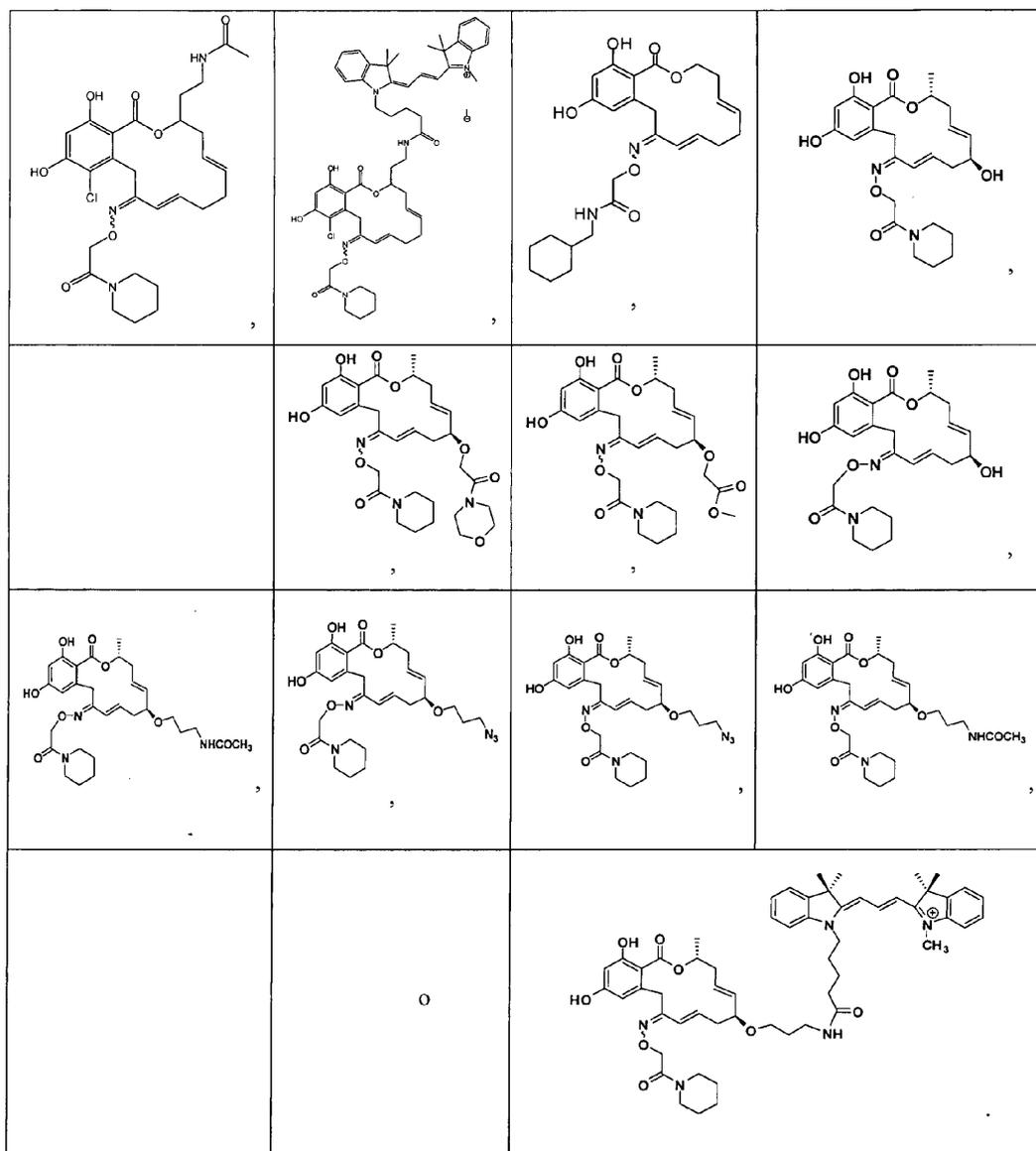












7. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 para su uso como un medicamento.

5 8. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad inhibidora eficaz de PCT 90 de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en combinación con un transportador farmacéuticamente aceptable.

9. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad inhibidora eficaz de la quinasa de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en combinación con un transportador farmacéuticamente aceptable.

10 10. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, para su uso en el tratamiento de una enfermedad autoinmunitaria, enfermedad inflamatoria, enfermedad neurológica o neurodegenerativa, cáncer, enfermedad cardiovascular, alergia, asma o una enfermedad relacionada con las hormonas.

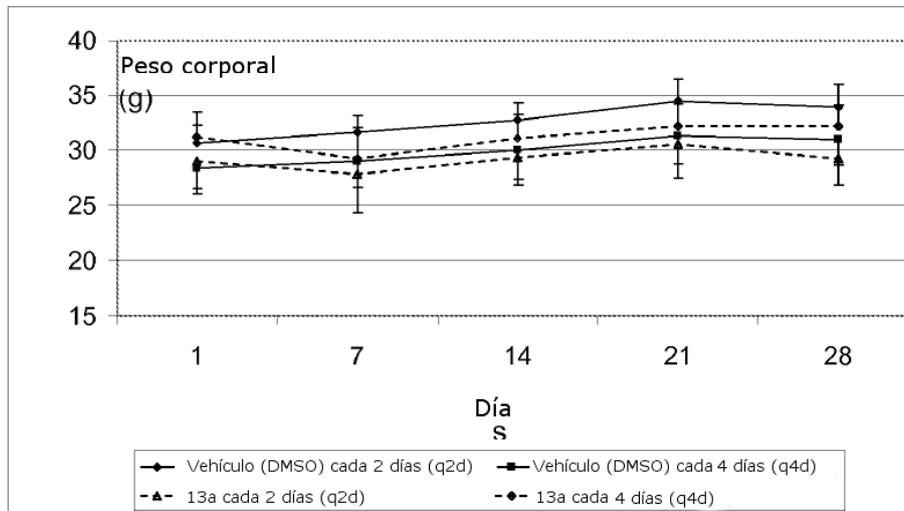
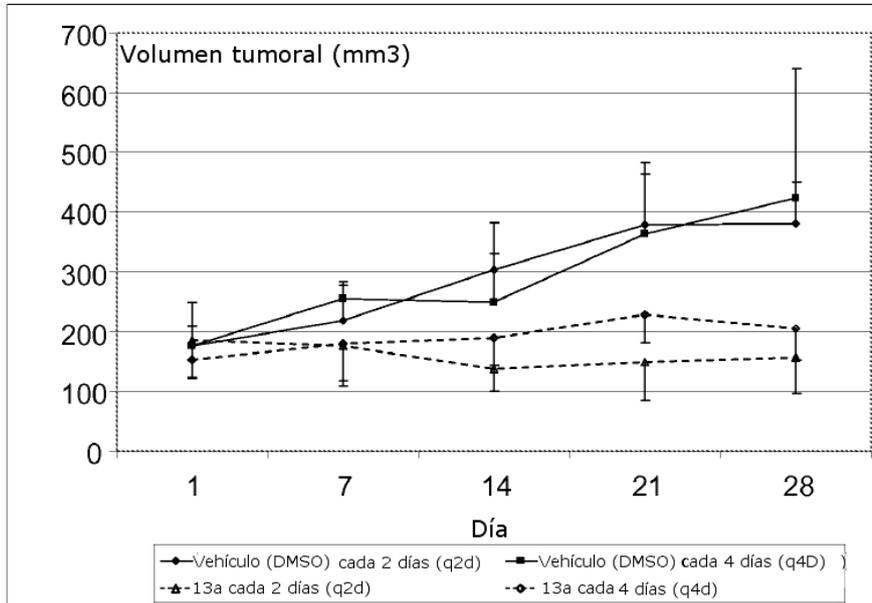
15 11. El compuesto para su uso según la reivindicación 10, en el que el cáncer es un tumor sólido, tumor de transmisión hemática, mama, ovario, cuello uterino, próstata, testículos, tracto genitourinario, esófago, laringe, glioblastoma, estómago, piel, queratoacantoma, pulmón, carcinoma epidermoide, carcinoma de células grandes, carcinoma de células pequeñas, adenocarcinoma de pulmón, hueso, colon, adenoma, páncreas, adenocarcinoma, tiroides, carcinoma folicular, carcinoma no diferenciado, carcinoma papilar, seminoma, melanoma, sarcoma, carcinoma de vejiga, carcinoma hepático, pasajes biliares, carcinoma renal, trastornos mieloides, trastornos linfoides, células pilosas, de Hodgkin, cavidad bucal, faringe, labios, lengua, boca, faringe, intestino delgado, colon-recto, intestino grueso, recto, cerebro, sistema nervioso central o leucemia.

25 12. El compuesto para su uso según la reivindicación 10, en el que la enfermedad inflamatoria es la estimulación excesiva o anormal de las células endoteliales, aterosclerosis, anomalías vasculares, cicatrización anormal de

heridas, trastornos inflamatorios e inmunitarios, enfermedad de Bechet, gota o artritis gotosa, angiogénesis anormal que acompaña la artritis reumatoide, enfermedades cutáneas, psoriasis, retinopatía diabética, retinopatía del prematuro, fibroplasia retrolental, degeneración macular, rechazo de injerto corneal, glaucoma neovascular o síndrome de Osler Weber.

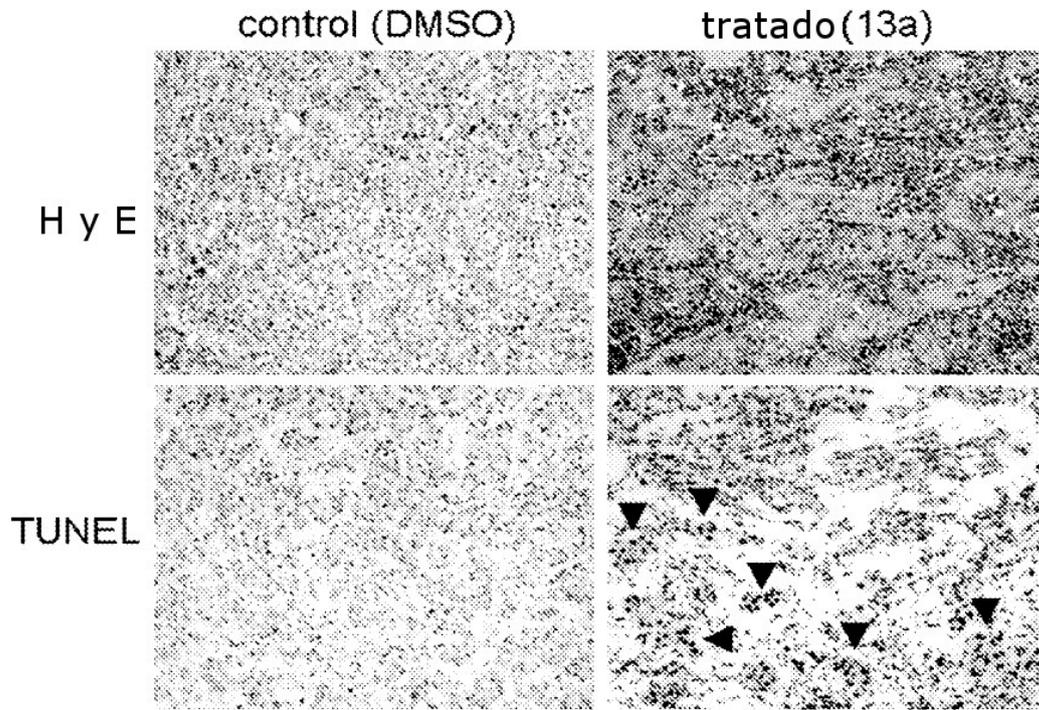
5

Figura 1



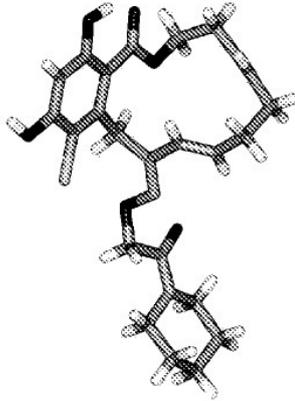
Volumen tumoral (BT474) y peso animal tras el tratamiento con el compuesto **13a** o el vehículo de control. Cada punto representa la media de las mediciones de 5 (para el vehículo) o 6 (para 13a) animales. El experimento se llevó a cabo durante 28 días y los volúmenes tumorales se determinaron semanalmente por medición por plicómetro. El ensayo de t de Student se utilizó para determinar el análisis estadístico de la diferencia entre los volúmenes tumorales de los animales tratados con el vehículo y tratados con fármacos. Los pesos corporales individuales también se determinaron semanalmente. La significación estadística se logró (comparando los volúmenes tumorales en los animales tratados con el vehículo y tratados con fármacos) en el día 21 para el régimen q4d ($p = 0,0497$). En comparación, en el régimen q2d el aumento de la significación estadística se logró en el día 14, 21, y 28, cuando se comparan el volumen tumoral de los animales tratados con el vehículo y tratados con fármacos ($p = 0,012$, $p = 0,007$, y $0,0002$, respectivamente).

Figura 2



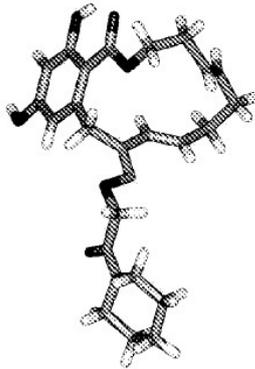
Histología tumoral y apoptosis en animales tratados con el control y fármacos. Los paneles superiores representan las secciones de parafina teñidas con hematoxilina y eosina (H y E). Los núcleos aparecen en azul. Los núcleos condensados en azul oscuro en los tumores tratados con fármacos (derecha) corresponden con las células apoptóticas. Una dramática pérdida de la celularidad en los tumores tratados con fármacos también puede observarse claramente. Los paneles inferiores representan las secciones de parafina teñidas con TUNEL (marcaje con dUTP en los extremos libres mediante la transferasa terminal de desoxinucleótidos). La elevada preponderancia de los núcleos rosa rojizo (positiva para la tinción TUNEL) en los tumores tratados con fármacos refleja la fragmentación del ADN característica de apoptosis. Las puntas de flecha azules señalan los núcleos positivos por TUNEL.

Figura 3



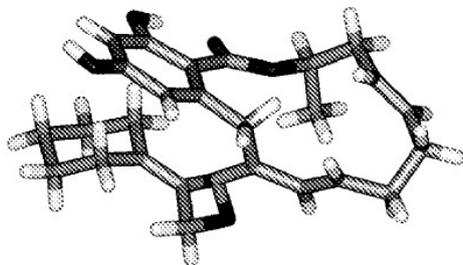
Representación en modelo de alambres de la estructura cristalina del compuesto **13a**

Figura 4



Representación en modelo de alambres de la estructura cristalina del compuesto **13b**

Figura 5



Representación en modelo de alambres del isómero Z del compuesto 13c