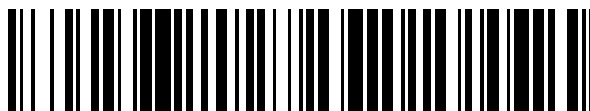


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 610 429**

51 Int. Cl.:

A61K 31/11 (2006.01)
A61P 27/02 (2006.01)
C07D 207/12 (2006.01)
C07D 207/14 (2006.01)
C07D 243/08 (2006.01)
C07D 491/10 (2006.01)
C07D 493/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **16.06.2010 PCT/US2010/001739**
 87 Fecha y número de publicación internacional: **23.12.2010 WO10147653**
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.06.2010 E 10789866 (0)**
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.08.2016 EP 2442644**

54 Título: **Ligandos de unión de opsinas, composiciones y métodos de uso**

30 Prioridad:

16.06.2009 US 268757 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
27.04.2017

73 Titular/es:

**BIKAM PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)
Shire, 300 Shire Way
Lexington, MA 02421, US**

72 Inventor/es:

**GARVEY, DAVID S.;
LAROSA, GREGORY J.;
GREENWOOD, JEREMY ROBERT;
BREWER, MARK L.;
QUACH, TAN;
COTE, JAMIE B. y
BERMAN, JUDD**

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 610 429 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).

Ligandos de unión de opsinas, composiciones y métodos de uso

Descripción

5 CAMPO DEL INVENTO

Este invento describe los compuestos y composiciones del mismo para su uso en el tratamiento y/o prevención de enfermedades oftálmicas.

10 ANTECEDENTES DEL INVENTO

Una disminución de la agudeza visual o la pérdida total de visión pueden ser resultado de un número de enfermedades de los ojos o trastornos causados por una disfunción de los tejidos o estructuras en el segmento anterior del ojo y/o el segmento posterior del ojo. De aquellos que ocurren como consecuencia de una disfunción en el segmento anterior, por lo general involucran aberraciones en el ciclo visual. El ciclo visual (también mencionado frecuentemente como el ciclo retinoide) comprende una serie de reacciones ocasionadas por la luz y/o catalizadas por enzimas, en donde un cromóforo sensible a la luz (llamado rodopsina) se forma por un enlace covalente entre la opsina proteínica y el agente retinoide. 11-cis-retiniana y consecuentemente, por exposición a la luz, el 11 -cis-retiniana se convierte en una retiniana total transversal, la cual puede regenerarse en 11-cis-retiniana para obtener interacción con la opsina. Un número de problemas oftálmicos, visuales pueden surgir como interferencia con este ciclo. ahora se entiende que por lo menos algunos de estos problemas se deben a doblamientos inadecuados de proteína, como el caso de la protina opsina.

La luz principal y el fotoreceptor oscuro en el ojo de los mamíferos es la célula bastón, la cual contiene una membrana doblada conteniendo moléculas de proteína que pueden ser sensibles a la luz, siendo la principal la opsina. Al igual que otras proteínas presentes en las células de los mamíferos, la opsina se sintetiza en el retículo endoplásmico (por ejemplo, en los ribosomas) del citoplasma y después es llevada a la membrana de la célula de las células bastón. En algunos casos, como debido a defectos genéticos y mutaciones de la proteína opsina, la opsina puede presentar doblamientos inadecuados para crear una conformación que falla ya sea en insertarse adecuadamente en la membrana de la célula bastón o se inserta, pero posteriormente falla en reaccionar adecuadamente con el 11-cis-retiniano para formar rodopsina básica. En cualquier caso, el resultado es una interferencia moderada a severa con la percepción visual en el animal afectado.

Entre las enfermedades y condiciones relacionadas al inadecuado doblamiento de la opsina se encuentra la retinitis pigmentosa (RP), una enfermedad (o grupo de enfermedades) ocular (es) neurodegenerativa (s) progresiva (s) que afectan a un estimado de 1 a 2 millones de personas en el mundo. En la RP, las células fotoreceptoras de la retina se dañan o destruyen, llevando a una pérdida de la visión periférica (por ejemplo, visión de túnel y la consecuente ceguera parcial o casi total.

En la población norteamericana el defecto más común ocurre como resultado del reemplazo de un residuo de prolina por un residuo de histidina en el amino ácido número 23 en la cadena de polipéptido opsina (apodado "P23H"), causado por una mutación en el gen de la opsina. El resultado es la producción de una forma desestabilizada de la proteína, la cual se pliega incorrectamente y se añade al citoplasma en lugar de ser transportada a la superficie de la célula. Al igual que muchas otras enfermedades de conformación de proteínas (PCDs), la opsina mutante P23H común clínicamente asociada con la RP autosómica dominante se dobla incorrectamente y es retenida intracelularmente. La adición de la proteína mal doblada se cree que da como resultado daño foto receptor y muerte celular.

Estudios recientes han identificado pequeñas moléculas que estabilizan las proteínas mutantes dobladas incorrectamente asociadas con la enfermedad. Algunas de estas, apodadas "chaperonas moleculares", estabilizan proteínas de forma no específica. Ejemplos de esto incluyen el glicerol y el óxido de trimetilamina. Estas no son muy recomendadas para tratar enfermedades oftálmicas ya que dichos tratamientos requieren altas dosis que pueden causar efectos secundarios tóxicos. Otros agentes, los apodados "chaperones farmacéuticos", (que incluyen ligandos originales y sustratos análogos) actúan para estabilizar la proteína al unirla a lugares específicos y han sido identificados para muchas proteínas mal dobladas, por ejemplo, receptores acoplados a la proteína G. La opsina es un ejemplo de receptor acoplado a la proteína G y sus canónicos chaperones farmacológicos incluyen el tipo de compuestos que se conocen como reinoides. Así, ciertos compuestos retinianos han mostrado que estabilizan las proteínas opsinas mutantes (vea, para ejemplos, la Publicación de Patentes de Estados Unidos). 2004-0242704, así como Noorwez et al., J. Biol. Química., 279(16): 16278-16284 (2004)).

El ciclo visual comprende una serie de reacciones de enzimas catalizadas, por lo general iniciadas por un impulso luminoso, en el cual el cromóforo visual de la rodopsina, consiste en una proteína de opsina unida de manera covalente a 11-cis-retinal, se convierte en un isómero trans que se libera como consecuencia de la activación de la rodopsina para formar opsina y el producto trans retinal. Esta parte del ciclo visual ocurre en la parte exterior de las células bastón de la retina del ojo. Las partes subsiguientes del ciclo ocurren en el epitelio pigmentado retinal (RPE).

Los componentes de este ciclo incluyen varias enzimas, tales como deshidrogenasas e isomerasas, así como proteínas de transporte para llevar materiales entre RPE y las células bastón.

Como resultado del ciclo visual, se crean varios productos, llamados productos de ciclo visual. Uno de estos retinales transcreados en las células bastón como resultado directo de los impulsos luminosos en contacto con la fracción 11-cis-retinal de rodospina. Todos los retinianos trans, después de liberarse de la rodospina activada, se pueden regenerar en retineana-cis-11 o pueden reaccionar con una molécula adicional de retiniana trans y una molécula de fosfatidiletanolamina para producir N-retinilideno-N-retiniletanolamina (apodado "A2E"), un fluoróforo emisor naranja que pueden reunir subsecuentemente en las células bastón y en el epitelio pigmentado de la retina (RPE). Mientras se desarrolla el A2E (como consecuencia normal del ciclo visual) también puede convertirse en lipofuscina, una sustancia tóxica que ha estado implicada en varias anomalías, incluyendo condiciones oftálmicas tales como la degeneración macular seca o húmeda relacionada a la edad. A2E también puede resultar tóxico para la RPE y se ha asociado con ARMD seco.

Ya que el desarrollo de productos del ciclo visual es una parte normal del proceso psicológico, es probable que todos los mamíferos, especialmente todos los seres humanos, tengan acumulación hasta cierto punto durante toda su vida. Sin embargo, durante procesos quirúrgicos en el ojo, especialmente en la retina, donde se requiere una luz intensa durante un periodo extenso de tiempo, por ejemplo, casi al final de una cirugía de cataratas y al implantar el nuevo lente, estos procesos otrora naturales pueden resultar tóxicos debido al desarrollo de productos naturales del ciclo visual. Adicionalmente, la activación de rodopsina excesiva como resultado de una estimulación de luz brillante pueden ocasionar apoptosis de célula receptora por medio de un mecanismo dependiente del factor de transcripción AP-1. Debido a esto, existe una necesidad de agentes que puedan ser administrados antes, durante o después (o en cualquier combinación) de un proceso quirúrgico y que tenga el efecto de inhibir la activación de rodospina, así como reducir el desarrollo de productos del ciclo visual que de otra forma se acumularían y resultarían tóxicos para el ojo, especialmente para la retina.

Este invento responde a la necesidad e proporcionar pequeñas moléculas que obligan de forma no covalente a la opsina o formas mutadas de opsina a tratar y/o mejorar dichas condiciones, si no es que las previenen por completo. De manera notable, dichos agentes no son retinoideos naturales y por tanto no están estrechamente controlados para ingresar en las células bastón, donde las formas mutadas de opsinas son sintetizadas y/o se acumulan de alguna otra forma productos del ciclo visual. Por tanto, dichos agentes podrán filtrarse según sea necesario para facilitar el movimiento de doblamiento adecuado de las opsinas mutadas a la membrana celular o a prevenir la activación de la rodopsina que puede llevar a un desarrollo excesivo de los productos de ciclo visual como las retiniana trans que puede llevar a productos metabólicos tóxicos. Dichos compuestos pueden competir con el 11-cis-retineano para reducir las retineanas trans al fijar el compartimiento de enlace retineano de opsina para prevenir desarrollo excesivo de retinianas trans. Así, los componentes que proporciona el presente invento tienen la ventaja de que no inhiben directamente el proceso enzimático por el cual 11 -cis- retiniano se produce en el ojo (aun cuando no contribuye a degeneración retiniana). En cambio, la formación de retiniana trans está limitada y por tanto la formación de A2E reducida. Por último, al limitar la habilidad del 11-cis-retineano de combinarse con opsina para formar rodopsina, la activación de rodopsina causada por una estimulación de luz profunda especialmente durante cirugía oftálmica también se disminuye previniendo así la muerte de fotocélulas resultante.

Pueden ocurrir errores de localización de las proteínas de pigmentación visual de las células foto receptoras (opsinas) en varias enfermedades oculares, y también con el envejecimiento normal. En ambos casos la acumulación de opsinas más localizadas lleva a declinar en la viabilidad de las células fotoreceptoras. Con el tiempo la acumulación de estas opsinas más ubicadas lleva a la muerte de células de bastón y del cono, degeneración retiniana y pérdida de visión. Este invento soluciona este problema proporcionando un método para corregir la opsina mal ubicada dentro de la célula fotoreceptora al poner en contacto a una proteína opsina mal ubicada con un agente vinculante de opsina que une de manera reversible y/o no covalente la mencionada proteína opsina mal ubicada, y promueve el proceso intracelular adecuado y el transporte de dicha proteína opsina. Esta corrección de la mala ubicación alivia la presión de la célula foto receptora, previniendo el declive de viabilidad y la muerte de células foto receptoras en varias enfermedades de pérdida de visión, visión de medio-como central y pérdida de visión nocturna.

La conexión molecular asistida por computadora ha llevado a un descubrimiento exitoso de nuevas ligaduras para más de 30 objetivos (Shoichet et al., Curr. Opin. en química. Biología 6: 439-46 (2002)). Esta estrategia se ha usado principalmente con enzimas, tales como aldosereductasa (Iwata et al., J. Med. Química 44: 1718-28 (2001)), Bcl-2, matriptase (Enyedy et al., J. Med. Química 44: 1349-55 (2001)), adenovirus proteasa (Pang et al., FEBS Letters 502: 93-97 (2001)), AmpC fl-lactamasa, anhídrido carbónico (Gruneberg et al., J. Med.

Química 45: 3588-602 (2002)), HPRTase (Freyman et al., Química y Biología 7: 957-68 (2000)), dihidrodipicolinolata (Paiva et al., Acta Bioquímica Biofísica 1545: 67-77 (2001)) y Cdk4 (Honma et al., J. Med. Química 44: 4615-27 (2001)). Las mejoras en los algoritmos de conexión y los recursos de los multiprocesadores han mejorado la técnica de conexiones moleculares asistidas por computadora de manera que actualmente pueden aplicarse a problemas más difíciles. Por ejemplo, este enfoque se ha usado recientemente para definir pequeñas moléculas que se enfocan en las interrelaciones proteína-proteína, las cuales son relativamente amplias y simples comparadas con

los fácilmente orientados sitios de enzimas activas.

Más recientemente, se ha desarrollado una nueva técnica computacional que define las propiedades termodinámicas y el comportamiento de fases del agua en regiones confinadas de los compartimentos de proteína (Young et. al., PNAS, 104: 808-13 (2007)). El algoritmo desarrollado se ha utilizado para calificar la disolución de los compartimentos de proteína. Las simulaciones de dinámica molecular y las técnicas de análisis de disolución han caracterizado la disolución de cerramientos hidrofóbicos y vínculos de hidrógeno correlacionados induciendo sanciones de hidratación entrópicas y entálpicas atípicas que estabilizan el complejo de ligados proteínicos con respecto a los ligados y proteínas disueltos de manera independiente. Estos criterios, que se conocen comúnmente como mapeo acuático, se han utilizado para racionalizar las uniones de ligados Factor Xa (Abel et. al., JACS, 130: 2817-31 (2008)).

WO 2008/013984 notifica los ligados de uniones de opsina

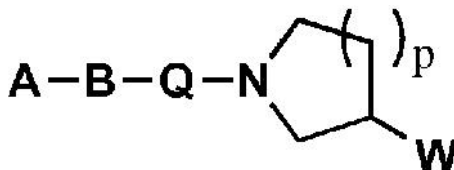
BREVE RESUMEN DEL INVENTO

Por un lado, este invento proporciona compuestos con la estructura de la Formula I, incluyendo sales farmacéuticamente aceptadas, sulfatos e hidratos del mismo y composiciones de los mismos compuestos:

A-B-Q-V Fórmula I

donde A, B, Q y V tienen el valor que se menciona en la declaración 1.

Por otro lado, este invento proporciona compuestos con la estructura de la Fórmula II,



Formula II

donde A, B, Q, W y p tienen los valores mencionados en la declaración 1, incluyendo sales farmacéuticamente aceptadas, sulfatos e hidratos del mismo y composiciones de los mismos compuestos.

En un aspecto relacionado, este invento se relaciona con los compuestos del invento para utilizarse en un método de inhibición de formación o acumulación de un producto del ciclo visual, incluyendo contactar una proteína opsina con uno de los compuestos aquí mencionados para inhibir la formación del mencionado producto de ciclo visual relativo a el momento en que dicho contacto no sucede.

En un aspecto más amplio, este invento se relaciona con los compuestos del invento para usarse en un método para reducir la toxicidad ligera asociada con la cirugía oftálmica al prevenir la regeneración de rodopsina durante la cirugía de un ojo en mamíferos y/o prevenir o aminorar la formación de productos tóxicos del ciclo visual previniendo fraccionadamente la formación de rodopsina durante los periodos de activación leve proporcionando por tanto un tratamiento de condiciones oculares asociado con el acumulamiento de productos visuales tales como el ARMD seco o húmedo.

Los componentes del invento pueden usarse en un método para corregir el doblamiento correcto y el tráfico de proteínas de opsina mutadas, incluyendo comunicar a una proteína de opsina mutada con un compuesto que estabiliza la adecuada conformación tridimensional de la proteína relativa a cuando la mencionada comunicación no ocurre ya sea dentro de la estructura de la Fórmula I y/o Fórmula II incluyendo sales aceptadas farmacéuticamente, sulfatos e hidratos.

En una materialización, la selectividad de uniones de ligados reversible o no covalentes a la opsina. En otra materialización, los ligados se unen en o cerca del compartimento de unión de 11-cis-retinenano de la proteína opsina. En una materialización adicional, los ligados se unen a la proteína opsina de manera que inhiban o aminoren el doblamiento covalente de 11-cis-retineano a la proteína opsina cuando el 11- cis-retineano se comunica con la proteína opsina en presencia del ligando. En una materialización adicional, los ligados se unen a la opsina en el compartimento de doblamiento retineal de la proteína opsina o interrumpen el 11-cis-retineano al compartimento de unión retineal de la opsina. En una materialización adicional, el ligando se une a la proteína opsina para inhibir la unión covalente del 11-cis-retineano a la proteína opsina. En una materialización adicional, el mamífero es un ser

humano.

5 En una materialización adicional, disminuir o vacilar en el progreso del ARMD seco o húmedo se asocia con la reducción del nivel de un producto del ciclo visual, por ejemplo, un producto del ciclo visual formado por el trans-retineano, tal como la lipofuscina o el N-retinilidina-N-retiniletanomalina (A2E). En una materialización adicional
 10 disminuir o vacilar en el progreso de RP está asociado con la corrección de los doblamientos de las opsinas mutadas. En una materialización adicional, se administra por vía tópica, administración local (por ejemplo, inyección intraocular o periocular o implante) o administración sistémica (por ejemplo, oral, inyección). En una materialización adicional, la leve toxicidad se relaciona con un procedimiento oftálmico (por ejemplo, cirugía oftálmica). En una materialización más, la administración ocurre antes, durante o después de la cirugía oftálmica.

15 Los componentes de este invento pueden utilizarse en un método para corregir la opsina mal ubicada dentro de la célula foto receptora al poner en contacto a una proteína opsina mal ubicada con un agente vinculante de opsina que une de manera reversible y/o no-covalente la mencionada proteína opsina mal ubicada, y promueve el proceso intracelular adecuado y el transporte de dicha proteína opsina.

20 En varias materializaciones, la condición oftálmica es una o varias de las formas de degeneración macular húmeda o seca, retinitis pigmentosa una distrofia retinal o macular, la enfermedad de Stargardt, la distrofia de Sorsby, drusas autosómicas dominantes, distrofia de Best, mutación periférica asociada con distrofia macular, forma dominante de la enfermedad de Stargardt, distrofia macular de Carolina del Norte, toxicidad ligera, retinitis pigmentosa, pérdida de visión normal relacionada con el envejecimiento y pérdida de visión nocturna normal relacionada con el envejecimiento.

25 En una materialización adicional, el método además incluye el administrar a un mamífero, de preferencia un ser humano, una cantidad efectiva de por lo menos un agente adicional elegido del grupo y que consiste en un inhibidor proteasomal, un inhibidor de autofagia, un inhibidor lisosomal, un inhibidor de transporte de proteína del ER al Golgi, un inhibidor de chaperón Hsp90, un activador de respuesta al golpe de calor, un inhibidor de glicosidasa y un inhibidor de histona diacetilasa. En una materialización adicional, los ligados de unión de la opsina y el agente adicional, se administran simultáneamente.

30 En una materialización más, los ligados de unión de la opsina y el agente adicional están cada uno incluidos dentro de una composición que abastece para su liberación de largo plazo. En una materialización adicional, la composición es parte de una micro esfera, nano esfera, nano emulsión o implante. En una materialización adicional, la composición incluye además administrar un suplemento mineral, por lo menos un agente anti-inflamatorio, tal como un esteroide (por ejemplo, uno o más de cortisona, hidrocortisona, prednisona, prednisolona, metilprednisolona, triamcinolona, betametasona, beclametasona y dexametasona), o por lo menos un anti-oxidante, tal como la vitamina A, vitamina C y vitamina E. En varias materializaciones, el ligando de unión de la opsina, el agente anti-inflamatorio, y/o el anti-oxidante se administran simultáneamente.

40 **BREVE DESCRIPCION DE LAS ILUSTRACIONES**

45 La figura 1 muestra la hidratación prevista del compartimento de unión del bastón de la opsina retineal según se desarrolla de un modelo homologado de rodopsina humana basado en la estructura del cristal de la rodopsina bovina. Como referencia, el volumen de la superficie del 11-cis-retinal se indica por los lineamientos generales y la estructura del 11-cis-retineal se indica en las líneas en negritas color negro. Se muestran los sitios de hidratación específica como círculos en donde las moléculas de agua se prevén ubicadas dentro del compartimento en ausencia de un ligando. Los círculos señalados con una "D" son los sitios de hidratación diseñados que se encuentran en cada ambiente hidrofóbico y por tanto dentro del desplazamiento por un ligando como se prevé que disminuya la energía del ligando del complejo vitamínico relacionado con la apoproteína hidratada. Los círculos señalados con una "R" señalan los sitios de hidratación donde la molécula de agua forma uniones de hidrógeno estables con grupos funcionales en la proteína y esto significa que coordina con el compartimento de doblamiento donde se deben incorporar las uniones adecuadas de funcionalidad del hidrógeno del ligando para reemplazar las interacciones de las uniones de hidrógeno que se rompen entre las moléculas de agua y la proteína al momento de la unión del ligando.

55 La figura 2 muestra el aumento en la regeneración de 500 nm de pigmento de absorción del tratamiento retinal por la opsina P23H que fue tratada con 20 µM de compuesto 6 durante la producción de proteína mutante relacionada con la formación de pigmento en la presencia del vehículo, en este caso dimetilsulfóxido (DMSO), únicamente.

60 La figura 3 muestra el aumento en la regeneración de 500 nm de pigmento de absorción del tratamiento retinal por la opsina P23H que fue tratada con 20 µM de compuesto 13 durante la producción de proteína mutante relacionada con la formación de pigmento en la presencia del vehículo (DMSO), únicamente.

65 La figura 4 muestra el aumento en la regeneración de 500 nm de pigmento de absorción del tratamiento retinal por la opsina P23H que fue tratada con 20 µM de compuesto 33 durante la producción de proteína mutante relacionada con la formación de pigmento en la presencia del vehículo (DMSO), únicamente.

La figura 5 muestra el aumento en la regeneración de 500 nm de pigmento de absorción del tratamiento retinal por la opsina P23H que fue tratada con 20 μ M de compuesto 37 durante la producción de proteína mutante relacionada con la formación de pigmento en la presencia del vehículo (DMSO), únicamente.

5 Figura 6 muestra el aumento en la regeneración de 500 nm de pigmento de absorción del tratamiento retinal por la opsina P23H que fue tratada con 20 μ M de compuesto 50 durante la producción de proteína mutante relacionada con la formación de pigmento en la presencia del vehículo (DMSO) únicamente.

10 La figura 7 muestra el aumento en la regeneración de 500 nm de pigmento de absorción del tratamiento retinal por la opsina P23H que fue tratada con 20 μ M de compuesto 51 durante la producción de proteína mutante relacionada con la formación de pigmento en la presencia del vehículo (DMSO), únicamente.

15 Figura 8 muestra el aumento en la regeneración de 500 nm de pigmento de absorción del tratamiento retinal por la opsina P23H que fue tratada con 20 μ M de compuesto 52 durante la producción de proteína mutante relacionada con la formación de pigmento en la presencia del vehículo (DMSO) únicamente.

20 La figura 9 muestra el aumento en la regeneración de 500 nm de pigmento de absorción del tratamiento retinal por la opsina P23H que fue tratada con 20 μ M de compuesto 53 durante la producción de proteína mutante relacionada con la formación de pigmento en la presencia del vehículo (DMSO), únicamente.

25 La figura 10 muestra el aumento en la regeneración de 500 nm de pigmento de absorción del tratamiento retinal por la opsina P23H que fue tratada con 20 μ M de compuesto 55 durante la producción de proteína mutante relacionada con la formación de pigmento en la presencia del vehículo (DMSO), únicamente.

La figura 11 muestra el aumento en la regeneración de 500 nm de pigmento de absorción del tratamiento retinal por la opsina P23H que fue tratada con 20 μ M de compuesto 57 durante la producción de proteína mutante relacionada con la formación de pigmento en la presencia del vehículo (DMSO), únicamente.

30 La figura 12 muestra el aumento en la regeneración de 500 nm de pigmento de absorción del tratamiento retinal por la opsina P23H que fue tratada con 20 μ M de compuesto 63 durante la producción de proteína mutante relacionada con la formación de pigmento en la presencia del vehículo (DMSO), únicamente.

35 La figura 13 muestra el aumento en la regeneración de 500 nm de pigmento de absorción del tratamiento retinal por la opsina P23H que fue tratada con 20 μ M de compuesto 71 durante la producción de proteína mutante relacionada con la formación de pigmento en la presencia del vehículo (DMSO), únicamente.

40 La figura 14 muestra el aumento en la regeneración de 500 nm de pigmento de absorción del tratamiento retinal por la opsina P23H que fue tratada con 20 μ M de compuesto 73 durante la producción de proteína mutante relacionada con la formación de pigmento en la presencia del vehículo (DMSO), únicamente.

45 La figura 15 muestra el aumento en la regeneración de 500 nm de pigmento de absorción del tratamiento retinal por la opsina P23H que fue tratada con 20 μ M de compuesto 80 durante la producción de proteína mutante relacionada con la formación de pigmento en la presencia del vehículo (DMSO), únicamente.

La figura 16 muestra el aumento en la regeneración de 500 nm de pigmento de absorción del tratamiento retinal por la opsina P23H que fue tratada con 20 μ M de compuesto 105 durante la producción de proteína mutante relacionada con la formación de pigmento en la presencia del vehículo (DMSO), únicamente.

50 La figura 17 muestra el aumento en la regeneración de 500 nm de pigmento de absorción del tratamiento retinal por la opsina P23H que fue tratada con 20 μ M de compuesto 106 durante la producción de proteína mutante relacionada con la formación de pigmento en la presencia del vehículo (DMSO), únicamente.

55 **DEFINICIONES**

Como se usa a lo largo de la publicación, los siguientes términos, a menos que se indique lo contrario, deberán entenderse con los siguientes significados.

60 Por "mala ubicación" de la proteína de pigmentación visual de una célula foto receptora (por ejemplo, opsina, especialmente opsina humana) se entenderá que la proteína sintetizada no se encuentra en la ubicación celular normal o adecuada.

65 "Chaperones farmacológicos" se refiere a componentes químicos de pequeño peso molecular que interactúan con una proteína (por lo general con una proteína doblada inadecuadamente o que no ha sido doblada) de forma tal que altera el doblamiento o confirmación de la mencionada proteína. Dicha interacción puede tener diversas

consecuencias en el destino celular de la proteína, incluyendo, pero no limitado a llevar a la estabilidad incrementada y a los niveles en aumento de la proteína funcional, la estabilidad aumentada y los niveles en aumento de la proteína no funcional o la estabilidad disminuida o los niveles en descenso de la proteína funcional o no funcional.

5 "Chaperones productivos" se refiere a un chaperón farmacológico que cuando interactúa con una proteína lleva a un aumento en el nivel de proteína funcional.

10 "Chaperón contraproducente, decadente o destructivo" se refiere a un chaperón farmacológico que interactúa con una proteína (por lo general una proteína doblada inadecuadamente o que no ha sido doblada) y esta interacción lleva a disminuir la estabilidad y/o disminuir los niveles de proteína funcional o no funcional.

15 Por "inhibidor proteasomal" se entiende un compuesto que reduce la actividad proteasomal, tal como la degradación de una proteína no funcional.

Por "inhibidor autofagia" se entiende un compuesto que reduce la degradación de un componente celular por una célula en la cual el componente está localizado.

20 Por "inhibidor lisosomal" se entiende un compuesto que reduce la digestión intracelular de macromoléculas por un lisosoma. En una materialización, un inhibidor lisosomal disminuye la actividad proteolítica de un lisosoma.

Por "inhibidos de transporte de proteína AR-Golgi" se entiende un compuesto que reduce el transporte de una proteína del ER (retículo endoplásmico) al Golgi, o del Golgi al ER.

25 Por "inhibidor de chaperon HSP90" se entiende un compuesto que reduce la actividad del chaperón del golpe de calor de la proteína 90 (HSP90). En una materialización, el inhibidor altera la proteína unida a un compartimento HSP90 ATP/ADP.

30 Por "activador de respuesta al golpe de calor" se entiende un compuesto que aumenta la actividad del chaperón o la expresión de un componente del trayecto del golpe de calor. Los componentes del trayecto del golpe de calor incluyen, pero no están limitados a, HSP100, HSP90, HSP70, HSP60, HSP40 y miembros pequeños de la familia HSP.

35 Por "inhibidor glicosidasa" se entiende un componente que reduce la actividad de una enzima que abandona una unión glicosídica.

Por "inhibidor de histona diacetilasa" se entiende un componente que reduce la actividad de una enzima que diacetila una histona.

40 Por "reducir" o "aumentar" se entiende una alteración negativa o positiva, respectivamente. En materializaciones específicas, la alteración es de por lo menos un 10%, 25%, 50%, 75%, o 100% del nivel inicial de la proteína producida en ausencia de los ligandos de unión de la opsina.

45 Según se usa aquí, el término "conformación de estado natural" se refiere a la conformación tridimensional o forma de una proteína que está libre de mutaciones en su secuencia de aminoácidos. Para la opsina, esto significa una proteína libre de mutaciones que causan un mal llenado, tal como la mutación llamada P23H (que significa que una prolina es reemplazada por una histidina en el residuo 23 a partir del término-N). La opsina en una "conformación de estado natural" es capaz de funcionar como opsina biológica incluyendo, pero no limitado a, unión retinoidea, función de ciclo visual e inserción en una membrana foto receptora.

50 Por "agente" se entiende un pequeño componente (también llamado "componente"), polipéptido, polinucleótido o fragmento de alguno de estos. Los términos componente y agente se utilizan indistintamente a menos que se especifique lo contrario en este documento para un agente o componente en específico.

55 Por "corregir la conformación" de una proteína se entiende inducir a la proteína a asumir la conformación teniendo por lo menos una actividad biológica asociada con una proteína de estado natural.

60 Por "proteína opsina doblada incorrectamente" se entiende que una proteína cuya estructura terciaria difiere de la conformación de una proteína en estado natural, de forma que la proteína doblada incorrectamente carezca de una o más de las actividades biológicas asociadas con la proteína de estado natural.

65 Por "unir selectivamente" se entiende que un compuesto que reconoce y se une a un polipéptido del invento, tal como la opsina, pero que no reconoce sustancialmente y se une con otras moléculas, especialmente polipéptidos no de opsina, en una muestra, por ejemplo, de tipo biológico.

Por "cantidad efectiva" o "cantidad efectiva terapéuticamente" se entiende el nivel de un agente suficiente para

ejercer un efecto psicológico en la célula, tejido u órgano de un paciente. Según se usa aquí, si la cantidad es suficiente para llevar a cabo los métodos del invento para obtener los resultados deseados.

5 Por "chaperón farmacológico" se entiende una molécula que al ponerse en contacto con una proteína mutante se puede facilitar/estabilizar el adecuado doblamiento de la proteína de manera tal que actúe y funcione mucho más de manera similar a una proteína de estado natural que lo que sería en caso de la ausencia de la molécula.

10 Por "control" se entiende una condición de referencia. Por ejemplo, cuando una célula comunicada con un agente del invento se compara con una célula correspondiente no contactada con el agente, lo anterior se denomina el "control" o célula de "control".

Por "trato" se entiende disminución, supresión, atenuación, descenso, detención o estabilización del desarrollo o progresión de la enfermedad, preferiblemente una enfermedad ocular, tal como RP, AMD y/o toxicidad ligera.

15 Por "prevenir" se entiende que reduce el riesgo de que un sujeto desarrolle una condición, enfermedad o desorden, preferiblemente relacionado a una enfermedad ocular, tal como RP, AMD y/o toxicidad ligera.

20 Por "pugnas por uniones" se entiende que un compuesto del invento y un ligando endógeno son incapaces de unirse a un objetivo al mismo tiempo. Las pruebas para medir la competitividad de uniones son conocidas en el artículo, e incluyen, medir una dosis dependiente en cuanto a unión de un compuesto del invento y un ligando endógeno midiendo por ejemplo t^2 .

25 Una "sal farmacéuticamente aceptable" es una sal formada por un ácido o un grupo básico de uno de los compuestos del invento. Las sales ilustradas incluyen, pero no están limitadas a sales de sulfato, citrato, acetato, oxalato, cloruro, bromuro, ioduro, nitrato, bisulfato, fosfato, ácido fosfato, isonicotinato, lactato, salicilato, ácido citrato, tartrato, oleato, tanato, pantotenato, bitartrato, ascorbato, succinato, maleato, gentisinato, fumarato, gluconato, glucaronato, sacarato, formato, benzoato, glutamato, metanesulfonato, etanesulfonato, benzenesulfonato, p-toluenesulfonato and pamoato (por ejemplo, 1,1'-metiteno-bis-(2-hidroxi-3-naftoato)).

30 El término "sal farmacéuticamente aceptable" también se refiere a las sales preparadas a partir de un compuesto del invento dentro de un grupo ácido funcional, como el ácido carboxílico, y una base orgánica o inorgánica aceptable farmacéuticamente. Las bases adecuadas incluyen, pero no están limitadas a hidróxidos de metales alcalinos tales como sodio, potasio y litio; hidróxidos de metales alcalinos térreos tales como calcio o magnesio; hidróxidos de otros metales, tales como aluminio y zinc; amoniaco y aminos orgánicos tales como no sustituidos o hidroxi-sustituidos
35 mono-, di- o tri- alquilaminas; dicitlohexilamina; tributil amina; piridina; N-metil-N-etilamina; dietilamina; trietilamina; mono-, bis- o tris-(2-hidroxi-bajo alkalaminas), tales como mono-, bis- o tris-(2-hidroxi-etil)- amina, 2-hidroxi-tert-butiamina, o tris-(hidroximetil)metilamina, N, N,-di-bajo alkal-N-(hidroxi bajo alquil)-aminas, tal como N,N-dime- thil-N-(2-hidroxi-etil)-amia o tri-(2-hidroxi-etil)amina; N-metil-D-glucamina; y aminoácidos tales como arginina, lisina and similares.

40 El término "sal farmacéuticamente aceptable" también se refiere a las sales preparadas a partir de un compuesto de los aquí descritos, por ejemplo, una sal de un compuesto del Ejemplo 1, teniendo un grupo básico funcional, tal como un grupo funcional amino, y un ácido orgánico o inorgánico aceptable farmacéuticamente. Los ácidos adecuados incluyen, pero no están limitados a sulfato de hidrógeno, ácido cítrico, ácido acético, ácido oxálico, ácido
45 hidroclórico y bromuro de hidrógeno, yoduro de hidrógeno, ácido nítrico, fosfato de ácido, ácido isonicotínico, ácido láctico, ácido salicílico, ácido tartárico, ácido ascórbico, ácido succínico, ácido maleico, ácido besílico, ácido fumárico, ácido glucónico, ácido glucarónico, ácido sacárico, ácido fórmico, ácido benzoico, ácido glutámico, ácido metanesulfónico, ácido etanesulfónico, ácido benzenesulfónico and ácido p-toluenesulfónico.

50 El término "excipiente aceptable farmacéuticamente" según se utiliza aquí se refiere a uno o más sólidos o líquidos compatibles, sustancias diluentes o encapsulantes que son adecuadas para administración a humanos. El término "excipiente" incluye una sustancia inerte añadida a una composición farmacológica para ayudar a facilitar la administración de un compuesto. Los ejemplos de excipientes incluyen, pero no están limitados a carbonato de calcio, fosfato de calcio, azúcares varas y tipos de almidón, derivados de celulosa, gelatinas, aceites vegetal y
55 glicoles polietileno.

El término "portador" denota un ingrediente orgánico o inorgánico, natural o sintético, con el cual el ingrediente activo se combina para facilitar la administración.

60 El término "parenteral" incluye subcutáneo, intratecal, intravenoso, intramuscular, intraperitoneal o infusión.

65 El término "producto de ciclo visual" se refiere a una entidad química producida como un producto natural de una o más reacciones del ciclo visual (el ciclo reactivo en donde la opsina se une al 11-cis-retineal para formar rodopsina, el cual acepta un leve impulso para convertir el 11-cis-retineal en trans-retineal completo, el cual posteriormente se libera de la molécula para regenerar proteína opsina con la subsecuente unión para un nuevo 11-cis-retineal para regenerar la rodopsina). Dichos productos de ciclo visual incluyen, pero no están limitados a todas las trans-retineal,

lipofuscina y A2E.

5 El término "toxicidad ligera" se refiere a cualquier condición que afecte la visión que esté asociada con, relacionada con o sea causada por la producción y/o acumulación de productos de ciclo visual. Los productos de ciclo visual incluyen, pero no están limitados a todas las trans-retineal, lipofuscina y A2E. En una materialización específica, la toxicidad ligera está relacionada a la exposición del ojo a grandes cantidades de luz o a una luz de muy alta intensidad, por ejemplo, durante un procedimiento quirúrgico en la retina.

10 El término "opsina" se refiere a la proteína opsina, preferiblemente una proteína opsina de mamífero, y más preferentemente una proteína opsina de humano. En una materialización, la proteína opsina se encuentra en conformación de estado natural (por ejemplo, sicológicamente activa). Un método de comprobar si está sicológicamente activa es probar la habilidad de la opsina para unirse al 11-cis-retinal y formar una rodopsina activa. Una opsina mutante, tal como la opsina P23H, que de manera común está doblada incorrectamente tiene una habilidad reducida de unirse al 11-cis-retinal, y por tanto forma muy poca o ninguna rodopsina. En donde se ha
15 corregido la conformación de la opsina mutante se ha corregido (por ejemplo, al unirla con un chaperón farmacológico), la opsina se inserta correctamente en la membrana celular del bastón de manera que la conformación sea la misma, o sustancialmente la misma, al igual que el de una opsina no mutante. Esto permite que la opsina mutante se una con 11-cis-retinal para formar rodopsina activa. Por tanto, los métodos del invento funcionan para reducir la formación de productos de ciclo visual.

20 "Alquilo" se refiere a una cadena no cíclica sin romper de átomos de carbono que pueden sustituirse con otros grupos químicos. También puede ser dividido o no dividido, sustituido o no sustituido.

25 "Alquilo bajo" se refiere al grupo alquilo acíclico de cadena recta o dividida que comprende de uno a diez átomos de carbono, preferentemente de uno a ocho átomos de carbono, más preferentemente de uno a seis átomos de carbono. Grupos alquilos ejemplarmente bajos incluyen metileno, etileno, n-propileno, isopropileno, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, t-butilo, pentilo, neopentilo, iso-amílico, hexilio y octilio.

30 Todos los grupos alquilos, alquenos o alquinos aquí mencionados pueden ser sustituidos con uno o más de los siguientes: alquilo bajo, hidróxido, éster, amidilo, oxo, carboxilo, carboxamido, halo,

ciano, nitrato, nitrito, tionitrato, trionitrato sulfidrido y grupos amino (de cualquier otra forma aquí definidos).

35 "Haloalquilo" se refiere a un grupo alquilino bajo, el grupo alqueno, un grupo alquino, un grupo cicloalquilo reducido, un grupo cicloalquilo, según se define aquí, y al cual se agregan uno o más halógenos, según se definen aquí. Ejemplarmente los grupos haloalquilos incluyen trifluorometilo, clorometilo, 2-bromobutilo y 1-bromo-2-cloropentilo.

40 "Alqueno" se refiere a una cadena recta o dividida de C₂-C₁₀ hidrocarburo (preferiblemente un hidrocarburo C₂-C₈, más preferentemente un hidrocarburo C₂-C₆) que puede incluir uno o más uniones dobles carbono-carbono. Ejemplarmente los grupos alquenos incluyen propileno, butano-1-ilo, isobutenilo, penteno-1-ilo, 2,2-metilbuteno-1-ilo, 3-metilbuteno-1-ilo, hexano-1-ilo, heptano-1-ilo y octano-1-ilo.

45 "Alqueno bajo" se refiere a una cadena recta o dividida de hidrocarburo n C₂-C₄ que puede incluir una o dos uniones dobles de carbono-carbono.

50 "Alqueno sustituto" se refiere a una cadena recta o dividida de hidrocarburo C₂-C₁₀ (preferiblemente un hidrocarburo C₂-C₈, más preferentemente un hidrocarburo C₂-C₆) que puede incluir uno o más uniones dobles carbono-carbono, donde uno o más de los átomos de hidrógeno se han reemplazado con uno o más grupos R¹⁰⁰ donde cada R¹⁰⁰ es independientemente un grupo hidróxido, un oxo, un carboxilo, un carboxamido, un halo, un ciano o un amino, según se define aquí.

55 "Alqueno" se refiere a un hidrocarburo acíclico no saturado C₂-C₁₀ (preferiblemente un hidrocarburo C₂-C₈, más preferiblemente un hidrocarburo C₂-C₆) que puede incluir uno o más uniones triples carbono-carbono. Ejemplarmente los grupos alquenos incluyen etino, propino, butino-1-ilo, butino-2-ilo, pentino-1-ilo, pentino-2-ilo, 3-metilbutino-1-ilo, hexino-1-ilo, hexino-2-ilo, hexino-3-ilo y 3,3-dimetilbutino-1-ilo.

60 "Alqueno bajo" se refiere a una cadena recta o dividida de hidrocarburo C₂-C₄ que puede incluir una o dos uniones triples de carbono-carbono

65 "Cicloalquilo unido" se refiere a dos o más grupos cicloalquilos, grupos heterocíclicos o una combinación de ambos fusionados por medio de átomos adyacentes o no adyacentes. Los grupos unidos cicloalquilos pueden ser sustituidos o no sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes independientemente elegidos de los alquilos, alquiloalquilos, alquilaminos, dialquilaminos, hidroxidos, halos, carboxilos, ácidos alquilo-carboxílicos, arilos, amidilos, éster, éster alquilo-carboxílicos, carboxamidos, alquilo-carboxamidos, oxos y nitros. Ejemplarmente los grupos unidos cicloalquilos incluyen adamantilo, decahidronaftilo, quinuclidilo, 2,6-dioxabicyclo(3.3.0)octano, 7-oxabicyclo-

clo(2.2.1)heptilo y 8-azabicyclo(3,2,1)oct-2-enilo.

"Cicloalquilo" se refiere a los hidrocarburos cíclicos saturados o no saturados que comprenden de 3 a 10 átomos de carbono. Los grupos cicloalquilos pueden ser sustituidos o no sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes independientemente elegidos de los alquilos, alquilóxidos, aminos, alquilaminos, dialquilaminos, arilaminos, alquilarilaminos, arilo, amidilo éster, hidroxidos, halos, carboxilos, ácido alquilcarboxílicos, éster alquilcarboxílicos, carboxamidos, alquilcarboxamidos, oxos, alquilsulfonilo y nitros. Ejemplarmente los grupos cicloalquilos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclofenitilo, ciclohexilo, ciclohexenilo y ciclohepta-1,3-dienilo.

"Anillo o grupo heterocíclico" se refiere a un grupo hidrocarburo policíclico o cíclico saturado o no saturado que tenga de 2 a 12 átomos de carbono donde de 1 a 4 átomos de carbono son reemplazados por uno o más átomos de nitrógeno, oxígeno y/o azufre. El azufre puede estar en el estado de oxidación tio, sulfonilo o sulfonilo. El grupo o anillo heterocíclico se puede fusionar con un grupo hidrocarburo aromático. Los grupos heterocíclicos se pueden sustituir o no sustituir con uno, dos o tres sustituyentes independientemente seleccionados de alquilos, alquilóxidos, aminos, alquiltio, ariloxio, aritio, arilaquilo, hidróxido, oxo, tial halo, carboxilo, éster carboxílico, ácido alquilcarboxílicos, éster alquilcarboxílicos, arilo, ácido arilcarboxílico, éster arilcarboxílico, amidilo, éster, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, carboxamidos, alquilcarboxamidos, arilcarboxamido, ácido sulfónico, éster sulfónico, sulfonamida, nitrato y nitros. Ejemplarmente grupos heterocíclicos incluyen pirrolilo, furilo, tienilo, 3-pirrolilo, 4,5,6-trihidro-2H-pirano, piridinilo, 1,4-dihidropiridinilo, pirazolilo, triazolilo, pirimidinilo, piridazinilo, oxazolilo, tiazolilo, tieno[2,3-d]pirimidina, 4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiopheno, imidazolilo, indolilo, tiofenilo, furanilo, tetrahidro-furanilo, tetrazolilo, pirrolinilo, pirrolindinilo, oxazolindinilo, 1,3-dioxolanilo, imidazolinilo, imidazolindinilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, isoxazolilo, isotiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 2H-pirano 4H-piranylo, piperidinilo, 1,4-dioxanilo, morfolinilo, 1,4-ditianilo, tiomorfolinilo, pirazinilo, piperazinilo, 1,3,5-triazinilo, 1,3,5-tritrianilo, benzo(b)tiofenilo, benzimidazolilo, benzotiazolinilo, quinolinilo y 2,6-dioxabicyclo(3.3.0)octano.

"Compuestos heterocíclicos" se refiere a compuestos mono- y policíclicos que comprenden por lo menos un anillo arilo o heterocíclico.

"Arilo" se refiere a un sistema de anillo monocíclico, cíclico, carbocíclico o heterocíclico que comprende uno o dos anillos aromáticos. Ejemplarmente grupos arilos incluyen fenilo, piridilo, naftilo, quinoilo, tetrahidronaftilo, furanilo, indanilo, indenilo, indoilo. Los grupos arilos (incluyendo grupos arilos bicíclicos) pueden ser sustituidos o no sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo, alquioxio, alquiltio, amino, alquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino, alquilarilamino, halo, ciano, alquilsulfonilo, hidroxilo, carboxilo, éster carboxílico, ácido alquilcarboxílico, éster alquilcarboxílico, arilo, ácido arilcarboxílico, éster arilcarboxílico, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, amidilo, éster, carboxamido, alquilcarboxamido, carbomilo, ácido sulfónico, éster sulfónico, sulfonamido y nitro. Ejemplarmente los grupos arilos sustituidos incluyen tetrafluorofenilo, pentafluorofenilo, sulfonamida, alquilsulfonilo y arilsulfonilo.

"Cicloalqueno" se refiere a un hidrocarburo C₃-C₁₀ cíclico sin saturar (preferiblemente un C₃-C₈ hidrocarburo, y más preferentemente un C₃-C₆ hidrocarburo), el cual puede incluir uno o más uniones dobles de carbono-carbono.

"Alquilarilo" se refiere a un grupo alquilo, según se define aquí, al cual se anexa un grupo arilo, como se define a continuación. Ejemplarmente los grupos alquilarilos incluyen benzilo, feniletilo, hidroxibenzilo, fluorobenzilo y fluorofeniletilo.

"Aralquilo" se refiere a un radical arilo, como se define aquí, unido a un radical alquilo, como se define también aquí. Ejemplarmente los grupos arilalquilos incluyen benzilo, feniletilo, 4-hidroxibenzilo, 3-fluorobenzilo y 2-fluorofeniletilo.

"Aralqueno" se refiere a un radical arilo, como se define aquí, unido a un radical alqueno, como se define también aquí. Ejemplarmente los grupos arilalquenos incluyen estirilo y propenylfenilo.

"Cicloalquilquilo" se refiere a un radical cicloalquilo, como se define aquí, unido a un radical alquilo, como se define también aquí.

"Cicloalquilalquilo" se refiere a un radical cicloalquilo, como se define aquí, unido a un radical alquilóxido, como se define también aquí.

"Cicloalquilalquiltio" se refiere a un radical cicloalquilo, como se define aquí, unido a un radical alquiltio, como se define también aquí.

"Heterociclalquilo" se refiere a un anillo radical heterocíclico, como se define aquí, unido a un radical alquilo, como se define también aquí.

"Anillo arilheterocíclico" se refiere a un anillo bi- o tricíclico compuesto por un anillo arilo, como se define aquí, unido por dos átomos de carbono adyacentes del anillo arilo a un anillo heterocíclico, como también se define aquí. Ejemplarmente los anillos arilheterocíclicos incluyen dihidroindoleo y 1,2,3,4-tetra-hidroquinolino.

- "Anillo alquilheterocíclico" se refiere a un anillo radical heterocíclico, como se define aquí, unido a un radical alquilo, como se define también aquí. Ejemplarmente los anillos alquilheterocíclicos incluyen 2-piridilmetilo y 1-metilpiperidino-2-un-3-metilo.
- 5 "Alquilóxido" se refiere a $R_{50}O-$, donde R_{50} es un grupo alquilo, como se define aquí (preferiblemente un grupo alquilo bajo o un grupo haloalquilo, como también se define aquí). Ejemplarmente los grupos alquilóxidos incluyen metoxi, etoxi, t-butoxi, ciclopentiloxio y trifluorometoxi.
- 10 "Ariloxio" se refiere a $R_{55}O-$, donde R_{55} es un grupo arilo, como también se define aquí. Ejemplarmente los grupos arilcoxio incluyen naftiloxio, quinoliloxio, isoquinoliziniloxio.
- "Alquitio" se refiere a $R_{50}S-$, donde R_{50} es un grupo alquilo, como también se define aquí.
- 15 "Alquiltio bajo" se refiere a un grupo alquilo bajo, como se define aquí, unido a un grupo tio, como también se define aquí.
- "Ari'alquilóxido" o "alquilóxidoarilo" se refiere a un grupo alquilóxido, según se define aquí, al cual se anexa un grupo arilo, como se define también aquí. Ejemplarmente los grupos aril'alquilóxido incluyen benciloxi, feniletexi y clorofeniletexi.
- 20 "Ari'alclitio" se refiere a un grupo alquiltio, según se define aquí, al cual se anexa un grupo arilo, como se define a continuación. Ejemplarmente los grupos aril'alclitio incluyen benziltio, feniletitio y clorofeniletitio.
- 25 "Ari'alquiltioalquilo" se refiere a un grupo aril'alquiltio, según se define aquí, al cual se anexa un grupo alquilo, como se define a continuación. Ejemplarmente los grupos aril'alquiltioalquilo incluyen benziltiometilo, feniletiltiometilo y clorofeniletiltioetil.
- 30 "Alquiltioalquilo" se refiere a un grupo alquiltio, según se define aquí, al cual se anexa un grupo alquilo, como se define a continuación. Ejemplarmente los grupos alquiltioalquilo incluyen aliltiometilo, etiltiometilo y trifluorentiloometilo.
- 35 "Alquilóxidoalquilo" se refiere a un grupo alquilóxido, según se define aquí, al cual se anexa un grupo alquilo, como se define a continuación. Ejemplarmente los grupos alquilóxidoalquilo incluyen metoximetilo, metoxietilo y isoproposimetilo.
- 40 "Alquilóxidoaloalquilo" se refiere a un grupo alquilóxido, según se define aquí, al cual se anexa un grupo haloalquilo, como se define a continuación. Ejemplarmente los grupos alquilóxidoaloalquilo incluyen 4-metoxi-2-clorobutilo.
- 45 "Cicloalquilóxido" se refiere a $R_{54}O-$, donde R_{54} es un grupo cicloalquilo o un grupo cicloalquilo unido, como se define también aquí. Ejemplarmente los grupos cicloalquilóxido incluyen cicloprofiloxio, ciclopentiloxio y ciclohexiloxio.
- "Cicloalquiltio" se refiere a $R_{54}S-$, donde R_{54} es un grupo cicloalquilo o un grupo cicloalquilo unido, según se define también aquí. Ejemplarmente los grupos cicloalquiltio incluyen cicloprofiltio, ciclopentiltio y ciclohexiltio.
- "Haloalquilóxido" se refiere a un grupo alquilóxido, según se define aquí, en el cual uno o más de los átomos de hidrógeno en el grupo alquilóxido se sustituyen por halógenos, como se define también aquí. Ejemplarmente los grupos haloalquilóxido incluyen 1,1,1-tricloroetoxi y 2-bromobutoxi.
- 50 "Hidroxio" se refiere a $-OH$.
- "Oxy" se refiere a $-O-$.
- 55 "Oxo" se refiere a $=O$.
- "Oxilato" se refiere a $-O^- R_{77+}$ donde R_{77} es un catión orgánico or inorgánico.
- 60 "tiol" se refiere a $-SH$.
- "Tio" se refiere a $-S-$.
- 65 "Oxima" se refiere a $=N-OR_{81}$ donde R_{81} es un hidrógeno, un grupo alquilo, un grupo arilo, un grupo alquilsulfonilo, un grupo arilsulfonilo, un éster carboxílico, un grupo alquilcarbonilo, un grupo arilcarbonilo, un grupo carboxamido grupo, un grupo alquilóxidoalquilo o un grupo alquilóxidoarilo.

- "Hidrazona" se refiere a $=N-N(R_{81})(R'_{81})$ donde R'_{81} es independientemente seleccionado de R_{81} , y R_{81} según se define aquí.
- 5 "Hidrazina" se refiere a $H_2N-N(H)-$.
- "Cation orgánico" se refiere a un ion orgánico cargado positivamente. Ejemplarmente los cationes orgánicos incluyen alquilo sustituido por cationes de amonio.
- 10 "Cation inorgánico" se refiere a un ion metálico cargado positivamente. Ejemplarmente los cationes inorgánicos incluyen cationes del Grupo I de metales como, por ejemplo, sodio, potasio, magnesio y calcio.
- "Hidroalquilo" se refiere a un grupo hidroxilo, según se define aquí, al cual se anexa un grupo alquilo, como se define aquí también.
- 15 "Nitrato" se refiere a $-O-NO_2$ por ejemplo, nitrógeno oxidizado.
- "Nitrito" se refiere a $-O-NO$ por ejemplo, nitrógeno oxidizado.
- "Nitro" se refiere a el grupo $-NO_2$ y "nitrosado" se refiere a los compuestos que han sido sustituidos con ello.
- 20 "Nitroso" se refiere a el grupo $-NO$ y "nitrosilado" se refiere a los compuestos que han sido sustituidos con ello.
- "Nitrilo" y "ciano" se refieren a $-CN$.
- 25 "Halógeno" o "halo" se refiere a yodo (I), bromo (Br), cloro (Cl) y/o flúor (F).
- "Imina" se refiere a $-C(=N-R_{51})-$ donde R_{51} es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo, un grupo arilo o un anillo arilheterocíclico, según se define aquí.
- 30 "Amino" se refiere a cualquier compuesto orgánico que contiene por lo menos un átomo de nitrógeno básico.
- "Amino2" se refiere a $-NH_2$, un grupo alquilamino, un grupo dialquilamino, un grupo arilamino, un grupo diarilamino, un grupo alquilarilamino o un anillo heterocíclico, según se define aquí.
- 35 "Alquilamino" se refiere a $R_{50}NH-$, donde R_{50} es un grupo alquilo, como se define aquí. Ejemplarmente los grupos alquilaminos incluyen metilamino, etilamino, butilamino y ciclohexilamino.
- "Arilamino" se refiere a $R_{55}NH-$, donde R_{55} es un grupo arilo, como se define en cualquier aquí.
- 40 "Dialquilamino" se refiere a $R_{52}R_{53}N-$, donde R_{52} y R_{53} son cada uno independientemente un grupo alquilo, como se define aquí. Ejemplarmente los grupos dialquilaminos incluyen dimetilamino, dietilamino y metil propargilamino.
- "Diarilamino" se refiere a $R_{55}R_{60}N-$, donde R_{55} y R_{60} son cada uno independientemente un grupo arilo, como se define aquí.
- 45 "Alquilarilamino" o "arilalquilamino" se refiere a $R_{52}R_{55}N-$, donde R_{52} es un grupo alquilo, como se define aquí, y R_{55} es un grupo arilo, como se define aquí.
- "Alquilarilalquilamino" se refiere a $R_{52}R_{79}N-$, donde R_{52} es un grupo alquilo, como se define aquí, y R_{79} es un grupo arilalquilo, como se define aquí.
- 50 "Alquicicloalquilamino" se refiere a $R_{52}R_{80}N-$, donde R_{52} es un grupo alquilo, como se define aquí, y R_{80} es un grupo cicloalquilo, como se define aquí.
- 55 "Aminoalquilo" se refiere a un grupo amino, un grupo alquilamino, un grupo dialquilamino, un grupo arilamino, un grupo diarilamino, un grupo alquilarilamino o un anillo heterocíclico, según se define aquí, al cual se añade un grupo alquilo, como se define aquí. Ejemplarmente los grupos aminoalquilos incluyen dimetilaminopropil, difenilaminociclopentil y metil-aminometil.
- 60 "Aminoarilo" se refiere a un grupo arilo al cual se añade un grupo alquilamino, un grupo arilamino o un grupo arilalquilamino. Ejemplarmente los grupos aminoarilo contienen anilino, N-metil-anilino y N-benzil-anilino.
- "Tio" se refiere a $-S-$.
- 65 "Sulfinilo" se refiere a $-S(O)-$.

- "Metantial" se refiere a $-C(S)-$.
- "Tial" se refiere a $=S$.
- 5 "Sulfonilo" se refiere a $-S(O)_2$.
- "Acido sulfónico" se refiere a $-S(O)_2OR_{76}$, donde R_{76} es un hidrógeno, un catión orgánico o un catión inorgánico, como se define aquí.
- 10 "Acido alquilsulfónico" se refiere a un grupo de ácido sulfónico, según se define aquí, al cual se anexa un grupo alquilo, como se define aquí también.
- "Acido arilsulfónico" se refiere a un grupo de ácido sulfónico, según se define aquí, al cual se anexa un grupo arilo, como se define aquí también.
- 15 "Ester sulfónico" se refiere a $-S(O)_2OR_{58}$, donde R_{58} es un grupo alquilo, un grupo arilo, o un anillo heterocíclico arilo, como se define aquí.
- 20 "Sulfonamido" se refiere a $-S(O)_2-N(R_{51})(R_{57})$, donde R_{51} y R_{57} son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo, un grupo arilo o un anillo heterocíclico arilo, como se define aquí, o R_{51} y R_{57} cuando se toman juntos son un anillo heterocíclico, un grupo cicloalquilo o un grupo cicloalquilo unido, como se define aquí.
- "Alquilsulfonamido" se refiere a un grupo sulfonamido, según se define aquí, al cual se anexa un grupo alquilo, como se define aquí también.
- 25 "Arilsulfonamido" se refiere a un grupo sulfonamido, según se define aquí, al cual se anexa un grupo arilo, como se define aquí también.
- 30 "Alquiltio" se refiere a $R_{50}S-$, donde R_{50} es un grupo alquilo, como se define aquí (preferiblemente un grupo alquilo bajo, como se define aquí).
- "Ariltio" se refiere a $R_{55}S-$, donde R_{55} es un grupo arilo, como se define aquí.
- 35 "Arlalquiltio" se refiere a un grupo arilo, según se define aquí, al cual se anexa un grupo alquiltio, como se define a continuación.
- "Alquilsulfinilo" se refiere a $R_{50}-S(O)-$, donde R_{50} es un grupo alquilo, como se define aquí.
- 40 "Alquilsulfonilo" se refiere a $R_{50}-S(O)_2-$, donde R_{50} es un grupo alquilo, como se define aquí.
- "Alquilsulfoniloxio" se refiere a $R_{50}-S(O)_2-O-$, donde R_{50} es un grupo alquilo, como se define aquí.
- 45 "Arilsulfinilo" se refiere a $R_{55}-S(O)-$, donde R_{55} es un grupo arilo, como se define aquí.
- "Arilsulfonilo" se refiere a $R_{55}-S(O)_2-$, donde R_{55} es un grupo arilo, como se define aquí.
- "Arilsulfoniloxio" se refiere a $R_{55}-S(O)_2-O-$, donde R_{55} es un grupo arilo, como se define aquí.
- 50 "Amidilo" se refiere a $R_{51}C(O)N(R_{57})-$ donde R_{51} y R_{57} son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo, un grupo arilo o un anillo ariheterocíclico, como se define aquí.
- "Ester" se refiere a $R_{51}C(O)R_{82}$ donde R_{51} es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo, un grupo arilo o un anillo ariheterocíclico, como se define aquí y R_{82} es oxígeno o azufre.
- 55 "Carbamoilo" se refiere a $-O-C(O)N(R_{51})(R_{57})$, donde R_{51} y R_{57} son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo, un grupo arilo o un anillo ariheterocíclico, como se define aquí, o R_{51} y R_{57} tomados juntos como un anillo heterocíclico, un grupo cicloalquilo, o un grupo cicloalquilo unido, como se define aquí.
- 60 "Carboxilo" se refiere a $-C(O)OR_{76}$, donde R_{76} es un hidrógeno, un catión orgánico o un catión inorgánico, como se define aquí.
- "Carbonilo" se refiere a $-C(O)-$.
- 65 "Alquilcarbonilo" se refiere a $R_{52}-C(O)-$, donde R_{52} es un grupo alquilo, como se define aquí.

- "Ari carbonilo" se refiere a $R_{55}\text{-C(O)-}$, donde R_{55} es un grupo arilo, como se define aquí.
- "Ari alquilcarbonilo" se refiere a $R_{55}\text{-R}_{52}\text{-C(O)-}$, donde R_{55} es un grupo arilo, como se define aquí, y R_{52} es un grupo alquilo, como se define aquí.
- 5 "Alquilarilcarbonilo" se refiere a $R_{52}\text{-R}_{55}\text{-C(O)-}$, donde R_{55} es un grupo arilo, como se define aquí, y R_{52} es un grupo alquilo, como se define aquí.
- "Heterociclicalquilcarbonilo" se refiere a $R_{78}\text{C(O)-}$ donde R_{78} es un grupo heterocicloalquilo, como se define aquí.
- 10 "Ester carboxílico" se refiere a -C(O)OR_{58} , donde R_{58} es un grupo alquilo, un grupo arilo o un anillo heterocíclico arilo, como se define aquí.
- "Acido alquilcarboxílico" y "alquilcarboxilo" se refiere a un grupo alquilo, como se define aquí, al cual se anexa un grupo carboxilo, como se define a continuación.
- 15 "Ester alquilcarboxílico" se refiere a un grupo alquilo, según se define aquí, al cual se anexa un grupo éster carboxílico, como se define a continuación.
- 20 "Ester alquilo" se refiere a un grupo alquilo, según se define aquí, al cual se anexa un grupo éster, como se define a continuación.
- "Acido arilcarboxílico" se refiere a un grupo arilo, según se define aquí, al cual se anexa un grupo carboxilo, como se define a continuación.
- 25 "Ester arilcarboxílico" se refiere a un grupo arilo, según se define aquí, al cual se anexa un grupo éster carboxílico, como se define a continuación.
- "Ester arilo" se refiere a un grupo arilo, según se define aquí, al cual se anexa un grupo éster, como se define a continuación.
- 30 "Carboxamido" se refiere a $\text{-C(O)N(R}_{51}\text{)(R}_{57}\text{)}$, donde R_{51} y R_{57} son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo, un grupo arilo o un anillo arilheterocíclico, como se define aquí, o R_{51} y R_{57} cuando se toman juntos son un anillo heterocíclico, un grupo cicloalquílico, o un grupo cicloalquílico unido, como se define aquí.
- 35 "Alquilcarboxamido" se refiere a un grupo alquilo, según se define aquí, al cual se anexa un grupo carboxamido, como se define a continuación.
- "Ari carboxamido" se refiere a un grupo arilo, según se define aquí, al cual se anexa un grupo carboxamido, como se define a continuación.
- 40 "Urea" se refiere a $\text{-N(R}_{59}\text{)-C(O)N(R}_{51}\text{)(R}_{57}\text{)}$ donde R_{51} , R_{57} , y R_{59} son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo, un grupo arilo o un anillo arilheterocíclico, como se define aquí, o R_{51} y R_{57} tomados juntos son un anillo heterocíclico, un grupo cicloalquilo o un grupo cicloalquilo unido, como se define aquí.
- 45 "Fosforilo" se refiere a $\text{-P(R}_{70}\text{)(R}_{71}\text{)(R}_{72}\text{)}$, donde R_{70} es un par solo de electrones, tial o oxo, y R_{71} y R_{72} son cada uno independientemente una unión covalente, un hidrógeno, un alquilo bajo, un alquilóxido, un alquilamino, un hidróxido, un oxi o un arilo, como se define aquí.
- 50 "Acido fosfórico" se refiere a $\text{-P(O)(OR}_{51}\text{)OH}$ donde R_{51} es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo, un grupo arilo o un anillo arilheterocíclico, como se define aquí.
- "Acido fosfínico" se refiere a $\text{-P(O)(R}_{51}\text{)OH}$ donde R_{51} es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo, un grupo arilo o un anillo arilheterocíclico, como se define aquí.
- 55 "Sililo" se refiere a $\text{-Si(R}_{73}\text{)(R}_{74}\text{)(R}_{75}\text{)}$, donde R_{73} , R_{74} y R_{75} son cada uno independientemente una unión covalente, un alquilo bajo, un alquilóxido, un arilo o un arilalquilóxido, como se define aquí.
- "Acido orgánico" se refiere a los compuestos que tienen por lo menos un átomo de carbono y uno o más grupos funcionales capaces de liberar un protón a un grupo básico. El ácido orgánico preferentemente contiene un carboxilo, un ácido sulfónico o una fracción de ácido fosfórico. Ejemplarmente los ácidos orgánicos incluyen ácido acético, ácido benzoico, ácido cítrico, ácido camforsulfónico, ácido metanesulfónico, ácido taurocólico, ácido clordrónico, glifosato y ácido medrónico.
- 60 "Acido inorgánico" se refiere a un compuesto que no contiene por lo menos un átomo de carbono y es capaz de liberar un protón a un grupo básico. Ejemplarmente los ácidos orgánicos incluyen ácido hidrocórico, ácido sulfúrico, ácido nítrico y ácido fosfórico.
- 65

"Base orgánica" se refiere a un carbono que contiene un compuesto con uno o más grupos funcionales capaces de aceptar un protón de un grupo ácido. La base orgánica preferentemente contiene un grupo amino. Ejemplarmente las bases orgánicas incluyen trietilamina, benzildietilamina, dimetiletilamina, imidazola, piridina y piperidina.

Grupos "seleccionados independientemente" son grupos presentes en la misma estructura que necesitan y no todos representan la misma sustitución. Por ejemplo, cuando dos substitutos están representados en NOR_A y cada R_A se dice que está seleccionado independientemente de H, metilo, etilo, etc., esto signifique que donde una R_A es metilo, la otra R_A puede ser metilo pero también puede ser H o etilo (o cualquier otro sustituto indicado).

Algunos de los compuestos para usar en los métodos de este invento pueden contener uno o más centros quirales y por tanto pueden existir en forma enantiomérica o diastereomérica. El alcance de este invento pretende cubrir mezclas de isómeros cis y trans, mezclas de diastereómeros y mezclas racémicas de enantiómeros (isómeros ópticos). Es más, es posible usando técnicas conocidas para separar las distintas formas, y algunas materializaciones del invento pueden mostrar ejemplos purificados o enriquecidos de un enantiómero o diastereómero dado.

Una "composición farmacológica" se refiere a la mezcla de uno o más compuestos aquí descritos, o en su caso sales farmacéuticamente aceptadas, con otros componentes químicos, tales como los portadores farmacéuticamente aceptables y/o excipientes. El propósito de la composición farmacológica es facilitar la administración del compuesto al organismo.

La frase "farmacéuticamente aceptable" según se usa aquí significa que un material, composición o vehículo, como un relleno sólido o líquido, diluyente, excipiente, solvente o material encapsulante, catalogado como farmacéuticamente aceptable, involucrado en llevar o transportar el agente sujeto de un órgano o parte del cuerpo, a otro órgano o parte del cuerpo. Cada portador debe ser "aceptable" en el sentido de ser compatible con los otros ingredientes de la fórmula y no ser dañinos para el paciente. Algunos ejemplos de materiales que pueden ser farmacológicamente aceptables incluyen azúcares tales como la lactosa, glucosa o sucrosa, almidones como el almidón de maíz o almidón de papa; celulosa y sus derivados, como la celulosa de carboximetilo de sodio, celulosa etílica y acetato de celulosa; tragacanto en polvo; malta; gelatina; talco; excipientes tales como la manteca de cacao y las ceras supositorias; aceites, como el aceite de cacahuate, aceite de semilla de algodón, aceite de ajonjolí, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soya; glicoles como el glicol propileno, polioles, tales como la glicerina, sorbitol, manitol y glicol polietileno; ésters, como el oleato etílico y el laureato etílico; agar; agentes reguladores, como el hidróxido de magnesio y el hidróxido de aluminio; ácido algínico; agua libre de pirógeno; salina isotónica; solución de Ringer; alcohol etílico; soluciones de regulación de fosfatos; y otras sustancias no tóxicas compayibles empleadas en las formulaciones farmacéuticas. Un portador aceptable fisiológicamente no debe causar irritación significativa a un organismo y no anula la actividad biológica y las propiedades del compuesto administrado.

Un "solvente" es un complejo formado por la combinación de un solvente (por ejemplo, un inhibidor metaloproteasico) y un solvente (por ejemplo, agua). Vea J. Honig et al., *The Van Nostrand Chemist's Dictionary*, página. 650 (1953).

Los términos "isómero óptico" "isómero geométrico" (por ejemplo, un isómero cis y/o trans), "estereoisómero" y un "diastereómero" tienen los significados aceptados (consulte, por ejemplo, el *Diccionario Químico Condensado Hawley*, 11a edición).

DESCRIPCION DETALLADA DEL INVENTO

De conformidad con este invento, se ha encontrado que ciertas pequeñas moléculas ligadas son capaces de realizar uniones reversibles no covalentes con la proteína opsina e inhibir la unión de 11-cis-retineal, a un compartimento de unión de opsina retineal. Dicha interferencia con la unión retineal reduce la formación de productos del ciclo visual, tales como todos los trans-retineales, y por tanto inhibe la producción de compuestos tales como la lipofuscina y la A2E que resultan en la reducción del riesgo y la ocurrencia de la toxicidad que puede resultar de la acumulación de dichas sustancias. Dichos compuestos, actuando como chaperones farmacológicos, también son capaces de facilitar el doblamiento adecuado y el movimiento de opsinas mutantes asociadas con RP. De manera adicional, al inhibir la unión con el 11-cis-retineal y la formación de rodopsina, la estimulación excesiva y la activación resultante de rodopsina ocasionada por la exposición de la retina a la luz brillante especialmente la cirugía retineal reduce la muerte de fotocélulas.

Se ha reportado que ciertos retinoides sintéticos (compuestos estructuralmente relacionados al retinol (alcohol de vitamina A)) se unen a la opsina. En la materialización de este invento, se ha encontrado que las pequeñas moléculas no-retinoideas (compuestos que tienen un peso molecular menor a cerca de 1000 daltones, menos de 800, menos de 600, menos de 500, menos de 400 o menos de alrededor de 300 daltones), se unen a la opsina.

El invento presenta composiciones y métodos útiles para reducir la formación de productos del ciclo visual y toxicidad asociada con la acumulación de dichos productos *in vivo*, reduciendo la posibilidad de eventos apopticos asociados con la activación excesiva de rodopsina, así como la prevención de muerte de células bastón debido a

procesos aberrantes y al tráfico de proteínas opsinas mutantes asociadas con RP.

5 Pueden ocurrir errores de localización de las proteínas de pigmentación visual de las células foto receptoras (opsinas) en varias enfermedades oculares, y también con el envejecimiento normal. En ambos casos la acumulación de opsinas mal localizadas lleva a declinar en la viabilidad de las células foto receptoras. Con el tiempo la acumulación de estas opsinas mal ubicadas lleva a la muerte de células de baston y del cono, degeneración retineana y pérdida de visión.

10 Los componentes deste invento pueden utilizarse en un método para corregir la opsina mal ubicada dentro de la célula foto receptora al poner en contacto a una proteína opsina mal ubicada con un agente vinculante de opsina que une de manera reversible y/o novalente la mencionada proteína opsina mal ubicada, y promueve el proceso intracelular adecuado y el transporte de dicha proteína opsina. Dicho agente de unión de opsina se conoce como "Chaperón productivo".

15 Esta corrección de la mala ubicación alivia la presión de la célula foto receptora, previniendo el declive de viabilidad y la muerte de células foto receptoras en varias enfermedades de pérdida de visión, y en disminución relacionada con el envejecimiento normal con luz media y en la visión media periférica, en la visión de medio-como central y pérdida de visión nocturna.

20 En otro aspecto del método el agente de unión de la opsina promueve la degradación de la proteína opsina mal ubicada. Este tipo de agente de unión de opsina se conoce como "Contra productivo", "Naufragio" o "Chaperón destructivo".

25 El mejorar la degradación de la opsina mal ubicada por dicho agente reduce la cantidad de proteína mal ubicada, y por tanto alivia la presión de la célula foto receptora, previniendo el declive de viabilidad y la muerte de células foto receptoras en varias enfermedades de pérdida de visión, así como en disminuciones normales relacionadas con el envejecimiento en visión de poca luz o visión periférica de medio bastón, visión de medio-cono central y pérdida de visión nocturna.

30 En varias materializaciones, la condición oftálmica es una o varias de las formas de degeneración macular húmeda o seca, retinitis pigmentosa una distrofia retinal o macular, la enfermedad de Stargardt, la distrofia de Sorsby, drusas autosómicas dominantes, distrofia de Best, mutación periférica asociada con distrofia macular, forma dominante de la enfermedad de Stargardt, distrofia macular de Carolina del Norte, toxicidad ligera, retinitis pigmentosa, pérdida de visión normal relacionada con el envejecimiento y pérdida de visión nocturna normal relacionada con el envejecimiento.

35 La opsina, el GPCR (receptor unido a proteína G) responsable de la visión, normalmente se regenera con 11-cis-retinal para formar rodopsina, el pigmento visual. El pigmento se genera por la formación de una base protonada Schiff entre el grupo aldehído de 11-cis-retinal y el grupo s-amino de L-lisina en opsina (Matsumoto y Yoshizawa, Nature 1975 diciembre 11;258(5535):523-6).

40 Por tanto, este invento proporciona las composiciones y métodos de uso de los compuestos de moléculas pequeñas que unen la forma natural y las opsinas mutantes, y compiten, o en su caso previenen, que el 11-cis-retinal se combine con la opsina para formar rodopsina y por tanto inhibir la formación de 11-cis-retinal y otros productos de ciclo visual.

45 La unión a este sitio se puede predecir con la eficiencia con que llegará el ligando según su capacidad para mover y/o reemplazar el agua en los diferentes sitios de hidratación en el compartimento de unión de 11-cis retinal como se define por la tecnología del mapa de aguas. Las áreas de hidratación identificadas con "R" (La figura 1 muestra las áreas de hidratación como círculos o esferas) que están ocupadas por aguas que se predice tendrán uniones de hidrógeno con una proteína. Por tanto, los ligados que desplazan estas aguas de manera ideal dejarán de funcionar adecuadamente cuando las uniones de ligados se dirijan a reemplazar aquellos enlaces de hidrógeno que se han roto el proceso del compuesto que ocupa el compartimento de unión.

50 De conformidad con este invento, la potencia de unión del ligando se mejora por medio de los compuestos que de manera eficiente desplazan aguas altamente inestables desde el compartimento de unión de opsina. La ocupación del compartimento por un chaperón farmacológico crea interacciones entre los ligados y la proteína que incluyen el doblamiento adecuado y/o la estabilización de la conformación natural de 3-dimensiones de la proteína que lleva a que sea correctamente procesado y desplazado a su ubicación correcta en la membrana de la célula.

55 Alternativamente, las áreas de hidratación etiquetadas con una "D" (Figura 1) ubican aguas que se encuentran en ambientes hidrofóbicos y por tanto son óptimos para la unión de compuestos para desplazar todas estas aguas con sustituyentes no polares que complementan el ambiente hidrofóbico de la proteína. Así, al desplazar estas aguas en ambientes hidrofóbicos mientras se reemplazan las uniones de hidrógeno de agua en áreas de hidratación ocasionan que haya interacciones con las uniones de hidrógeno y las proteínas con funcionalidad en los ligados que pueden actuar como mimetizadores de agua cuando estas son desplazadas lo que lleva a una mayor potencia y eficacia. Alternativamente, desplazar las aguas en las áreas de hidratación marcadas con una "D" en la Figura 1, y

dejar aquellas aguas que se encuentran en los sitios de hidratación marcados con una "R": (se muestra en la Figura 1) sin alterar de manera que su ambiente con la unión de ligados no afecte adversamente la estabilidad intrínseca de estas aguas en el compartimento en ausencia de la ocupación del ligando, y lleve a un compuesto potente y efectivo. Las áreas de hidratación son ubicaciones predichas de agua en ausencia de los ligados de acuerdo al mapa de hidratación. Unirse a un ligando del invento puede llevar a uno de cuatro posibles mecanismos: (i) desplazar un agua ocupando un sitio de hidratación, (ii) reemplazar una unión de hidrógeno entre la proteína y un agua en el área de hidratación por una funcionalidad del ligando, (iii) unión de un ligando y dejar el agua intacta en el área de hidratación, y (iv) formar una red extendida de unión de hidrógeno con el agua en un área de hidratación mientras no se le desplace.

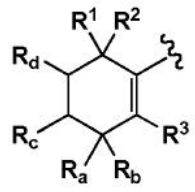
En una materialización, esta descripción proporciona uniones de ligados de opsina de Formula (I) y por tanto sales aceptables farmacéuticamente:

A-B-Q-V
Donde

Fórmula I

A és:

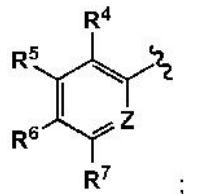
1)



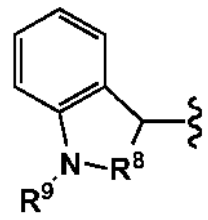
2)



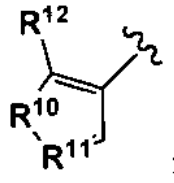
3)



4)

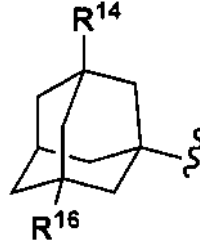


5)



5

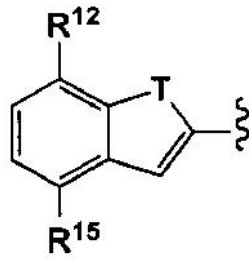
6)



10

15

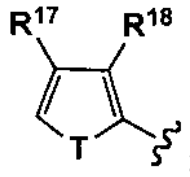
7)



20

25

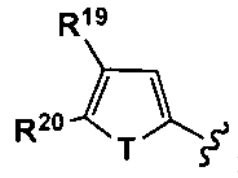
8)



30

35

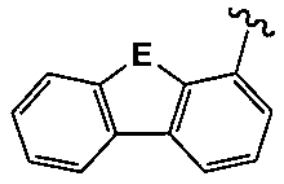
9)



40

45

10)



50

55

11)

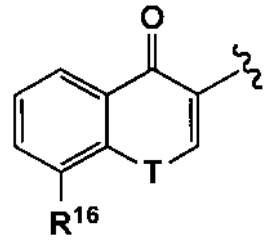


60

12)

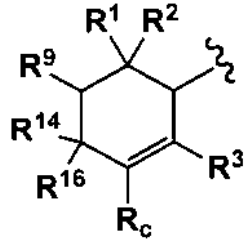
65

13)



5

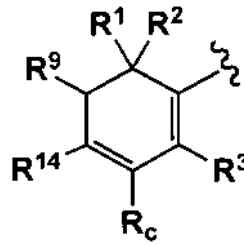
14)



10

15

O
15)



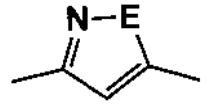
25

B es:

- 1)-(CH₂)_n-;
- 2)-CH=CH-;
- 3)-CH₂-N(R²²)-;
- 4)-CH₂-O-
- 5)-C(O)-CH₂-C(O)-
- 6)

30

35



40

o
7)-C(O)NR²²;

donde n = 0, 1 o 2 y

45

E es:

- 1)-N(R²²)-; o
- 2)oxígeno;

50

Q es:

- 1)-C(O)-;
- 2)-(CH₂)_a-;
- 3)-S(O₂)-; o
- 4)-CH₂-C(O)- donde a es 1 o 2;

55

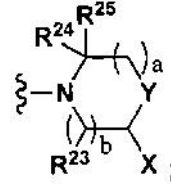
V es:

- 1)NR²¹R²²;

60

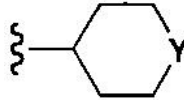
65

2)



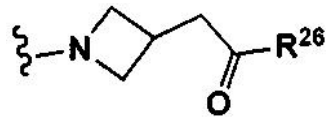
5

3)



10

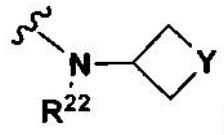
4)



15

20

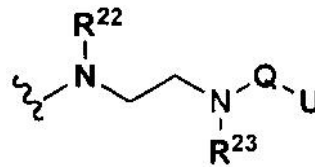
5)



25

30

6)



35

40

45

donde b es 1 o 2 y a es 1 o 2;

Y es:

50

- 1) NR²²;
- 2) N-Q-U;
- 3) CR²²R²³;
- 4) oxígeno;
- 5) S(O)_n;
- 55 6) N-C(S)-NR²²R²³;
- 7) N-(C=N-CN)-NR²²R²³;
- 8) N-(C=N-SO₂CH₃)-NR²²R²³;
- 9) C=NOR²²;
- 60 10) C=N-NR²²R²³; o
- 11) C-Q-U;

y n es 0, 1 o 2;

65

U es:

- 5 1)NR²²R²³;
 2)alquilo bajo;
 3)haloalquilo;
 4)alquilóxido;
 5)OR²²; o
 6)hidrógeno;

X es:

- 10 1)hidrógeno
 2)alquilo; o
 3)-C=CR⁹;

R¹ y R² son independientemente:

- 15 1)-CH₃; o
 2)-CH₂CH₃;

R³ es:

- 20 1)hidrógeno;
 2)-CH₃; o
 3)-CH₂CH₃;

25 R_a, and R_b, son cada uno independientemente:

- 1)hidrógeno;
 2)deutero; o
 3)-CH₃

30 R_c, and R_d, son cada uno independientemente:

- 35 1)hidrógeno;
 2)alquilóxido;
 3)alquilo bajo; o
 4)alqueno;

R⁴ es:

- 40 1)-CH₃;
 2)-CF₃;
 3)-C₂H₅; o
 4)-C₃H₅;

R⁵, R⁶ y R⁷ son cada uno independientemente:

- 45 1)hidrógeno;
 2)alquilo bajo;
 3)halógeno;
 4)dialquilamina;
 5)nitro; o
 6)dialquilamina;

Z es:

- 55 1)CR³;
 2)CH; o
 3)nitrógeno;

R⁸ es:

- 60 1)-CH₂-; o
 2)-C(O)-;

R⁹, R¹⁴ y R¹⁶ son cada uno independientemente:

- 65 1)hidrógeno; o

2)-CH₃;

R¹⁰ es:

- 5 1)N-R¹³;
2)sulfuro; o
3)oxígeno;

R¹¹ es:

- 10 1)=N-; o
2)=C(CH₃)-;

R¹² es:

- 15 1)alquilo bajo;
2)alquilóxido; o
3)haloalquilo;

R¹³ es:

- 20 1)fenilo;
2)alquilo bajo; o
3)haloalquilo;

R¹⁵ es:

- 25 1)hidrógeno; o
2)-C(O)CH₃;

R¹⁷ y R¹⁸ juntos son:

- 30 1)-(CH₂)₄-; o
2)-CH=CH-CH=CH-

R¹⁹ y R²⁰ juntos son:

- 35 1)-CH₂-C(CH₃)₂-CH₂-C(O)-;
2)-CH=CH-CH=CH-;

R²¹ es:

- 40 1)hidrógeno;
2)-C(O)CH₃;
45 3)-CH₃;
4)-CH₂CH₃;

R²² y R²³ son cada uno independientemente:

- 50 1)hidrógeno; o
2)alquilo bajo;

R²⁴ y R²⁵ son cada uno independientemente:

- 55 1)hidrógeno; o
2)-CH₃;

R²⁶ es:

- 60 1)NR²²R²³: o
2)alquilóxido;

Y donde R¹ y R² tomando juntos o R_a y R_b juntos con el carbono al cual están unidos en forma de ciclopropilo;

- 65 R²⁴ y R²⁵ tomando juntos con los dos carbonos al cual están unidos y pueden formar ciclopropilo:

R²⁴ y R²⁵ tomados juntos pueden formar oxo;

Y donde T es:

- 5 1)oxígeno;
2)-N(R¹⁶)-; o
3)sulfuro;

E es:

- 10 1)oxígeno;
2)-N(R¹⁶)-;
3)sulfuro;
4)-C(O)-

En sus materializaciones más amplias, R¹, R² y R³ son cada uno independientemente alquilos bajos

En materializaciones preferentes, el compuesto tiene la estructura de la Fórmula I donde V es:



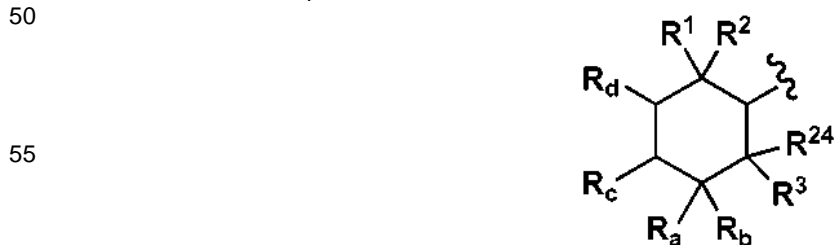
30 y donde a y b son cada uno independientemente 1 o 2, mejor donde por lo menos uno a o b es 1, mejor aún donde tanto a como b son 1, X es hidrógeno, R²³, R²⁴ y R²⁵ son hidrógeno, Y es C-C(O)NR²²R²³ o N-C(O)NR²²R²³ y R²² y R²³ son mabos hidrógeno.

En el invento, el compuesto tiene la estructura de la Fórmula I donde A es:



45 En las materializaciones preferentes por tanto, uno o más de R¹ y R² es metilo, con más preferencia ambas son metilo, y R³ es un hidrógeno o un grupo metilo. En otras materializaciones específicas, R_a y R_b son independientemente hidrógeno, deuterio o metilo, preferiblemente hidrógeno o metilo, R_c y R_d son preferiblemente hidrógeno o alquilo bajo, más preferentemente hidrógeno o metilo

En el invento, el compuesto tiene la estructura de la Fórmula I donde A es:



60 Por tanto en las materializaciones preferentes, R¹, R² y R³, son cada uno metilo, y R²⁴ es un metilo o hidrógeno,preferentemente un hidrógeno.

En otras materializaciones específicas, R_a y R_b son independientemente hidrógeno, deuterio o metilo, preferiblemente hidrógeno o metilo, R_c y R_d son preferiblemente hidrógeno alquilo bajo, alquilóxido o alquilóxidometilo, más preferentemente hidrógeno.

65

En el invento, el compuesto tiene la Fórmula I donde B es -CH=CH-, -CH₂-CH₂- o -CH₂-N(R²²)-, preferentemente -CH=CH- o -CH₂-CH₂-, y más preferentemente -CH=CH-.

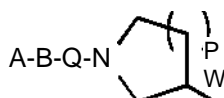
En el invento, el compuesto tiene la Fórmula I donde Q es -C(O)- o -CH₂-, más preferentemente -C(O)-.

En otro ejemplo preferente, el compuesto tiene Fórmula I donde X es hidrógeno, alquilo bajo o -C=CR⁹, más preferentemente hidrógeno o -C=CR⁹ donde R⁹ es hidrógeno o metilo.

En otro ejemplo preferente, el compuesto tiene la Fórmula I donde Y es oxígeno o N-C(O)-NR²²R²³, más preferentemente N-C(O)-NR²²R²³, más preferentemente N-C(O)-NR²²R²³ donde R²² y R²³ son hidrógeno.

En otro ejemplo preferente, el compuesto tiene la Fórmula I donde R²⁴ y R²⁵ son cada uno hidrógeno.

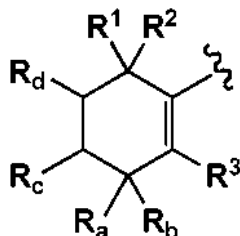
En otra materialización, esta descripción también proporciona uniones de ligados de opsina de Formula (I) y por tanto sales aceptables farmacéuticamente:



Fórmula II
donde W es:

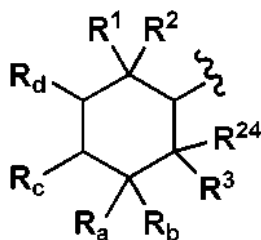
- OR²²;
- NR²²R²³;
- N(R²²)-C(O)-NR²²R²³;
- O-C(O)-NR²²R²³;
- N(R²²)-C(S)-NR²²R²³;
- O-C(S)-NR²²R²³;
- S-C(O)-NR²²R²³;
- N(R²²)-(C=N-CN)-NR²²R²³;
- N(R²²)-(C=N-SO₂Me)-NR²²R²³;
- C(O)N(R⁹)N(R¹⁴)(R¹⁶);

En el invento, el compuesto tiene la estructura de la Fórmula I donde A es:



En materializaciones preferentes por tanto, uno o más de R¹ y R² es un metilo o grupo etilo, preferiblemente un grupo metilo, y R³ es un hidrógeno o grupo metilo. En otras materializaciones específicas, R_a y R_b son independientemente hidrógeno, deuterio o metilo, preferiblemente hidrógeno o metilo, R_c y R_d son preferiblemente hidrógeno alquilo bajo, alquilóxido o alquilóxidometilo, más preferentemente hidrógeno.

En el invento, el compuesto tiene la estructura de la Fórmula II donde A es:



En materializaciones preferentes por tanto, R¹, R² y R³ es un etilo o grupo metilo, más preferentemente un grupo metilo y R²⁴ es un metilo o hidrógeno, preferentemente un hidrógeno. En otras materializaciones específicas, R_a y R_b son independientemente hidrógeno, deuterio o metilo, preferiblemente hidrógeno o metilo, R_c y R_d son preferiblemente hidrógeno alquilo bajo, alquilóxido o alquilóxidometilo, más preferentemente hidrógeno.

En el invento, el compuesto tiene la Fórmula II donde B es -CH=CH-, -CH₂-CH₂- o -CH₂-N(R²²)-, preferentemente -CH=CH o -CH₂-CH₂-, y más preferentemente -CH=CH-.

En otro ejemplo preferente, el compuesto tiene la Fórmula II donde Q es -C(O)- o -CH₂-, más preferentemente -C(O)-.

En otro ejemplo preferente, el compuesto tiene la Fórmula II donde p es 0 o 1, más preferentemente 1.

En otro ejemplo preferente, el compuesto tiene la Fórmula II donde W es -O-C(O)-NR²²R²³ o -N(R⁹)-C(O)-NR²²R²³, más preferentemente -N(R⁹)-C(O)-NR²²R²³, más preferentemente -N(R⁹)-C(O)-NR²²R²³ donde cada R⁹, R²² y R²³ es hidrógeno.

En materializaciones específicas los compuestos de unión opina de la Fórmula I o Fórmula II son (en donde cada número de compuesto corresponde al número del ejemplo donde está preparado). Los compuestos marcados con * son sólo para referencia:

(E)-3-(2,6,6-Trimetilciclohex-1-enilo)acrilamida (Compuesto 2 b)*;
 (E)-W-Metilo-3-(2,6,6-trimetilciclohex-1-enilo)acrilamida (Compuesto 3)*;
 (E)-W,W-Dimetilo-3-(2,6,6-trimetilciclohex-1-enilo)acrilamida (Compuesto 4)*;
 (E)-1-(Piperidina-1-yl)-3-(2,6,6-trimetilciclohex-1-enilo)prop-2-en-1-uno (Compuesto 5);
 (E)-1-Morfolino-3-(2,6,6-trimetilciclohex-1-enilo)prop-2-en-1-uno (Compuesto 6);
 (E)-ferf-Butilo 4-(3-(2,6,6-trimetilciclohex-1-enilo)acrilo)-1,4-diazepan-1 carboxilato (Compuesto 7a);
 (E)-1-(1,4-Diazepan-1-yl)-3-(2,6,6-trimetilciclohex-1-enilo)prop-2-en-1-uno (Compuesto 7b);
 (E)-1-(4-Metilo-1,4-diazepan-1-ilo)-3-(2,6,6-trimetilciclohex-1-enilo)prop-2-en-1-uno (Compuesto 7c); (E)-1-(4-Etilo-1,4-diazepan-1-ilo)-3-(2,6,6-trimetilciclohex-1-enilo) prop-2-en-1-uno (Compuesto 8);
 (E)-1-(4-propilo-1,4-diazepan-1-ilo)-3-(2,6,6-trimetilciclohex-1-enilo) prop-2-en-1-uno (Compuesto 9);
 (E)-1-(4-Acetilo-1,4-diazepan-1-ilo)-3-(2,6,6-trimetilciclohex-1-enilo) prop-2-en-1-uno (Compuesto 10);
 (E)-1-(4-Propionilo-1,4-diazepan-1-ilo)-3-(2,6,6-trimetilciclohex-1-enilo)prop-2-en-1-uno (Compuesto 11);
 (E)-1-(4-(2,2,2-Trifluoroacetil)-1,4-diazepan-1-ilo)-3-(2,6,6-trimetilciclohex-1-enilo)prop-2-en-1-uno (Compuesto 12);
 (E)-4-(3-(2,6,6-Trimetilciclohex-1-enilo)acriloil)-1,4-diazepan-1-carboxamida (Compuesto 13);
 (E)-W-Metilo-4-(3-(2,6,6-trimetilciclohex-1-enilo)acrilo)-1,4-diazepan-1-carboxamida (Compuesto 14);
 (E)-W-Etilo-4-(3-(2,6,6-trimetilciclohex-1-enilo)acrilo)-1,4-diazepan-1-carboxamida (Compuesto 15);
 (E)-W-Propilo-4-(3-(2,6,6-trimetilciclohex-1-enilo)acrilo)-1,4-diazepan-1-carboxamida (Compuesto 16);
 (E)-W-Isopropilo-4-(3-(2,6,6-trimetilciclohex-1-enilo)acrilo)-1,4-diazepan-1-carboxamida (Compuesto 17);
 (E)-Metilo-4-(3-(2,6,6-trimetilciclohex-1-enilo)acrilo)-1,4-diazepan-1-carboxilato (Compuesto 18);
 (E)-Etilo-4-(3-(2,6,6-trimetilciclohex-1-enilo)acrilo)-1,4-diazepan-1-carboxilato (Compuesto 19);
 (E)-1-(4-(Metilsulfonilo)-1,4-diazepan-1-ilo)-3-(2,6,6-trimetilciclohex-1-enilo)prop-2-en-1-uno (Compuesto 20)*; (E)-1-(4-(Etilsulfonilo)-1,4-diazepan-1-ilo)-3-(2,6,6-trimetilciclohex-1-enilo)prop-2-en-1-uno (Compuesto 21)*;
 (E)-1-(4-(Trifluorometilsulfonilo)-1,4-diazepan-1-ilo)-3-(2,6,6-trimetilciclohex-1-enilo)prop-2-en-1-uno (Compuesto 22)*;
 (E)-W-Metilo-4-(3-(2,6,6-trimetilciclohex-1-enilo)acrilo)-1,4-diazepan-1-carboxamida (Compuesto 23);
 (E)-W-Etilo-4-(3-(2,6,6-trimetilciclohex-1-enilo)acrilo)-1,4-diazepan-1-carboxamida (Compuesto 24);
 (E)-W-Propilo-4-(3-(2,6,6-trimetilciclohex-1-enilo)acrilo)-1,4-diazepan-1-carboxamida (Compuesto 25);
 (E)-W-Isopropilo-4-(3-(2,6,6-trimetilciclohex-1-enilo)acrilo)-1,4-diazepan-1-carboxamida (Compuesto 26);
 (E)-Metilo-4-(3-(2,6,6-trimetilciclohex-1-enilo)acrilo)-1,4-diazepan-1-carboxilato (Compuesto 27);
 (E)-ferf-Butilo 4-(3-(2,6,6-trimetilciclohex-1-enilo)acrilo) piperazina-1-carboxilato (Compuesto 28a);
 (E)-1-(Piperazina-1-ilo)-3-(2,6,6-trimetilciclohex-1-enilo)prop-2-en-1-uno (Compuesto 28b);
 (E)-1-(4-Etilpiperazina-1-ilo)-3-(2,6,6-trimetilciclohex-1-enilo)prop-2-en-1-uno (Compuesto 28c);
 (E)-1-(4-Propilpiperazina-1-ilo)-3-(2,6,6-trimetilciclohex-1-enilo)prop-2-en-1-uno (Compuesto 29);
 (E)-1-(4-Acetilpiperazina-1-ilo)-3-(2,6,6-trimetilciclohex-1-enilo)prop-2-en-1-uno (Compuesto 30);
 (E)-1-(4-Propionilpiperazina-1-ilo)-3-(2,6,6-trimetilciclohex-1-enilo) prop-2-en-1-uno (Compuesto 31);
 (E)-1-(4-(2,2,2-Trifluoroacetil) piperazina-1-ilo)-3-(2,6,6-trimetilciclohex-1-enilo)prop-2-en-1-uno (Compuesto 32);
 (E)-4-(3-(2,6,6-Trimetilciclohex-1-enilo)acrilo)piperazina-1-carboxamida (Compuesto 33);
 (E)-W-Metilo-4-(3-(2,6,6-trimetilciclohex-1-enilo)acrilo)piperazina-1-carboxamida (Compuesto 34);
 (E)-W-Etilo-4-(3-(2,6,6-trimetilciclohex-1-enilo)acrilo)piperazina-1-carboxamida (Compuesto 35);
 (E)-W-Propilo-4-(3-(2,6,6-trimetilciclohex-1-enilo)acrilo)piperazina-1-carboxamida (Compuesto 36);
 (E)-W-Isopropilo-4-(3-(2,6,6-trimetilciclohex-1-enilo)acrilo)piperazina-1-carboxamida (Compuesto 37);
 (E)-Metilo 4-(3-(2,6,6-trimetilciclohex-1-enilo)acrilo) piperazina-1-carboxilato (Compuesto 38);
 (E)-Etilo 4-(3-(2,6,6-trimetilciclohex-1-enilo)acrilo) piperazina-1-carboxilato (Compuesto 39);
 (E)-1-(4-(Metilsulfonilo)piperazina-1-ilo)-3-(2,6,6-trimetilciclohex-1-enilo)prop-2-en-1-uno (Compuesto 40)*;
 (E)-1-(4-(Etilsulfonilo)piperazina-1-ilo)-3-(2,6,6-trimetilciclohex-1-enilo)prop-2-en-1-uno (Compuesto 41)*;

- (E)-1-(4-(Trifluorometilsulfonyl)piperazina-1-ilo)-3-(2,6,6-trimetilciclohex-1-enilo)prop-2-en-1-uno (Compuesto 42)*;
(E)-W-Metilo-4-(3-(2,6,6-trimetilciclohex-1-enilo)acrilo)piperazina-1-carbotiamida (Compuesto 43);
(E)-W-Etilo-4-(3-(2,6,6-trimetilciclohex-1-enilo)acrilo)piperazina-1-carbotiamida (Compuesto 44);
(E)-W-Propilo-4-(3-(2,6,6-trimetilciclohex-1-enilo)acrilo)piperazina-1-carbotiamida (Compuesto 45);
5 (E)-W-Isopropilo-4-(3-(2,6,6-trimetilciclohex-1-enilo)acrilo)piperazina-1-carbotiamida (Compuesto 46);
(S,E)-1-(3-Hidroxipirrolidina-1-ilo)-3-(2,6,6-trimetilciclohex-1-enilo) prop-2-en-1-uno (Compuesto 47);
(S,E)-1-(3-(2,6,6-Trimetilciclohex-1-enilo)acrilo)pirrolidina-3-ilo carbamato (Compuesto 48);
(E)-ferf-Butilo-(3-(2,6,6-trimetilciclohex-1-enilo)acrilo) pirrolidina-3-yl carbamato (Compuesto 49a);
(E)-1-(3-Aminopirrolidina-1-ilo)-3-(2,6,6-trimetilciclohex-1-enilo)prop-2-en-1-uno (Compuesto 49b);
10 (E)-1-(1-(3-(2,6,6-Trimetilciclohex-1-enilo)acrilo) pirrolidina-3-ilo) urea (Compuesto 50); 1-(Piperazina-1-ilo)-3-(2,6,6-trimetilciclohex-1-enilo)propano-1-uno (Compuesto 51a);
(3-(2,6,6-Trimetilciclohex-1-enilo)propanol)piperazina-1-carboxamida (Compuesto 51 b);
(S,E)-2-Metilo-4-(3-(2,6,6-trimetilciclohex-1-enilo)acrilo)piperazina-1-carboxamida (Compuesto 52);
(R,E)-2-Metilo-4-(3-(2,6,6-trimetilciclohex-1-enilo)acrilo)piperazina-1-carboxamida (Compuesto 53);
15 (E)-W2-Metilo-4-(3-(2,6,6-trimetilciclohex-1-en-1-ilo)acrilo)piperazina-1,2-dicarboxamida (Compuesto 54)*;
W1-((2,6,6-Trimetilciclohex-1-en-1-ilo)metilo)piperazina-1,4-dicarboxamida (Compuesto 55);
W1-Metilo-W1-((2,6,6-trimetilciclohex-1-en-1-ilo)metilo)piperazina-1,4-dicarboxamida (Compuesto 56);
(R,E)-1-(3-Hidroxipirrolidina-1-ilo)-3-(2,6,6-trimetilciclohex-1-en-1-ilo)prop-2-en-1-uno (Compuesto 57a);
(R,E)-1-(3-(2,6,6-Trimetilciclohex-1-en-1-ilo)acrilo) pirrolidina-3-ilo carbamato (Compuesto 57b);
20 (S,E)-1-(3-Aminopirrolidina-1-ilo)-3-(2,6,6-trimetilciclohex-1-en-1-ilo)prop-2-en-1-uno (Compuesto 58b);
(S,E)-1-(1-(3-(2,6,6-Trimetilciclohex-1-en-1-ilo)acrilo)pirrolidina-3-ilo)urea (Compuesto 58c);
(R,E)-1-(3-Aminopirrolidina-1-ilo)-3-(2,6,6-trimetilciclohex-1-en-1-ilo)prop-2-en-1-uno (Compuesto 59b);
(R,E)-1-(1-(3-(2,6,6-Trimetilciclohex-1-en-1-ilo)acrilo) pirrolidina-3-ilo)urea (Compuesto 59c);
(E)-4-(3-(2,6,6-Trimetil-3-oxociclohex-1-en-1-ilo)acrilo)piperazina-1-carboxamida (Compuesto 60)*;
25 (E)-4-(3-(3,3-Difluoro-2,6,6-trimetilciclohex-1-en-1-ilo)acrilo)piperazina-1-carboxamida (Compuesto 62)*;
(E)-4-(3-(3,3-Dideutero-2,6,6-trimetilciclohex-1-en-1-ilo)acrilo) piperazina-1-carboxamida (Compuesto 63);
(E)-1-(1,1-Dioxidotiormorfolino)-3-(2,6,6-trimetilciclohex-1-ilo)prop-2-en-1-uno (Compuesto 68);
(E)-1-Tiormorfolino-3-(2,6,6-trimetilciclohex-1-en-1-ilo)prop-2-en-1-uno (Compuesto 69);
(E)-1-(4,4-Difluoropiperidina-1-ilo)-3-(2,6,6-trimetilciclohex-1-en-1-ilo)prop-2-en-1-uno (Compuesto 70)*;
30 (±)-4-((E)-3-((1,6-anf)-2,2,6-trimetilciclohexilo) acrilol)piperazina-1-carboxamida (Compuesto 71);
(-)-4-((E)-3-((1R, 6R)-2,2,6-trimetilciclohexil)acrilo) piperazina-1-carboxamida (Compuesto 72);
(+)-4-((E)-3-((1S,6S)-2,2,6-trimetilciclohexil)acrilo) piperazina-1-carboxamida (Compuesto 73);
(E)-1-Morfolino-3-((1R,6R)-2,2,6-trimetilciclohexil)prop-2-en-1-uno (Compuesto 74);
(E)-1-Tiormorfolino-3-((1R,6R)-2,2,6-trimetilciclohexilo) prop-2-en-1-uno (Compuesto 75);
35 (E)-4-(3-(2,5,6,6-tetrametilciclohex-2-en-1-ilo)acrilo) piperazina-1-carboxamida (Compuesto 76)*;
4-((E)-3-((1R,6S)-2,2,6-trimetilciclohexil)acrilo)piperazina-1-carboxamida y 4-((E)-3-((1S,6R)-2,2,6-trimetilciclohexil)acrilo)piperazina-1-carboxamida (Compuesto 77);
(E)-4-(3-(2,6,6-trimetilciclohex-2-en-1-ilo)acrilo)piperazina-1-carboxamida (Compuesto 78)*;
4-(3-((1R,6S)-2,2,6-trimetilciclohexilo)propanol)piperazina-1-carboxamida (Compuesto 80);
40 4-(3-((1S,6R)-2,2,6-trimetilciclohexilo)propanol)piperazina-1-carboxamida (Compuesto 81);
(E)-1-Morfolino-3-((1S,6S)-2,2,6-trimetilciclohexilo)prop-2-en-1-uno (Compuesto 83);
(E)-4-(3-(2,6,6-Trimetilciclohex-1-en-1-ilo)acrilo)piperazina-2-uno (Compuesto 84)*;
(E)-4-(3-(2,6,6-Trimetilciclohex-1-en-1-ilo)acrilo)piperazina-1-carbaldehido (Compuesto 88);
(E)-1-(4-(2-hidroxietilo)piperazina-1-ilo)-3-(2,6,6-trimetilciclohex-1-en-1-ilo)prop-2-en-1-uno (Compuesto 89)*;
45 (±)-3,5-c/s-Dimetilo-4-((E)-3-(2,6,6-trimetilciclohex-1-en-1-ilo)acrilo) piperazina-1-carboxamida (Compuesto 90);
(E)-4-(3-(2,2,6-trimetilbicyclo[4.1.0]heptano-1-yl)acrilo) piperazina-1-carboxamida (Compuesto 91)*; (±)-(E)-4-
(3-(4-Metoxi-2,6,6-trimetilciclohex-1-en-1-ilo) acrilol) piperazina-1-carboxamida (Compuesto 93);
(-)-((1R,6S)-2,2,6-trimetilciclohexilo)metilo 4-carbamolpiperazina-1-carboxilato (Compuesto 94)*;
(-)-W1-Metilo-W1-(((1R,6S)-2,2,6-trimetilciclohexilo)metilo) piperazina-1,4-dicarboxamida (Compuesto 95);
50 W1-(((1R,6S)-2,2,6-trimetilciclohexilo)metilo)piperazina-1,4-dicarboxamida (Compuesto 96);
4-(((1R,6S)-2,2,6-trimetilciclohexanecarboxamido)metilo)piperidina-1-carboxamida (Compuesto 97)*;
(E)-2-(1-(3-(2,6,6-trimetilciclohex-1-en-1-ilo)acrilo)azetidina-3-ilo) acetamida (Compuesto 98);
(E)-3-(3-(2,6,6-Trimetilciclohex-1-en-1-ilo)acrilo) azetidina-1-carboxamida (Compuesto 99);
(E)-3-(2,6,6-Trimetilciclohex-1-en-1-ilo)-N-(2-ureidoetil)acrilamida (Compuesto 100);
55 (E)-W-Metilo-W-(2-(1-metilureido)etilo)-3-(2,6,6-trimetilciclohex-1-en-1-ilo) acrilamida (Compuesto 101);
(E)-4-(3-(2,2,6,6-Tetrametilciclohexilo)acrilo)piperazina-1-carboxamida (Compuesto 102);
(E)-1-Morfolino-3-(2,2,6,6-tetrametilciclohexilo)prop-2-en-1-uno (Compuesto 103);
W-((2,6,6-Trimetilciclohex-1-en-1-ilo)metilo)morfolino-4-carboxamida (Compuesto 104);
(E)-4-(3-(2,6,6-Trimetilciclohex-1-en-1-ilo)acrilo) piperazina-1-carbotioamida (Compuesto 105);
60 (E)-2-Etinilo-4-(3-(2,6,6-trimetilciclohex-1-en-1-ilo)acrilo)piperazina-1-carboxamida (Compuesto 106);
(E)-1-Morfolino-3-(3,3,6,6-tetrametilciclohex-1-enilo)prop-2-en-1-uno (Compuesto 107);
(E)-4-(3-(3,3,6,6-Tetrametilciclohex-1-enilo)acrilo) piperazina-1-carboxamida (Compuesto 108);
(E)-4-(3-(3,6,6-Trimetilciclohex-1-enilo)acrilo)piperazina-1-carboxamida (Compuesto 109); y
(E)-1-Morfolino-3-(3,6,6-trimetilciclohex-1-enilo)prop-2-en-1-uno (Compuesto 110); incluyendo todas las sales
65 aceptadas farmacéuticamente, hidratos o sulfatos inclusive.

Todos los nombres de los compuestos fueron derivados usando ChemBioDraw 11.0.1

5 Ejemplos preferidos especialmente de los compuestos del invento, y los métodos usados con los mencionados compuestos, incluyen compuestos de la Tabla 1, y también on seleccionados de uno o más grupos que incluyen compuestos 6, 13, 14, 22, 33, 34, 37, 44, 45, 50, 51 a, 51 b, 52, 53, 55, 57, 60b, 63, 69, 71, 72, 73, 80, 84, 105, 106, 107, 108,109 y 110 incluyendo todas las sales aceptadas farmacéuticamente, sulfatos e hidratos inclusive.

10 También se proporcionan los ligados metabolitos de unión de opsinas de los compuestos unidos a opsina. Estos metabolitos, incluyendo pero no limitado a, productos de degradación, productos de hidrólisis, aductos gluconoridos y similares, o los compuestos de unión de opsina y así mismo las sales aceptadas farmacéuticamente, de los compuestos opsina.

15 También se proporcionan procesos para hacer compuestos nuevos del invento y a los intermediarios útiles para dichos procesos. Las reacciones se realizan en solventes adecuados a los reactivos y los materiales usados son adecuados para las transformaciones que se realizarán. Se entiende por especializado el arte de la síntesis orgánica que la funcionalidad presente en la molécula deberá ser consistente con la transformación química propuesta. Esto, en ocasiones, requerirá juicio del proceso para ordenar los pasos sintéticos, proteger los grupos que lo requieran y las condiciones de desprotección. Los sustitutos en los materiales iniciales podrán no ser compatibles con algunas de las condiciones de reacción requeridas en alguno de los métodos descritos, pero estarán a disposición métodos alternativos o sustitutos compatibles con las condiciones de reacción aparentes para la especialización del arte. El uso de grupos de protección de sulfuro, nitrógeno y oxígeno es bien onocida por protegerlos grupos tiol, amino y alcohol en contra de reacciones no deseadas durante el procedimiento sintético y muchos de estos grupos de protección son conocidos y se describen en, por ejemplo, Greene and Wuts, Grupos Protectores en Síntesis Orgánica, Tercera Edición, John Wiley & Sons, New York (1999).

25 Los compuestos del invento que tienen más de un átomo de carbono asimétrico pueden existir ópticamente como enantiómeros puros, diastereómeros puros, mexclas de enantiómeros, mezclas de diasteréómeros, mezclas racémicas de enantiómeros, racémicos o mezclas de racémicos diastereoméricos. Se entiende que el invento anticipa e incluye dentro de su ámbito todos los isómeros y mezclas antes mencionados.

30 Las reacciones químicas aquí descritas están generalmente incluidas en los términos de su aplicación más amplia a la preparación de compuestos de este invento. Ocasionalmente, las reacciones pueden no ser aplicables como se describen en cada compuesto incluyendo dentro de su ámbito incluido. Los compuestos por los cuales esto ocurre serán reconocidos inmediatamente por una persona especializada en el arte. En tales casos, las reacciones podrán ser realizadas exitosamente por odificaciones convencionales conocidas por un especialista en el arte, por ejemplo, por la protección adecuada de grupos de interferencia, cambiando a reactivos convencionales alternativos, por modificaciones de rutina de condiciones de reacción, u otras reacciones aquí mencionadas o convencionales en si, que se aplicarán a la preparación de los compuestos correspondientes de este invento. En todos los métodos preparatorios, los materiales iniciales se conocen o están disponibles a partir de materiales iniciales.

40 **Métodos del invento**

Este invento proporciona un método para usar los compuestos de la Fórmula I y/o Fórmula II para reducir la formación de productos tóxicos del ciclo visual, comprometiendo el poner en contacto una proteína opsina con ligandos de moléculas pequeñas que se unen reversiblemente a la mencionada proteína opsina para inhibirla. La unión del 11-cis-retinal en dicho compartimento de unión, reduce de esta forma la formación de productos tóxicos del ciclo visual asociados con el ARMD húmedo o seco, y reduciendo la apoptosis de fotocélulas asociada con la activación excesiva de rodopsina como resultado de una estimulación con luz brillante.

50 Este invento también proporciona un método de uso de los componentes de la Fórmula I y/o la Fórmula II para tratar, prevenir o reducir el riesgo de ligera toxicidad en mamíferos, lo que comprende la administración en mamíferos, a riesgo de desarrollar una condición oftálmica que esté relacionada con la formación o acumulación de un producto de ciclo visual o muerte de fotocélulas apoptóticas.

55 Este invento también proporciona un método de uso de los componentes de la Fórmula I y/o la Fórmula II para tratar, prevenir o reducir el riesgo de ligera toxicidad en mamíferos, lo que comprende la administración en mamíferos, a riesgo de desarrollar una condición oftálmica que esté relacionada con la formación o acumulación de un producto de ciclo visual o muerte de fotocélulas apoptóticas, una cantidad efectiva de un ligando de molécula pequeña que une reversiblemente (por ejemplo, en o cerca del compartimento de unión retineal) a una proteína opsina presente en el ojo dem mencionado mamífero, por ejemplo, para inhibir la unión de 11-cis-retinal en el mencionado compartimento de unión, reduciendo por tanto la toxicidad por luz y la apoptosis de fotocélulas.

60 Este invento también proporciona un método de uso de los componentes de la Fórmula I y/o la Fórmula II para tratar, prevenir o reducir el riesgo de RP en mamíferos, lo que comprende la administración en mamíferos, a riesgo de RP relacionados con el inadecuado doblamiento y tráfico de opsinas mutantes, una cantidad efectiva de un ligando de molécula pequeña que une reversiblemente (por ejemplo, en o cerca del compartimento de unión retineal) a una proteína opsina presente en el ojo dem mencionado mamífero, por ejemplo, para inhibir la unión de11-cis-

retinal en el mencionado compartimento de unión, reduciendo por tanto la pérdida de visión causada por RP.

En ejemplos específicos de dichos métodos, el ligando de la molécula pequeña es selectivo para unirlo con la opsina y/o el ligando de la molécula pequeña se une a la mencionada opsina en el compartimento de unión retinal de la mencionada proteína opsina y/o el ligando de la molécula pequeña se une a la mencionada proteína opsina para inhibir la unión covalente del 11-cis-retinal a la mencionada proteína opsina cuando el 11- cis-retinal se pone en contacto con dicha proteína opsina cuando el mencionado ligando de molécula pequeña está presente y/o el mamífero es un ser humano.

En una materialización, la leve toxicidad se relaciona con un procedimiento oftálmico (por ejemplo, cirugía oftálmica). El mencionado agente a ser administrado antes, durante o después de la mencionada cirugía (o en uno o varios de esas ocasiones)

.En materializaciones específicas de los métodos del invento, la proteína opsina natural está presente en una célula, la célula baston, preferentemente un mamífero y más preferentemente una célula humana. En materializaciones específicas, los ligandos de molécula pequeña del invento inhiben la unión del 11-cis-retinal en el compartimento de unión de la opsina y retardan el ciclo visual reduciendo por tanto la formación de todas las trans-retinal, o un producto tóxico de ciclo visual formado a partir de ese, como la lipofuscina o el N-retinilideno- N-retiletanolamina (A2E). Alternativamente, fotocélula

apoptosis como resultado de la excesiva activación de rodopsina se reduce o previene por inhibición de la formación de rodopsina. Adicionalmente, el doblamiento incorrecto y el tráfico de proteínas opsina mutantes asociadas con RP se reduce.

En métodos del invento, la administración es preferiblemente por administración tópica (tal como con un lavado de ojos) o por administración sistémica (incluyendo oral, inyección intraocular o inyección periocular). Como ejemplo preferido, la condición oftálmica a tratar es la toxicidad por luz, como la resultante por cirugía ocular, por ejemplo, retinal o cataratas.

También abarca una composición oftálmica que incluye una cantidad considerable de compuestos de Fórmula I y/o Fórmula II en un portador aceptable farmacéuticamente, ya sea que este agente una reversiblemente de manera no covalente (por ejemplo, en o cerca del compartimento de unión retinal) la mencionada proteína opsina a inhibir la unión del 11-cis-retinal en el mencionado compartimento, de preferencia donde el ligando de la molécula pequeña es selectivo para la proteína opsina.

También se proporciona un método de revisión para identificar el ligando de la molécula pequeña que reduce la toxicidad a la luz en el ojo de mamíferos, comprendiendo:

contactar una proteína opsina natural con un compuesto de prueba en presencia del 11-cis-retinal y bajo condiciones que promuevan la unión del compuesto de prueba y el 11-cis-retinal a la proteína opsina natural, y

determinar una reducción reversible en el nivel de formación de la rodopsina relativo al nivel en que el mencionado compuesto de prueba no está presente,

posteriormente identificar el mencionado compuesto de prueba como un ligando de molécula pequeña que reduce la toxicidad a la luz en el ojo de mamíferos. En una materialización preferida, dicho compuesto de prueba se relaciona estructuralmente a un compuesto aquí mencionado.

En un típico ensayo de competencia se espera que un compuesto una el compartimento de unión retinal a la proteína opsina. Así, el ensayo busca identificar un compuesto de unión de opsina de molécula pequeña (uno que no esté estrechamente regulado por la retina en cuanto a la cantidad entrante de células bastón) que compita o evite que el 11-cis-retinal o el 9-cis-retinal formen rodopsina o isorodopsina. Con el tiempo, reducirá el nivel de formación de la rodopsina relativa al nivel cuando el 11-cis-retinal solo se encuentra presente. En una materialización, el ensayo se realiza en presencia del 11-cis-retinal, y el nivel de formación de rodopsina se mide como una forma de determinar la competencia del compartimento de unión retinal, por ejemplo, determinando el nivel de aumento en el pico característico de 500 nm de la rodopsina. No se requieren anticuerpos para la rodopsina para este ensayo. Un compuesto útil mostrará un nivel de formación de rodopsina que es por lo menos de 2 a 5 doblamientos más bajo que el observado en presencia del 11-cis-retinal cuando dicho compuesto de prueba no está presente.

Los compuestos de la Fórmula I y/o Fórmula II pueden administrarse en conjunto con otros agentes, incluyendo un cuplemento mineral, un agente anti-inflamatorio, como un esteroide, por ejemplo, un corticosteroide y/o un anti-oxidante. Entre los corticosteroides útiles para tal administración se encuentran aquellos seleccionados del grupo consistente en cortisona, hidrocortisona, prednisona, prednisolona, metilprednisolona, triamcinolona, betametasona, beclametasona y dexametasona. Anti-oxidantes útiles incluyen vitamina A, vitamina C y vitamina E.

Los métodos del invento para observar reducción en la toxicidad a la luz usando por lo menos un agente adicional

(además de los compuestos de la Fórmula I y/o Fórmula II elegidos del grupo consistente en un inhibidor proteasomal, un inhibidor autofago, un inhibidor lisosomal, un inhibidor de transporte de proteína del ER al Golgi, un inhibidor del chaperón Hsp90, un activador de respuesta al golpe de calor, un inhibidor de glicosidasa y un inhibidor de histona deacilasa, donde la unión de la opsina de molécula pequeña y el compuesto adicional se administran simultáneamente o con catorce días de separación entre uno y otro en cantidades suficientes para tratar el tema.

En un examen específico de los métodos del invento, los compuestos de la Fórmula I y/o Fórmula II y el compuesto adicional se administran con diez días de diferencia entre uno y otro, con cinco días de diferencia, con veinticuatro horas de diferencia y de preferencia se administran de manera simultánea. En un ejemplo, la unión de opsina de molécula pequeña y el compuesto adicional se administran directamente en el ojo. Dicha administración puede ser intraocular o intravítrea. En otros ejemplos, la unión de opsina de molécula pequeña y el compuesto adicional se incorporan cada uno en una composición que se encarga de su administración a largo plazo, tal como cuando la composición es parte de una microesfera, nanoesfera, nanoemulsión o implante.

Como se describe aquí, los compuestos de la Fórmula I y/o Fórmula II útiles en los métodos del invento están disponibles para utilizarse solos o combinados con uno o más compuestos adicionales para tratar o prevenir condiciones asociadas con la activación excesiva de rodopsina, tal como la toxicidad por luz, por ejemplo, como resultado de procedimientos quirúrgicos oculares. En una materialización, los compuestos de la Fórmula I y/o Fórmula II del invento se administran sin un compuesto activo adicional. En otra materialización, los compuestos de la Fórmula I y/o Fórmula II del invento se usan combinados y con otro compuesto activo (por ejemplo, como los aquí presentados). En un ejemplo de materialización más, los compuestos de la Fórmula I y/o Fórmula II se administran en combinación con el inhibidor proteasomal MG132, el inhibidor autofago 3-metiladenina, un inhibidor lisosomal de cloruro de amonio, el inhibidor de transporte ER_Golgi brefeldina A, el inhibidor de chaperón Hsp90 Geldamicina, el activador de respuesta al golpe de calor Celastrol, el inhibidor glicosidasa y el inhibidor histona deacilasa Scritptaid, se pueden usar para reducir la formación de productos de ciclo visual y apoptosis de célula como resultado de la activación excesiva de rodopsina.

Como se describe aquí, los compuestos de la Fórmula I y/o Fórmula II útiles en los métodos del invento están disponibles para utilizarse solos o combinados con uno o más compuestos adicionales para tratar o prevenir el procesamiento aberrante y el tráfico de proteínas opsina mutantes asociadas con la muerte de células bastón como resultado de RP. En una materialización, los compuestos de la Fórmula I y/o Fórmula II del invento se administran sin un compuesto activo adicional. En otra materialización, los compuestos de la Fórmula I y/o Fórmula II del invento se usan combinados y con otro compuesto activo (por ejemplo, como los aquí presentados). En otra materialización ejemplar, los compuestos de la Fórmula I y/o Fórmula II se administran en combinación con el inhibidor proteasomal MG132, el inhibidor autofago 3-metiladenina, un inhibidor lisosomal de cloruro de amonio, el inhibidor de transporte ER_Golgi brefeldina A, el inhibidor de chaperón Hsp90 Geldamicina, el activador de respuesta al golpe de calor Celastrol, el inhibidor glicosidasa y el inhibidor histona deacilasa Scritptaid, se pueden usar para prevenir o reducir la muerte de células bastón y la ceguera resultante asociado con RP.

Como se describe aquí, los compuestos de la Fórmula I y/o Fórmula II útiles en los métodos del invento están disponibles para utilizarse solos o combinados con uno o más compuestos adicionales para tratar o prevenir condiciones asociadas con la producción y acumulación de productos tóxicos del ciclo visual derivados de todos los trans-retineal tales como la lipofucina y A2E, por ejemplo, la ceguera asociada con el ARMD húmedo o seco. En una materialización, los compuestos de la Fórmula I y/o Fórmula II del invento se administran sin un compuesto activo adicional. En otra materialización, los compuestos de la Fórmula I y/o Fórmula II del invento se usan combinados y con otro compuesto activo (por ejemplo, como los aquí presentados). En un ejemplo de materialización más, los compuestos de la Fórmula I y/o Fórmula II se administran en combinación con el inhibidor proteasomal MG 132, el inhibidor autofago 3-metiladenina, un inhibidor lisosomal de cloruro de amonio, el inhibidor de transporte ER-Golgi brefeldina A, el inhibidor de chaperón Hsp90 Geldamicina, el activador de respuesta al golpe de calor Celastrol, el inhibidor glicosidasa y el inhibidor histona deacilasa Scritptaid, se pueden usar para reducir la formación de metabolitos de productos tóxicos del ciclo visual y muerte de foto células como resultado de la ARMD seca.

En materializaciones específicas de los métodos del invento, la proteína opsina mal doblada comprende una mutación en su secuencia de aminoácido, por ejemplo, una de las mutaciones T17M, P347S o P23H, de preferencia P23H.

Preferentemente, en cualquiera de los métodos del invento, el agente de unión de la opsina se une a la opsina en su compartimento de unión retinal.

En un aspecto, este invento proporciona compuestos para usarse en un método de inhibición de la formación o acumulación de un producto del ciclo visual, incluyendo el poner en contacto una proteína opsina con un compuesto que reduce la hidratación de la mencionada proteína opsina, de preferencia cuando dicho compuesto compite con una o más moléculas de agua para unirse a la opsina. En materializaciones específicas de dichos métodos, el compuesto se une químicamente a la proteína opsina, por ejemplo, a través de la unión de hidrógeno.

En ejemplos específicos de los métodos del invento, un compuesto útil podrá ser unir la opsina a cualquier área de hidratación que se encuentre dentro del compartimento de unión retinal de la molécula de opsina en tanto la

mencionada unión excluya en su totalidad, o en parte, la unión de una o más moléculas de agua en el mencionado compartimento de unión. Preferentemente el compuesto usado en dicho método se une para ocupar el lado izquierdo del compartimento de unión como se muestra en la Figura 1, y desplazar el agua de las áreas de hidratación (círculos numerados en la Figura 1), se une preferentemente de manera que el agua en las áreas de hidratación 5-20 sean desplazadas, y el agua en las áreas de hidratación 3 o 4 como se muestran en la Figura 1 se desplacen o reemplacen con funcionalidad en el ligando que imita las interacciones de la unión de hidrógeno que se prevé que tengan estas aguas con los residuos en la proteína.

Un ejemplo específico de estos métodos contempla la unión de un compuesto por interacción química con Cys187 o Glu113 de la proteína opsina. En dichas materializaciones separadas, la mencionada interacción es con Cys 187 o la mencionada interacción es con Glu113 o es con ambas áreas. Un método preferido de la mencionada interacción es con la unión de hidrógeno.

En otros ejemplos específicos, dicha interacción es con un grupo carbonilo en la proteína opsina. En materializaciones específicas del mismo, el mencionado carbonilo se encuentra en Cys187 o Glu113 de la mencionada proteína opsina. Las materializaciones separadas incluyen donde el carbonilo se encuentra en Cys187 de la proteína opsina o donde el carbonilo se encuentra en Glu113 de la proteína opsina. En otra materialización, el carbonilo está en el grupo carboxilo gama de Glu113 de la proteína opsina. Una materialización preferida es cuando la interacción es a través de un grupo amino, carboxamido o urea del compuesto.

Mientras el uso de cualquiera de los compuestos aquí mencionados como medio de reducir la hidratación en el compartimento de unión de la opsina, debe ser considerado una materialización preferente de dicho método, la reducción de formación de un producto de ciclo visual al reducir la formación de rodopsina es un método general del invento para reducir la formación de dicho producto de ciclo visual, especialmente la producción de lipofuscina y/o A2E, y para tratar una enfermedad oftálmica al reducir la mencionada hidratación es un objetivo general del invento, y no está limitado necesariamente en ámbito sólo al uso de los químicos aquí mencionados pero puede incluir también el uso de otros compuestos químicos conocidos o por conocer en tanto funcionen como métodos del invento para reducir la hidratación (por ejemplo, unión del agua) en el compartimento de unión retinal de la opsina.

Se debe hacer notar que los compuestos aquí mencionados para usarse en los métodos del invento pueden no funcionar para reducir la hidratación en el compartimento de unión retinal de la opsina pero aún así pueden funcionar en uno o más de los métodos del invento. Por ejemplo, un compuesto de la Fórmula I y/o Fórmula II se puede unir a un área alostérica en donde la proteína y así excluya el retinal del área de unión retinal sin disminuir necesariamente la hidratación pero aún así reduciendo la formación de producto de ciclo visual, tal como la lipofuscina y/o A2E, por medio de su exclusión retinal del compartimento de unión, reduciendo así no-covalentemente la actividad del ciclo visual.

En materializaciones en cualquiera de las composiciones y métodos del invento, el agente de unión de opsina (por ejemplo, un agente de unión noretinoidea) es selectivo para la unión de opsina. Dicha selectividad no deberá tomarse como exclusividad requerida de que dicho agente puede unirse a otras proteínas así como a la opsina pero su unión a la opsina será por lo menos selectiva, donde la constante de unión (o constante de disociación) para unirse a la opsina será menor que el valor promedio para unirse a otras proteínas que también se unen a retinoides, como los análogos retinales. Preferentemente, los agentes de unión de opsina son agentes de unión de opsina noretinoides que se unen no-covalentemente a la opsina. Preferentemente el agente de unión de la opsina se une a o cerca del compartimento de unión retinal de la opsina, donde el ligando natural 11-cis-retinal, se une normalmente. Sin el deseo de apegarnos a la teoría, en una de las materializaciones el compartimento de unión acomoda a un retinal o a un agente del invento, pero no a ambos. En consecuencia, cuando un agente del invento se une a o cerca del compartimento de unión retinal, otros retinoides, como el 11-cis-retinal, no pueden unirse a la opsina. La unión de un agente del invento dentro del compartimento de unión retinal de una molécula opsina mal doblada sirve para la formación directa de la conformación natural o de tipo natural de la molécula de opsina o para estabilizar una proteína opsina doblada correctamente, facilitando así la inserción de la opsina ahora doblada correctamente en la membrana de la célula bastón. De nuevo, sin desear apegarnos a la teoría, dicha inserción puede ayudar a mantener la conformación de tipo natural de la opsina y el agente de unión de la opsina es libre de difundir el compartimento de unión, tras lo cual el compartimento de unión está disponible para unir al retinal a la rodopsina sensible a la luz.

Los compuestos del invento también pueden usarse para proporcionar los métodos para restaurar la función foto receptora en el ojo de mamíferos conteniendo una proteína opsina mal doblada que cause la reducción de la función foto receptora, que comprende poner en contacto la mencionada proteína opsina mal doblada con un agente de unión de opsina (por ejemplo, un no-retinoide) que se une reversiblemente (por ejemplo, que se une no-covalentemente) en o cerca del compartimento de unión retinal. En otras materializaciones, la unión del agente de unión de la opsina a la proteína opsina mal doblada compite con el 11-cis-retinal para unirse a l mencionado compartimento de unión. Deseablemente, la unión del agente de unión de la opsina restaura la constitución natural de la mencionada proteína opsina mal doblada.

En materializaciones preferentes, el ojo mamífero sería un ojo humano. En materializaciones adicionales, el

mencionado contacto ocurre al administrar el mencionado agente de unión de la opsina (por ejemplo, un no retinoide) al mamífero afectado con una condición oftálmica, tal como una condición caracterizada por la reducción de la función foto receptora. En varias materializaciones, la condición es la forma húmeda o seca de la degeneración macular, RP diabética, una distrofia retinal o macular, la enfermedad de Stargardt, la distrofia de Sorsby, cruce dominante automático, la distrofia de Best, la mutación periférica asociada con la distrofia macular, la forma dominante de la enfermedad de Stargardt, la distrofia macular de Carolina del Norte, la toxicidad a la luz (por ejemplo, debido a una cirugía de retina) o la retinitis pigmentosa. La administración puede ser tópica o sistémica, la última puede ser por administración oral, inyección intraocular o inyección periocular. La administración tópica puede incluir, por ejemplo, gotas en los ojos que contengan una cantidad efectiva de un agente del invento en un portador adecuado farmacéuticamente.

Los compuestos del invento pueden usarse en un método para estabilizar una proteína opsina mutante, incluyen poner en contacto a la mencionada proteína opsina mutante con un agente de unión de la opsina no retinoide que una reversible y no covalentemente (por ejemplo, en o centro del compartimento de unión retinal) para que la mencionada proteína opsina mutante prevenga la unión retinoidea en el mencionado compartimento de unión, estabilizando así dicha proteína opsina mutante.

Los compuestos del invento también pueden usarse en un método de aminorar la pérdida de la función fotoreceptora en el ojo mamífero, comprendiendo el administrar una cantidad efectiva de un agente de unión de opsina, como un no retinoide, al mamífero afectado con la proteína opsina mutante que tiene afinidad reducida por el 11-cis-retinal, cuando el agente de unión de la opsina se une reversiblemente (por ejemplo, no covalentemente) al compartimento de unión retinal de la mencionada opsina mutante, mejorando así la pérdida de función foto receptora en dicho ojo mamífero. En una materialización, el contacto ocurre al administrar el mencionado agente de unión de la opsina a un mamífero que padezca la mencionada reducción de foto recepción, ya sea que la administración pueda ser por vía tópica o sistémica, incluyendo esta última administración oral, inyección intraocular o inyección periocular, y la anterior incluyendo el uso de gotas para los ojos conteniendo un agente del invento. Tal pérdida de la función de foto recepción puede ser una pérdida parcial o total, y cuando sea pérdida parcial puede ser a un grado entre 1% o 99% de pérdida. Además, dicha pérdida se puede deber a la presencia de una mutación que ocasione el incorrecto doblamiento de la opsina, tal como cuando la mutación es la mutación P23H.

En otra materialización, el agente de unión de la opsina se administra para mejorar la condición oftálmica relacionada a la mala ubicación de la proteína opsina. En otra materialización, el invento proporciona para el tratamiento de un individuo que tenga el tipo seco de la degeneración macular ocasionada por el envejecimiento, donde por lo menos una porción de la opsina presente en una célula foto receptora ocular (por ejemplo, la célula bastón o cono), se encuentra mal ubicada. La proteína mal ubicada no puede insertarse en la membrana de la célula foto receptora, donde se requiere su función para la visión. La administración del agente de unión de la opsina a un individuo que tenga la proteína opsina mal ubicada rescata, por lo menos en parte, la localización de la opsina. En consecuencia, el invento es útil para prevenir o tratar una condición oftálmica relacionada con la mala ubicación de la opsina o para mejorar los síntomas relacionados.

Este invento proporciona los compuestos para usarse en un método para tratar y/o prevenir la condición oftálmica o un síntoma relacionado, incluyendo pero no limitado a la forma húmeda o seca de la degeneración macular, retinitis pigmentosa, una distrofia retinal o macular, la enfermedad de Stargardt, la distrofia de Sorsby, drusen dominante auto somático, la distrofia de Best, la mutación periférica asociada con la distrofia macular, la forma dominante de la enfermedad de Stargardt, la distrofia macular de Carolina del Norte, la toxicidad a la luz (por ejemplo, debido a una cirugía de retina) o la retinitis pigmentosa en un individuo, como un paciente humano, que incluya administrar a un paciente sufriendo de, o con riesgo de desarrollar, alguna de las condiciones arriba mencionadas u otra condición oftálmica relacionada a la expresión de una proteína opsina mal doblada o mal ubicada usando una cantidad efectiva terapéuticamente del agente de unión de la opsina, por ejemplo, un agente que muestra actividad positiva cuando se prueba en uno o más de las anteriores pruebas de ensayo del invento.

Tal método también puede incluir administrar al mencionado individuo por lo menos uno de los agentes seleccionados del grupo consistente en el inhibidor proteasomal, un inhibidor autófago, un inhibidor lisosomal, un inhibidor de transporte de proteína de ER al Golgi, un inhibidor de chaperón Hsp90, un activador de respuesta al golpe de calor, un inhibidor glicosidasa y un inhibidor histona deacilasa, donde el compuesto de unión de opsina y el compuesto adicional se administren simultáneamente o con catorce días de diferencia entre uno y otro en cantidades suficientes para tratar al individuo.

Aquí de nuevo el paciente puede sufrir una mutación que afecte el doblamiento de proteína donde la(s) mencionada(s) mutación(es) causen malos doblamientos, por ejemplo, en una proteína opsina, y puede ser cualquiera de las mutaciones ya mencionadas aquí mismo, como la mutación P23H. En otras materializaciones, el paciente tiene una condición oftálmica que se relaciona con la mala localización de una proteína opsina. La mala localización de la opsina falla al insertarse en la membrana de la célula foto receptora (por ejemplo, una célula cono o bastón). En general, esta falla en la localización puede afectar solo a una parte de la opsina presente en una célula ocular del paciente.

En ejemplos específicos de los métodos del invento, los compuestos de la unión de opsina y el compuesto adicional se administran con diez días de diferencia entre uno y otro, con mayor preferencia con cinco días de diferencia, aún con mayor preferencia con veinticuatro horas de diferencia y de mayor preferencia se administran de manera simultánea. En un ejemplo el compuesto de unión de la opsina y el compuesto adicional se administran directamente en el ojo. Dicha administración puede ser intraocular. En otros ejemplos, el compuesto de unión de la opsina y el compuesto adicional se incorporan cada uno en una composición que se encarga de su administración a largo plazo, tal como cuando la composición es parte de una microesfera, nanoesfera o nano emulsión. En un ejemplo, la composición se administra por medio de un dispositivo de transporte de medicinas que realiza la administración a largo plazo. Dichos métodos también contemplan la administración de suplementos de vitamina A junto con un agente del invento.

Como se ha descrito aquí, los agentes de unión de la opsina útiles en los métodos de este invento están disponibles para usarse solos o combinados con uno o más compuestos adicionales para tratar o prevenir condiciones asociadas con la forma seca o húmeda de degeneración macular, la enfermedad de Stargardt, la distrofia de Sorby, drusen dominante auto somático, la distrofia de Best, la mutación periférica asociada con la distrofia macular, la forma dominante de la enfermedad de Stargardt, la distrofia macular de Carolina del Norte, la toxicidad a la luz (por ejemplo, debido a una cirugía de retina) o la retinitis pigmentosa u otra condición oftálmica relacionada a la expresión de una proteína opsina mal doblada o mal localizada. En otra materialización, un compuesto de unión de opsina del invento (por ejemplo, un no retinoide o un retinoide que falla al unirse covalentemente a la opsina) se administra a un sujeto identificado con o en riesgo de desarrollar dicha condición. Opcionalmente, el agente de unión de la opsina se administra junto con otro agente terapéutico. En otra materialización, un compuesto de unión de opsina del invento se usa en combinación con un retinoide sintético (por ejemplo, como se menciona en la Publicación de Patentes de Estados Unidos Nú. 2004-0242704), y de manera opcional con otro compuesto activo (por ejemplo, los que se mencionan aquí). En un ejemplo más de materialización, un compuesto de unión de opsina se administra en combinación con un inhibidor proteasomal MG132, el inhibidor autofago 3-metiladenina, un inhibidor lisosomal como el cloruro de amonio, el inhibidor de transporte ER-Golgi brefeldina A, el inhibidor de chaperón Hsp90 Geldamicina, el activador de respuesta al golpe de calor Celastrol, el inhibidor glicosidasa y/o el inhibidor histona deacilasa Scriptaid, o cualquier otro agente que pueda estabilizar a la proteína opsina P23H mutante en una constitución bioquímica funcional que permita que se asocie con el 11-cis-retinal para formar rodopsina.

En materializaciones específicas, un compuesto de unión de opsina es un compuesto no polímero (por ejemplo, una molécula pequeña, como aquellas que se han mencionado aquí para usarse con los métodos del invento) que tiene un peso molecular de alrededor de menos de 1000 daltons, menos de 800, menos de 600, menos de 500, menos de 400 o menos de alrededor de 300 daltons. En ciertas materializaciones, un compuesto del invento aumenta la cantidad (por ejemplo, de o en una célula) de las proteínas mutantes dobladas de manera estable y/o compleja en por lo menos 10%, 15%, 20%, 25%, 50%, 75% o 100% comparado con un control celular o proteína sin tratamiento.

Inhibidores proteasomales

La proteasoma 26S es una proteasa multicatalítica que se adhiere a proteínas localizadas en péptidos pequeños. MG-132 es un inhibidor proteasomal que puede usarse. MG-132 es particularmente útil para el tratamiento de la toxicidad a la luz y otras enfermedades oculares relativas a la acumulación de productos del ciclo visual (por ejemplo, todos los trans-retinal, A2E, lipofuscina), adición de proteínas o mal doblamiento de proteínas. Otros inhibidores proteasomales útiles en conjunto con el invento en los métodos del mismo incluyen lactocistina (LC), clasto-factocistina-beta-lactona PSI (N-carbobenzoil-Ile-Glu-(OtBu)-Ala-Leu-CHO), MG-132 (N-carbobenzoil-Leu-Leu-CHO), MG-115 (N-carbobenzoil-Leu-Leu-Nva-CHO), MG-101 (N-Acetil-Leu-Leu-norLeu-CHO), ALLM (N-Acetil-Leu-Leu-Met-CHO), N-carbobenzoil-Gly-Pro-Phe-leu-CHO, N-carbobenzoil-Gly-Pro-Ala-Phe-CHO, N-carbobenzoil-Leu-Leu-Phe-CHO, y sales y análogos del mismo. Otros inhibidores proteasomales y sus usos se describen en la Patente de Estados Unidos Nú. 6,492,333.

Inhibidores autofagos

La autofagia es un mecanismo de conservación evolutivo para la degradación de componentes celulares en el citoplasma, y sirve como mecanismo de supervivencia de células en las células hambrientas. Durante la autofagia, partes del citoplasma son encapsuladas por las membranas celulares, formando vacuolas autofágicas que eventualmente se fusionan con lisosomas para que sus componentes sean degradados. Los inhibidores autofagos pueden usarse en combinación con la unión de opsina o el compuesto de estabilización de opsina del invento. Los inhibidores autofagos útiles en combinación con los métodos del invento incluyen, pero no están limitados a, 3-metiladenina, 3-metil adenosina, adenosina, ácido ocadáico, N6-mercaptopurina ribosida (N6-MPR), un adenosina aminotiolatado análogo, 5-amino-4-imidazol carboxamida ribosida (AICAR), bafilomicina A1, y sales o análogos por tanto.

Inhibidores lisosomales

El lisosoma es un área principal de degradación de proteína celular. La degradación de las proteínas que entran en

la célula por medio del receptor -por medio de endocitosis o por pinocitosis, y por proteínas de la membrana del plasma que tienen lugar en las lisosomas. Los inhibidores lisosomales, como el cloruro de amonio, leupeptina, trans-epoxasacina-L-leucilamida-(4-guanidino) butano, L-metionina metil éster, cloruro de amonio, metilamina, cloroquina y sales o análogos del mismo, son útiles en combinación con un compuesto de unión de opsina o de estabilización de opsina del invento.

La proteína de golpe de calor 90 (Hsp90) es responsable de ser chaperón de las proteínas involucradas en la señalización de células, proliferación y sobrevivencia, y es esencial para la estabilidad constitutiva y funcionamiento de un número de proteínas. Los inhibidores HSP-90 son útiles en combinación con la unión de opsina o el compuesto de estabilización de opsina en los métodos del invento. Los inhibidores HSP-90 incluyen antibióticos benzoquinona ansamicina, tales como geldanamicina y 17-allalamino-17-demetoxigeldana-amicina (17-AAG), que específicamente se unen a Hsp90, después de su función, y promueven la degradación proteolítica de las proteínas de sustratos. Otros inhibidores HSP-90 incluyen, pero no están limitados a radicicol, novobiocina y cualquier inhibidor compartimento Hsp90 ATP/ADP.

Activadores de respuesta a golpe de calor

Celastrol, un triterpeno metido quinona, activa la respuesta humana al golpe de calor. En combinación con un compuesto de unión de opsina o de estabilización de opsina en métodos del invento, el celastrol y otros activadores de respuesta al golpe de calor son útiles en el tratamiento de PCD. Los activadores de respuesta al golpe de calor incluyen, pero no están limitados a, celastrol, éster celastrol metilo, dihidrocelastrol diacetato, éster celastrol butilo, dihidrocelastrol y sales y análogos del mismo.

Inhibidores de histona diacetilasa

La regulación de la expresión de los genes está mediada por varios mecanismos, incluyendo las modificaciones post- traslativas de los histones por acetilación dinámica y deacetilación. Las enzimas responsables por los procesos de acetilación/deacetilación reversible son los histones acetiltransferasas (HATs) e histones deacetilasas (HDACs), respectivamente. Los inhibidores histone deacetilasa incluyen Scriptaid, APHA Compuesto 8, Apicidina, butirato de sodio (-)-Depudecina, Sirtinol, tricostatina A y sales y análogos del mismo. Dichos inhibidores se pueden usar en conjunto con los compuestos del invento en los métodos aquí descritos.

Inhibidores glicosidasa

Los inhibidores glicosidasa con una clase de compuestos que son útiles en los métodos del invento, cuando se administran en combinación con un compuesto de unión de opsina o de estabilización de opsina del invento. La castanospermina, un alcaloide polihidróxido aislado de las fuentes base, inhibe la hidrólisis glicosida enzimática. La castanospermina y sus derivados son particularmente útiles para el tratamiento de la toxicidad a la luz o para un desorden de la constitución de la proteína ocular, como el RP. También útil en los métodos del invento están otros inhibidores glicosidasa, incluyendo el hidrocloreto australino, 6- La castanospermina acetamido-6-deoxi, que es un poderoso inhibidor de hexosaminidasas, Hidrocloreto Deoxifuconojirimicina (DFJ7), Deoxinojirimicina (DNJ), que inhibe la glucosidase I y II, hidrocloreto Deoxigalactonojirimicina (DGJ), que inhibe la D-galactosidasa, hidrocloreto Deoximannojirimicina (DM1), 2R,5R-Bis(hidroximetilo)-3R,4R- dihidroxipirrolidina (DMDP), también conocida como 2,5-dideoxi-2,5-imino-D-manitol, 1,4-Dideoxi-1,4-imino-D-manitol hidrocloreto, (3R,4R,5R,6R)-3,4,5,6-Tetrahidroazepan Hidrocloreto, que inhibe b-N-acetilglucosaminidasa, 1,5-Dideoxi-1,5-imino-xilitol, que inhibe p-glucosidasa, y Kifunensina, un inhibidor de manosidasa 1. También útiles en combinación con el compuesto de unión de opsina o estabilizador de opsina son el N-butildeoxinojirimicina (EDNJ), N-nonilo DNJ (NDND, N-hexilo DNJ (I5TDNJ), N-metildeoxinojirimicina (MDNJ), y otros inhibidores glicosidasa conocidos en el ambiente. Los inhibidores de glicosidasa están disponibles comercialmente, por ejemplo, con Industrial Research Limited (Wellington, Nueva Zelanda) y los métodos para usarlos se describen, por ejemplo, en Patentes U.S. Nos. 4,894,388, 5,043,273, 5,103,008, 5,844,102 y 6,831,176; y en la Publicación de Patentes de Estados Unidos No. 20020006909.

Composiciones farmacéuticas

Este invento presenta preparaciones farmacéuticas que incluyen compuestos junto con portadores farmacéuticamente aceptables, en donde los compuestos proporcionados para la inhibición de los productos de ciclo visual, tales como el trans-retinal u otros productos formados por el 11-cis-retinal. Dichas preparaciones tienen usos tanto terapéuticos como profilácticos. En una materialización, la composición farmacéutica incluye un compuesto de unión o estabilización de opsina (por ejemplo, un compuesto identificado usando los métodos del Ejemplo 1) o una sal aceptada farmacéuticamente del mismo; opcionalmente en combinación con al menos un compuesto adicional que sea un inhibidor proteasomal, un inhibidor autofago, un inhibidor lisosomal, un inhibidor de transporte de proteína de ER al Golgi, un inhibidor chaperón Hsp90, un activador de respuesta de golpe de calor, un inhibidor glicosidasa o un inhibidor histone deacetilasa. El compuesto de unión de opsina o estabilización de opsina es de preferencia un retinoide no natural ni sintético. El compuesto de unión de opsina o estabilización de opsina y el compuesto adicional están formulados juntos o por separado. Los compuestos del invento se pueden administrar como parte de la composición farmacéutica. Las composiciones no orales deben ser estériles y contener una cantidad efectiva

terapéuticamente de compuesto de unión de opsina o estabilización de opsina en una unidad de peso o volumen adecuado para la administración al individuo. Las composiciones y combinaciones del invento pueden ser parte de un paquete farmacéutico, en donde cada uno de los compuestos está presente en cantidades de dosis individuales.

5 La frase "farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellos compuestos de este invento, las composiciones que contienen dichos compuestos y/o las formas de dosis que están, dentro del ámbito de un sano juicio médico, adecuadas para usarse en contacto con los tejidos del ser humano y animales sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación, proporcional con un rango de riesgo/beneficio razonable.

10 Las composiciones farmacéuticas no orales del invento para usarse para administración profiláctica o terapéutica deben ser estériles. La esterilización se logra por filtración a través de membranas (por ejemplo, membranas de 0.2 mm), por radiación gama o cualquier otro medio adecuado conocido por quienes conocen del tema. Las composiciones de los compuestos terapéuticos de unión de opsina o estabilización de opsina por lo general se colocan en un contenedor con un puerto de acceso estéril, por ejemplo, una bolsa o frasco de solución intravenosa
15 con un tapón perforable con una aguja de inyección hipodérmica. Estas composiciones generalmente se almacenarán en contenedores unitarios o de dosis múltiples, por ejemplo, ampollitas o frascos, como una solución acuosa o como una fórmula liofilizada para su reconstitución. Los componentes deben ser combinados, opcionalmente, con un excipiente aceptable farmacológicamente.

20 Los componentes de las composiciones farmacéuticas también son capaces de mezclarse con las moléculas de este invento, y entre ellas, de manera tal que no haya interacción que pueda evitar sustancialmente la deseada eficacia farmacéutica.

Los compuestos de este invento se pueden contener en un excipiente aceptado farmacéuticamente. El excipiente por lo general contiene cantidades menores de aditivos tales como sustancias que aumentan la isotonicidad y la estabilidad química. Dichos materiales no son tóxicos para los receptores en las dosis y concentraciones empleadas, e incluyen amortiguadores tales como fosfatos, citratos, succinatos, acetatos, lactatos, tartratos y otros ácidos orgánicos o sus sales; tris-hidroximetilaminometano (TRIS), bicarbonato, carbonato y otras bases orgánicas y sus sales; antioxidantes, tales como el ácido ascórbico; polipéptidos de bajo peso molecular (por ejemplo, de alrededor de menos de diez residuos), por ejemplo, poliarginina, polilisina, poliglutamato and poliaspartato; proteínas, tales como serum albumin, gelatina o inmunoglobulinas; polímeros hidrofílicos, tales como polivinilpirrolidona (PVP), polipropileno glicoles (PPGs) y polietileno glicoles (PEGs); amino ácidos, como glicina, ácido glutámico, ácido aspártico, histidina, lisina o arginina; monosacáridos, disacáridos y otros carbohidratos incluyendo celulosa o sus derivados, glucosa, manosa, sucrosa, dextrinas o derivados de carbohidratos sulfatados, como la heparina, sulfato de condroitina o sulfato dextran; iones de metal polivalente, como los iones de metal divalente incluyendo iones de calcio, de magnesio y manganeso; agentes quelantes, como ácido etilenediamina tetracética (EDTA); azúcares de alcohol, como el manitol o sorbitol; contraiones, como sodio o amonio; y/o surfactantes no iónicos, como el polisorbato o poloxameros. Se pueden incluir otros aditivos como estabilizadores, antimicrobianos, gases inertes, fluidos y reforzadores de nutrientes (por ejemplo, dextrosa de Ringer), reforzadores de electrolitos, que pueden estar
35 presentes en cantidades convencionales.

Las composiciones, como se describen anteriormente, se pueden administrar en cantidades efectivas. La cantidad efectiva dependerá de la forma u administración, la condición específica que se esté tratando y el resultado deseado. También puede depender de la etapa de la condición, la edad y condición física del sujeto, el tipo de terapia paralela, si existe, y factores similares bien conocidos para el practicante médico. Para usos terapéuticos, es aquella cantidad suficiente para lograr el resultado deseable médicamente.
45

Con relación a un sujeto sufriendo de, o en riesgo de desarrollar, toxicidad a la luz, como en el caso debido a una cirugía ocular, la cantidad efectiva es una cantidad suficiente para reducir el nivel o grado de formación o acumulación de los productos de ciclo visual, tal como el all-trans-retinal, el lipofuscina o el A2E así como prevenir la apoptosis de fotocélula como resultado de una excesiva activación de rodopsina. Aquí los compuestos de este invento serán de aproximadamente 0.01 mg/kg por día hasta cerca de 1000 mg/kg por día. Se espera que las dosis entre 50 a 2000 mg/kg serán suficientes. Dosis más pequeñas resultarán en ciertas formas de administración, como en administración intravenosa. En caso de que la respuesta de un sujeto sea insuficiente a la dosis inicial aplicada, se podrán usar dosis más elevadas (o dosis más altas efectivamente por medio de una ruta distinta, más localizada) hasta el punto que la tolerancia del paciente lo permita. Se contemplan múltiples dosis por día para obtener los niveles sistémicos adecuados de una composición de este invento.
55

Está disponible una variedad de rutas de administración. Hablando de manera general, los métodos del invento pueden realizarse utilizando cualquier método de administración médicamente aceptable, lo cual significa que cualquier forma que produzca niveles efectivos de los compuestos activos sin causar efectos adversos inaceptables clínicamente. En una materialización preerida, una composición del invento se administra intraocularmente. Otras formas de administración incluyen oral, rectal, tópica, intraocular, bucal, intravaginal, intracisternal, intracerebroventricular, intratraqueal, nasal, transdérmica, sobre/en implantes o rutas parenterales. Las composiciones que incluyen un compuesto del invento se pueden añadir al fluido fisiológico, como el humor intravital. Para administración CNS, hay una variedad de técnicas disponibles para promover la transferencia de la
65

terapia a través de la barrera de sangre del cerebro incluyendo el trastorno por citugía o inyección, las medicinas que abren temporalmente el contacto de adhesión entre las CNS, células endoteliales vasculares y compuestos que facilitan la translocación en dichas células. La administración oral será la preferida para el tratamiento profiláctico debido a la conveniencia para el paciente así como la programación de la dosis.

5 Las composiciones farmacéuticas del invento pueden contener opcionalmente una o más proteínas adicionales según se quiera, incluyendo proteínas de plasma, proteasas y otro material biológico, en tanto no cause efectos adversos durante la administración al individuo. Las proteínas adecuadas o el material biológico se pueden obtener de plasma humano o de mamífero por cualquiera de los métodos de purificación conocidos y disponibles para quienes conocen del tema; de sobrenadantes, extractos o lisatos o cultivo de tejidos recombinado, virus, fermentación, bacterias o similares que contengan un gen que muestre una proteína de plasma humano o mamífero que se haya introducido de acuerdo a las técnicas estandarizadas de recombinación de ADN; o de los fluidos (por ejemplo, sangre, leche, linfático, orina o similares) o animales transgénicos que contengan el gen que muestre la proteína de plasma humana que se haya ingresado de acuerdo a técnicas transgénicas estándar.

15 Las composiciones farmacéuticas del invento pueden comprender uno o más compuestos amortiguadores de pH para mantener el pH de la fórmula en un nivel predeterminado que refleja el pH fisiológico, como en el rango de 5.0 a 8.0 (por ejemplo, 6.0, 6.5, 6.8, 6.9, 7.0, 7.1, 7.2, 7.3, 7.4, 7.5, 7.6, 7.8). El compuesto amortiguador de pH usado en la fórmula del líquido acuoso puede ser un amino ácido o una mezcla de aminoácidos, como la histidina o una mezcla de aminoácidos como la histidina y glicina. Alternativamente, el compuesto de amortiguación de pH es preferiblemente un agente que mantiene el pH de la fórmula en un nivel predeterminado, como en el rango de 5.0 a 8.0 y que no quela iones de calcio. Los ejemplos ilustrativos de dichos compuestos amortiguadores de pH incluyen, pero no están limitados a, imidazol e iones acetatos. El compuesto de amortiguación de pH puede estar presente en cualquier cantidad necesaria para mantener el pH de la fórmula en un nivel predeterminado.

25 Las composiciones farmacéuticas del invento también pueden contener uno o más agentes moduladores osmóticos, por ejemplo, un compuesto que modula las propiedades osmóticas (por ejemplo, tonicidad, osmolaridad y/o presión osmótica) de la fórmula a un nivel aceptable para la corriente sanguínea y las células sanguíneas de los iduales. El agente de modulación osmótica puede ser un agente que no quela los iones de calcio. El agente de modulación osmótica puede ser cualquier compuesto conocido o disponible a aquellos capacitados en el tema que modulan las propiedades osmóticas de la fórmula. Una persona conocedora del tema puede determinar empíricamente la idoneidad de cierto agente de modulación osmótica para usarse en la fórmula inventada. Los ejemplos ilustrativos de los tipos idóneos de agentes de modulación osmótica incluyen, pero no están limitados a, sales, como el cloruro de sodio y el acetato de sodio; azúcares, como la sucrosa, dextrosa y manitol; aminoácidos, como la glicina y mezclas de uno o más de estos agentes y/o tipos de agentes. El(los) agente(s) de modulación osmótica pueden estar presentes en cualquier concentración de manera suficiente para modular las propiedades osmóticas de la fórmula.

30 Las composiciones que incluyen un compuesto de unión de opsina o de estabilización de opsina de este invento pueden contener iones de metal multivalentes, como iones de calcio, magnesio y/o manganeso. Se podrá usar cualquier ion de metal multivalente que ayude a estabilizar la composición y que no afecte de manera adversa al receptor individual. El artesano destacado, basándose en estos dos criterios, podrá determinar los iones metales idóneos empíricamente y las fuentes adecuadas donde se conocen dichos iones metales, e incluir sales orgánicas e inorgánicas.

45 Las composiciones farmacéuticas del invento también pueden ser una fórmula de un líquido no acuoso. Cualquier líquido no acuoso adecuado se puede emplear, tomando en cuenta que proporcione estabilidad a los agentes activos (a) contenidos en el mismo. De preferencia, el líquido no acuoso es un líquido hidrofílico. Ejemplos ilustrativos de líquidos no acuosos incluyen: glicerol; dimetil sulfoxido (DMSO); polidimetilsiloxano (PMS); glicoles etilenos, como el glicol etileno, glicol dietileno, glicol trietileno, glicol polietileno ("PEG") 200, PEG 300 y PEG 400; y glicoles propilenos, como el glicol dipropileno, glicol tripropileno, glicol polipropileno ("PPG") 425, PPG 725, PPG 1000, PEG 2000, PEG 3000 y PEG 4000.

50 Las composiciones farmacéuticas del invento también se pueden ser una fórmula mixta de un líquido acuoso/no acuoso. Cualquier fórmula líquida no acuosa idónea, como las arriba descritas, se puede emplear con cualquier fórmula de líquido acuoso, como las descritas anteriormente, tomando en cuenta que la mezcla de fórmula líquida acuosa/no acuosa proporciona estabilidad al compuesto aquí contenido. De preferencia, el líquido no acuoso en dicha fórmula es un líquido hidrofílico. Ejemplos ilustrativos de líquidos no acuosos incluyen: glicerol; DMSO; EMS; glicoles etilenos, como el PEG 200, PEG 300 y PEG 400; y glicoles propilenos, como el PPG 425, PPG 725, PPG 1000, PEG 2000, PEG 3000 y PEG 4000. Las fórmulas estables idóneas pueden permitir el almacenamiento de los agentes activos en un estado líquido congelado o sin congelar. Las fórmulas líquidas estables se pueden almacenar a una temperatura de por lo menos -70°C pero también se pueden almacenar a mayores temperaturas de por lo menos 0°C o entre 0°C y 42°C, dependiendo de las propiedades de la composición. La persona conocedora del tema sabe que las proteínas y polipéptidos son sensibles a los cambios de pH, temperatura, y a una multitud de otros factores que pueden afectar la eficacia terapéutica.

65 En ciertas materializaciones una ruta deseable de administración podrá ser el aerosol pulmonar. Las técnicas para preparar los sistemas para el envío de aerosol conteniendo polipéptidos es muy conocida para los entendidos en el

tema. Por lo general, dichos sistemas utilizan componentes que no obstruirán de manera significativa las propiedades biológicas de los anticuerpos, tales como la capacidad de unión del paratopo (vea, por ejemplo, Sciarra and Cutie, "Aerosols," en Remington's Pharmaceutical Sciences 18th edición, 1990, pp 1694-1712). Aquellos entendidos en el tema pueden modificar los diferentes parámetros y condiciones para producir aerosoles con polipéptidos sin restablecer la experimentación indebida.

Otros sistemas de envío pueden incluir los sistemas de liberación prolongada, liberación retardada o liberación sostenida. Dichos sistemas pueden evitar administraciones repetidas de compuestos el invento, aumentando la conveniencia para el paciente y el médico. Hay muchos tipos de sistemas de liberación disponibles y conocidos para aquellos experimentados en el tema. Estos incluyen sistemas de base de polímeros como los poliactidos (Patente U.S. No. 3,773,919; Patente Europea No. 58,481), poli(lactido- glicolido), copolioxalatos policaprolactones, poliesteramidas, poliortoesteros, ácidos polihidroxibutíricos, como los poli- D-(-)-3-ácidos hidroxibutíricos (Patente Europea No. 133,988), copolímeros de L-ácido glutámico y gama-ethilo-L-glutamato (Sidman, KR. et al, Biopolymers 22: 547-556), poli (2-hidroxiethilo metacrilato) o ethileno vinil acetato (Langer, et al., J. Biomed. Mater. Res. 15:267-277; Langer, B. Chem. Tech. 12:98-105), y polianhidridos.

Otros ejemplos de composiciones de sostenimiento-liberación incluyen matrices de polímeros semi-permeables en forma de artículos, por ejemplo, películas, microcápsulas. Los sistemas de entrega también incluyen sistemas no polímeros que son: lípidos incluyendo esteroides como colesterol, ester colesterol y ácidos grasos o grasas neutrales como mono-, di- y tri-glicéridos; sistemas de liberación de hidrogel como hidrogeles bioabsorbentes derivados biológicamente (por ejemplo, hidrogeles quitina o hidrogeles quitosano); sistemas silásticos; sistemas de base peptídico; cubiertas de cera; tabletas comprimidas usando uniones convencionales y excipientes; implantes parcialmente saturados; y similares. Ejemplos específicos incluyen, pero no están limitados a: (a) sistemas aerosionales en los cuales el agente está contenido en una forma dentro de la matriz como los descritos en 13.5. Las patentes nos. 4,452,775, 4,667,014, 4,748,034 y 5,239,660 y (b) sistemas difusionales en los cuales un componente activo permea a un nivel controlado desde un polímero como los descritos en las patentes de Estados Unidos Nos. 3,832,253 y 3,854,480.

Otro tipo de sistema de envío que puede usarse con los métodos y composiciones del invento es el sistema de dispersión coloidal. El sistema de dispersión coloidal incluye los sistemas de base lípidos incluyendo las emulsiones de aceite en agua, micelas, micelas mezcladas y liposomas. Las liposomas son vasos de membranas artificiales, que son útiles como vector de envío *in vivo* o *in vitro*. Vasos unilamelares grandes (LUV), cuyo tamaño varía entre 0.2 - 4.0 mm pueden encapsular grandes macromoléculas dentro del interior acuoso y pueden enviarse en forma activa biológicamente (Fraleigh, R., y Papahadjopoulos, D., Trends Biochem. Sci. 6: 77-80).

Las liposomas se pueden enviar a un tejido en particular al unir la liposoma a un ligando específico como un anticuerpo monoclonal, azúcar, glicolípido o proteína. Las liposomas están disponibles comercialmente con Gibco BRL, por ejemplo, como LIPOFECTIN™ y LIPOFECTACE™, las cuales están formadas por lípidos catiónicos como N-[1-(2, 3 dioleiloxi)-propilo]-N,N,N- trimetilamonio de cloro (DOTMA) y bromuro dimetil dioctadecilamonio (DDAB). Los métodos para hacer liposomas son bien conocidos en el medio y se han descrito en muchas publicaciones, por ejemplo, en DE 3,218,121; Epstein et al., Proc. Natl. Acad. Sci. (USA) 82:3688-3692 (1985); K. Hwang et al., Proc. Natl. Acad. Sci. (USA) 77:4030-4034 (1980); EP 52,322; EP 36,676; EP 88,046; EP 143,949; EP 142,641; Patente japonesa. Appl. 83-118008; U.S. Pat. Nos. 4,485,045 y 4,544,545; y EP 102,324. Las liposomas también han sido revisadas por Gregoriadis, G., Trends Biotechnol., 3: 235-241.

Otro tipo de vehículo es una micropartícula biocompatible o implante que es adecuado para la implementación en el receptor mamífero. Los ejemplos de implantes bioerodibles que son útiles de acuerdo con este método están descritos en PCT International application no. PCT/US/03307 (Publication No-WO 95/24929, titulado "Polymeric Gene Delivery System"). PCT/US/0307 describe matrices poliméricas biocompatibles, preferentemente biodegradables por contener un gen exógeno bajo control de un promotor adecuado. Las matrices poliméricas pueden usarse para lograr la liberación sostenida del gen exógeno o el gen producto en el individuo.

La matriz polimérica preferiblemente es en la forma de una micropartícula como una microesfera (donde el agente se dispersa a través de la matriz polimérica sólida) o una microcápsula (donde un agente se almacena en la cubierta de una concha polimérica). Las microcápsulas de los siguientes polímeros contienen medicinas que se describen, por ejemplo, en la Patente de Estados Unidos 5,075,109. Otras formas de matrices poliméricas que contienen un agente incluyen películas, capas, gels, implantes y férulas. El tamaño y composición del dispositivo de matriz polimérica se selecciona para resultar en una liberación favorable cinética en el tejido en el cual la matriz se introduce. El tamaño de la matriz polimérica es seleccionado de acuerdo con el método de envío que vaya a usarse. De manera preferente, cuando se usa una ruta en aerosol la matriz polimérica y la composición se adecuan en un vehículo surfactante. La composición de la matriz polimérica se puede seleccionar para tener ambos niveles de degradación favorables y también para ser formados por un material, un bioadhesivo, para mayor aumento de la efectividad de la transferencia. La composición de la matriz también se puede seleccionar que no se degrade, sino más bien que libere por difusión durante cierto periodo extendido de tiempo. El sistema de envío también puede ser una microesfera biocompatible que es adecuada para envío local y de sitio específico. Dichas microesferas se presentan en Chickering, D.B., et al., Biotechnol. Bioeng, 52: 96-101; Mathiowitz, B., et al., Nature 386: 410-414.

Ambas matrices poliméricas biodegradables y no biodegradables se pueden usar para enviar las composiciones del invento al individuo. Dichos polímeros pueden ser naturales o polímeros sintéticos. El polímero se selecciona en base al periodo de tiempo en el cual se desea la liberación, por lo general en el rango de unas cuantas horas a un año de duración. Típicamente, la liberación más deseable es un periodo de tiempo que abarca entre unas cuantas horas y de tres a doce meses. De manera opcional el polímero está en la forma de un hidrogel que puede absorber hasta el 90% de su peso en agua y además, opcionalmente está relacionado con iones multivalentes u otros polímeros.

Ejemplarmente, los polímeros sintéticos se pueden usar para formar el sistema de envío biodegradable que incluye: poliamidas, policarbonatos, polialkilenos, glicol polialkileno, óxido polialkileno tereftalatos polialkileno, alcohol polivinil, éter polivinil, éster polivinil, haluro polivinil, polivinilpirrolidona, poliglicolidos, polisiloxanos, poliuretanos y copolímeros de igual forma, alquil celulosa, hidroxialkil celulosas, éters celulosa, éster celulosa, nitro celulosas, polímeros de acrílico y metacrílico esters, metil celulosa, etil celulosa, celulosa hidroxipropil, celulosa hidroxi- propil metilo, celulosa hidroxibutil metilo, celulosa acetato, celulosa propionato, celulose acetato butirato, celulosa acetato ftalato, carboxiletilo celulosa, celulosa triacetato, celulose de sal de sulfato de sodio, poli(metil metacrilato), polo(etil metacrilato), poli(butil metacrilato), poli(isobutil metacrilato), poli(hexil metacrilato), poli(isodecil metacrilato), poli(lauril metacrilato), poli(fenil metacrilato), poli(metil acrilato), poli(isopropil acrilato), poli(isobutil acrilato), poli(octadecil acrilato), polietileno, polipropileno, poli(etileno glicol), poli(etileno oxido), poli(etileno tereftalato), poli(vinil alcohol), poli(vinil acetato), poli(cloruro de vinilo), poliestireno, poli(vinil pirrolidoneo), y polímeros de ácido láctico y ácido glicólico, polianhidridos, poli(orto)esters, poli(ácido butico), poli(ácido valerico), y poli(lactosa-cocapro lactosa), y polímeros naturales como alginato y otros polisacáridos incluyendo dextrosa y celulosa, colágeno, derivados químicos similares (sustituciones, adiciones de grupos químicos, por ejemplo, alquil, alquileo, hidroxilaciones, oxidaciones y otras modificaciones que se hacen de manera rutinaria hechas por los entendidos en el tema), albumina y otras proteínas hidrofílicas, zein y otras prolaminas y proteínas hidrofóbicas, copolímeros y otras mezclas similares. En general estos materiales se degradan por hidrólisis enzimática o por exposición al agua *in vivo*, por superficie o por erosión en volumen.

Métodos de envío ocular

Las composiciones del invento son particularmente adecuadas para tratar enfermedades o condiciones oculares, como la toxicidad a la luz, en particular la toxicidad a la luz relacionada con procedimientos quirúrgicos oculares.

En otro enfoque, las composiciones del invento se administran por medio de un dispositivo ocular adecuado para el implante directo en el vítreo del ojo. Las composiciones del invento se pueden proporcionar en compuestos de liberación sostenidos, como los descritos, por ejemplo en la Patente de Estados Unidos. Nos. 5,672,659 and 5,595,760. Dichos dispositivos proporcionan liberación controlada sostenida de varios compuestos para tratar el ojo sin riesgo de efectos secundarios sistémicos o en detrimento local. Un objeto del presente método de envío ocular es maximizar la cantidad de medicamento contenido en un dispositivo intraocular o implante mientras se minimiza el tamaño para poder prolongar la duración del implante. Vea, por ejemplo, Patentes de Estados Unidos 5,378,475; 6,375,972 y 6,756,058 y Publicaciones de Estados Unidos 20050096290 y 200501269448. Dichos implantes pueden ser biodegradables y/o biocompatibles, o pueden ser implantes no biodegradables.

Los implantes oculares biodegradables se describen, por ejemplo, en la Publicación de Patentes de Estados Unidos No. 20050048099. Los implantes pueden ser permeables o impermeables al agente activo, y se pueden insertar en la cámara del ojo, ya sea en la cámara anterior o posterior o se pueden implantar en la esclerótica, el espacio transcoroidal o un área exterior del vítreo no vascularizada. Alternativamente, también puede usarse un lente de contacto que actúe como depósito para las composiciones del invento para la administración del medicamento.

En una materialización ideal, el implante se podrá posicionar sobre un área no vascularizada, como en la esclerótica, para permitir la transfusión transcleral de la medicina al lugar deseado de tratamiento, por ejemplo, el espacio intraocular y la mácula del ojo. Inclusive, el área de difusión transcleral es preferiblemente en las proximidades de la mácula. Ejemplos de implantes para el envío de la composición del invento incluyen, pero no están limitadas a, los dispositivos que se describen en la Patente de los Estados Unidos. Nos. 3,416,530; 3,828,777; 4,014,335; 4,300,557 ; 4,327,725; 4,853,224; 4,946,450; 4,997,652; 5,147,647; 4,188; 5,178,635; 5,300,114; 5,322,691; 5,403,901; 5,443,505; 5,466,466; 5,476,511; 5,516,522; 5,632,984; 5,679,666; 5,710,165; 5,725,493; 5,743,274; 5,766,242; 5,766,619; 5,770,592 ; 5,773,019; 5,824,072; 5,824,073; 5,830,173; 5,836,935; 5,869,079; 5,902,598; 5,904,144; 5,916,584; 6,001,386; 6,074,661; 6,110,485; 6,126,687; 6,146,366; 6,251,090; y 6,299,895, y en WO 01/30323 y WO 01/28474.

Los ejemplos incluyen, pero no están limitados a: un sistema de envío de medicina de liberación prolongada que incluye una reserva interior y contiene una cantidad adecuada de un agente efectivo para obtener el efecto local o sistémico psicológico o farmacológico, un tubo interior impermeable para que pueda transitar el agente, el tubo interior tendrá un extremo primario y secundario y cubrirá por lo menos una parte de la reserva interior, el tamaño del tubo interior mismo y estará formado de un material tal que el tubo interior sea capaz de soportar su propio peso, una parte impermeable localizada en el primer extremo interior del tubo, la parte impermeable evita el paso del agente

fuera del área de reserva a través del primer extremo del tubo interior, y una parte permeable localizada en el segundo extremo del tubo interior permitiendo esta parte permeable la difusión del agente fuera de la reserva a través del segundo extremo del tubo interior; un método para administrar un compuesto del invento a un segmento del ojo, el método incluye los pasos de implantar un dispositivo de liberación prolongada para enviar el compuesto del invento al vítreo del ojo o a un implante, dispositivo de liberación prolongada para administrar un compuesto del invento a un segmento del ojo; un dispositivo de envío de medicina de liberación prolongada que incluye: a) una cubierta de la medicina que comprende una cantidad efectiva terapéuticamente de por lo menos un primer agente efectivo para obtener un efecto de diagnóstico o válido para obtener un efecto local deseado o sistémico psicológica o farmacológicamente; b) por lo menos una ventosa unitaria esencialmente impermeable para el paso del agente que rodea y define que un compartimento interno acepte el núcleo de la medicina, la ventosa unitaria comprende una parte superior abierta con por lo menos una ranura recesiva alrededor de por lo menos una parte del extremo abierto de la ventosa unitaria; c) un tapón permeable que permeable al paso del agente, el tapón se encuentra localizado en la parte superior abierta de la ventosa unitaria donde la ranura interactúa con el tapón permeable manteniéndolo en posición y cerrando el extremo superior abierto, el tapón permeable permite el paso del agente fuera del núcleo del medicamento, a través del tapón y fuera del extremo del extremo superior abierto de la ventosa unitaria; y d) por lo menos un segundo agente efectivo para obtener un diagnóstico correcto o efectivo para obtener el efecto deseado local o sistémico psicológico o farmacológico, o un dispositivo de liberación prolongada de medicamento que incluye: un núcleo interior que comprende una cantidad adecuada de un agente con la solubilidad deseada y una capa de cubierta de polímero, la capa de polímero será permeable para el agente, teniendo en cuenta que la cubierta de polímero abarque por completo el núcleo interior.

Otros enfoques para el envío ocular incluyen el uso de liposomas para localizar un compuesto de este invento en el ojo, y de preferencia a las células epiteliales de pigmento retinal y/o la membrana de Bruch. Por ejemplo, el compuesto puede ser completado con liposomas de la manera arriba descrita, y este complejo de compuesto/liposoma inyectarse en los pacientes con condición oftálmica, como toxicidad a la luz, usando inyección intravenosa para dirigir el compuesto al tejido ocular o célula deseados. El inyectar directamente el complejo de liposoma en la proximidad de la célula epitelial del pigmento retinal o la membrana de Bruch, también puede ayudar a localizar el complejo con algunas formas de PCD ocular. En una materialización específica, el compuesto se administra vía intra-ocular con aplicación prolongada (como VITRASERT o ENVISION). En una materialización específica, el compuesto se envía posteriormente por inyección subtenon. En otra materialización específica, las partículas de microemulsión que contienen las composiciones del invento se envían al tejido ocular para tomar lípidos de la membrana de Bruch, las células epiteliales de pigmento retinal, o ambas.

Las nanopartículas son un sistema portador coloidal que ha mostrado mejora la eficacia de la medicina encapsulada prolongando la vida media del suero. Las nanopartículas polialquicianoacrilatos (PACAs) son un sistema de envío de medicina coloidal de polímero que está en desarrollo clínico, como describe Stella et al., J. Pharm. Sci., 2000. 89: p. 1452-1464; Brigger et al., Tnt. J. Pharm., 2001.214: p. 37-42; Calvo et al., Pharm. Res., 2001. 18: p. 1157-1166; and Li et al., Biol. Pharm. Bull., 2001.24: p. 662-665. Poli biodegradable (ácidos hidroxilos), como los copolímeros de poli (ácido láctico) (PLA) y poli (láctico-co-glicolideo) (PLGA) se usan ampliamente en aplicaciones biomédicas y han recibido la aprobación de la FDA para ciertos usos clínicos. Además, las nano-partículas PEG-PLGA tienen muchos portadores deseables que incluyen (i) que el agente encapsulado incluya una fracción de peso alto razonable (carga) del total del sistema de portación; (ii) que la cantidad del agente usado en el primer paso del proceso de encapsulamiento se incorpore en el portador final (eficacia de aprisionamiento) a un nivel razonablemente alto; (iii) que el portador tenga la habilidad de ser secado-congelado y reconstituido en una solución sin añadidos; (iv) que el portador sea biodegradable; (v) que el sistema de portación sea de tamaño pequeño; y (vi) que el portador aumente la persistencia de las partículas.

Las nano partículas se sintetizan usando virtualmente cualquier cubierta biodegradable que se conozca en el medio. En una materialización, se usa un polímero como un poli (ácido láctico) (PLA) o poli (ácido láctico-co-glicólico) (PLGA). Dichos polímeros son biocompatibles y biodegradables, y están sujetos a modificaciones que aumentarán deseablemente la eficacia fotoquímica y el tiempo de vida de circulación de la nano partícula. En una materialización, el polímero se modifica con una terminal de grupo ácido carboxílico (COOH) que aumenta la carga negativa de la partícula y por tanto limita la interacción con la carga negativa nucleica de los ácidos aptámeros. Las nanopartículas también se modifican con el glicol polietileno (PEG), que también aumentan la vida media y la estabilidad de las partículas en circulación. alternativamente, el grupo COOH se convierte en un N-hidroxisucinimido (NHS) ester para conjugación covalente de los aptámeros modificados amino.

Polímeros biocompatibles útiles en la composición y métodos del invento incluyen, pero no están limitados a, poliamidas, policarbonatos, polialquilenos, polialquileno glicol, óxidos polialquileno, tereftalatos polialquileno, alcoholes polivinilo, éteres polivinilo, éster polivinilo, halides polivinilo, poli(vini lpirrolidona), poliglicolidos, polossiloxanos, polouretanos y copolímeros del mismo, alquil celulosa, hidroxialquil celulosas, éter celulosa, éster celulosa, nitrocelulosas, polímeros de éster acrílico y metacrílico, metil celulosa, etil celulosa, hidroxipropil celulosa, hidroxipropil metil celulosa, hidroxibutil metil celulosa, celulosa acetato, celulosa propionato, celulosa acetato butirato, celulosa acetato ftalato, carboxiletil celulosa, celulosa triacetato, celulosa sal de sulfato de sodio poli-metil metacrilato), poli(etil metacrilato), poli(butil metacrilato), poli(isobutil metacrilato) polo(hexil metacrilato), poli(isodecil metacrilato), poli(lauril metacrilato), poli(fenil metacrilato), poli(metil acrilato), poli(isopropil acrilato), poli(isobutil

acrilato), poli(octadecil acrilato), polietileno, polipropileno poli(etileno glicol), oxido polietileno), poli(etileno tereftalato), poli(vinil alcohols), polivinil acetato, polivinil cloruro de poliestireno, polivinil pirrolidona), ácido polialurónico, caseína, gelatina, glutina, polianhidridos, ácido poliacrílico, alginato, quitosán, poli(metil metacrilatos), poli(etil metacrilatos), poli(butil metacrilato), poli(isobutil metacrilato), poli(hexil metacrilato) poli(isodecil metacrilato), poli(lauril metacrilato), poli(fenil metacrilato), poli(metil acrilato), poli(isopropil acrilato), poli(isobutil acrilato), poli(octadecil acrilato) y combinaciones de cualquiera de estos, en una materialización las nano partículas del invento incluyen polímeros PEG-PLGA.

Las composiciones del invento también se pueden administrar de manera tópica. Para administración tópica los compuestos se proporcionan en cualquier excipiente aceptado farmacéuticamente que esté aprobado para aplicación ocular. De preferencia, la composición se administra en forma de gotas desde la superficie del ojo. Para algunos usos, la administración de la composición se basa en la difusión de los compuestos desde la córnea hasta el interior del ojo.

Aquellos entendidos en el tema, reconocerán que las estipulaciones del tratamiento para utilizar los compuestos de este invento para tratar la toxicidad a la luz u otra condición oftálmica (por ejemplo, RP), se puede determinar fácilmente. Este no es un asunto de experimentación, si no uno de optimización, lo cual se conduce de manera rutinaria en los asuntos médicos. *Estudios In vivo* en ratones por lo general proporcionan un punto de inicio para empezar a optimizar la dosis y los parámetros de administración. Inicialmente la frecuencia de la inyección será de una vez por semana, como se ha hecho en algunos estudios con ratones. Sin embargo, esta frecuencia se puede optimizar para ajustarse de una vez al día a cada dos semanas o mensualmente, dependiendo de los resultados obtenidos en las pruebas clínicas iniciales y en las necesidades del paciente en particular.

Las cantidades de dosis para humanos se pueden determinar inicialmente extrapolando la cantidad de compuesto usado en los ratones, como una persona entendida sabe, es rutinaria la tarea de modificar la dosis para humanos basándose en los modelos animales. Para ciertas materializaciones se prevee que la dosis puede variar de 1 mg de compuesto/kg de peso corporal a 5000 mg de compuesto/kg de peso corporal; o de cerca de 5 mg/kg de peso corporal a cerca de 4000 mg/kg de peso corporal o de cerca de 10 mg/kg de peso corporal a unos 3000 mg/kg de peso corporal; o de cerca de 50 mg/kg de peso corporal a unos 2000 mg/kg de peso corporal; o de unos 100 mg/kg de peso corporal a unos 1000 mg/kg de peso corporal; o de 150 mg/kg de peso corporal a unos 500 mg/kg de peso corporal. En otras materializaciones esta dosis puede ser de 1, 5, 10, 25, 50,75, 100, 150, 10 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950, 1000, 1050, 1100, 1150, 1200, 1250, 1300, 1350, 1400, 1450, 1500, 1600, 1700, 1800, 1900, 2000, 2500, 3000, 3500, 4000, 4500, 5000 mg/Kg de peso corporal. En otras materializaciones, se prevee que se puedan usar dosis más bajas, dichas dosis varían en rango de cerca de 5 mg de compuesto/Kg de peso a unos 20 mg de compuesto/Kg de peso. En otras materializaciones, las dosis pueden ser de unos 8, 10, 12, 14, 16 15 or 18 mg/Kg peso corporal. Por supuesto, esta cantidad de dosis se puede ajustar hacia arriba o hacia abajo, como se hace rutinariamente con dichos protocolos de tratamientos, dependiendo de los resultados de las pruebas clínicas iniciales y las necesidades del paciente en particular.

Pruebas de cribado

Los compuestos útiles del invento son compuestos de la fórmula (I) que se unieron reversiblemente a una proteína opsina mutada o natural, tal como en o cerca de un compartimento de unión retinal del 11-cis-retinal. Las rodopsinas de pigmentación no blanqueables o de lento blanqueamiento formadas a partir de estas uniones de opsina de molécula pequeña prevendrán la toxicidad a la luz relacionada, por ejemplo, con la acumulación de productos de ciclo visual, así como la muerte de fotocélulas apoptóticas resultantes de la excesiva estimulación de rodopsina. Dicha unión inhibirá comúnmente, si es que no previene, la unión de retinoides, especialmente el 11-cis-retinal, al compartimento de unión y de ahí reducirá la formación de productos de ciclo visual, como el trans-retinal. Cualquier número de métodos está disponible para llevar a cabo pruebas de cribado para identificar dichos compuestos. En un enfoque, la proteína opsina se pone en contacto con un compuesto candidato o compuesto de prueba que sea no retinoide en presencia de 11-cis-retinal o o un retinoide análogo y se determine el nivel o rendimiento de formación de cromóforo se determine. Si se desea, se caracteriza la unión del no retinoide y la opsina. De preferencia, la unión del no retinoide y la opsina es no covalente y reversible. Así, la inhibición de la formación de rodopsina por un no retinoide indica la identificación de un compuesto de prueba exitoso. Se criba un aumento en la cantidad de rodopsina, por ejemplo, midiendo la absorción de la proteína en una longitud de onda característica (por ejemplo, 498 nm de rodopsina) o midiendo un aumento en la actividad biológica de la proteína usando cualquier método estándar (por ejemplo, actividad enzimática por asociación con un ligando). Los compuestos útiles inhiben la unión del 11-cis-retinal (y la formación de rodopsina) por lo menos en un 10%, 15% o 20% o preferentemente en un 25%, 50% o 75% o aún mejor por un 90% o inclusive un 100%.

La eficacia del compuesto se ensaya en un modelo animal mostrando los efectos de la toxicidad a la luz. Por ejemplo, las eficacias de los componentes aquí mencionados se han demostrado usando ratones transgénicos que contienen un gen mutante 4 importante en la síntesis de ácidos grasos y ratones transgénicos que producen una proteína mutante ABCR que afectan como se desempeña el trans-retinal. La cantidad de lipofuscina producida en dichos ratones fue determinada usando compuestos del invento y mostrando que se produce en un nivel reducido resultando en una disminución de la acumulación de los productos del ciclo visual tóxico. En cualquier caso, el

fenotipo celular es el mismo y la lipofuscina se acumula en un nivel acelerado cuando no se administran compuestos exitosos.

Alternativamente, la eficiencia de los compuestos útiles en los métodos del invento pueden ser determinados por la exposición del ojo del mamífero a una fuente de luz de alta intensidad antes, durante o después de la administración de un compuesto de prueba, siguiendo por la determinación de la cantidad de productos de ciclo visual (por ejemplo, trans-retinal, A2E o lipofuscina) que se forman como resultado de la exposición a una fuente de luz de alta intensidad, donde un compuesto del invento tendrá reducida la cantidad de productos de ciclo visual relacionados a la exposición.

En suma, los compuestos de prueba preferidos identificados por los métodos de sondeo del invento son no reíndices, son selectivos para la opsina y se unen de forma reversible, no covalente a la proteína opsina. Además, su administración a animales transgénicos produce por otro lado aumento en los resultados de lipofuscina en un nivel reducido de producción o una reducción en la acumulación de lipofuscina en el ojo del mencionado animal. Los compuestos identificados de acuerdo con los métodos del invento son útiles para el tratamiento de la toxicidad a la luz u otra condición oftálmica en un sujeto, como un paciente humano.

Terapias de combinación

Composiciones del invento útiles para la prevención de la toxicidad a la luz, así como AMD y retinitis pigmentosa, se pueden combinar opcionalmente con terapias adicionales como las descritas anteriormente.

EJEMPLOS

Los siguientes ejemplos no limitantes describen más ampliamente y permiten a aquellos capacitados en el tema poder hacer uso correcto del invento. Los ejemplos marcados con * son sólo para referencia.

Ejemplo 1: (E)-3-(2,6,6-Trimetilciclohex-1-enilo)ácido acrílico*

El título compuesto, obtenido como un sólido cristalino incoloro (14.2 g, 52%), se preparó de p-ionone (26.7 g, 0.139 mol) de acuerdo con el procedimiento de [Shimasaki, H.; Kagechika, H.; Fukasawa, H.; Kawachi, E.; Shudo, K. Chem. Pharm. Bula. 1995, 43, 100-107]. $R_f = 0.4$ (25:75 etilo acetato: hexanos); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 8 12.16 (br s, 1 H), 7.56 (d, $J = 16.0$ Hz, 1 H), 5.85 (d, $J = 16.0$ Hz, 1 H), 2.08 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 1.79 (s, 3H), 1.66-1.58 (m, 2H), 1.50-1.46 (m, 2H), 1.08 (s, 6H) ppm.

Ejemplo 2: (E)-3-(2,6,6-Trimetilciclohex-1-enil)acrilamida*

2a. (E)-3-(2,6,6-Trimetilciclohex-1-enil)cloruro de acrílo

A un matraz redondo de base plana agregar (E)-3-(2,6,6-trimetilciclohex-1-enilo) ácido acrílico (1,6.00 g, 3.00 mmol) en anhídrido diclorometano (2.5 mL) bajo argón se añadió cloruro de oxalilo (0.50 mL, 5.50 mmol) con cuentagotas por medio de una jeringa. A esta solución mezclada se le añadieron dos gotas de W,W-dimetilformamida (DMF) y la reacción se mezcló a temperatura ambiente por 3 horas. La reacción mezclada se concentró *in vacuo* a (40°C) para evitar un aceite amarillo-café con el cual se siguió adelante sin mayor purificación.

2b. (E)-3-(2,6,6-Trimetilciclohex-1-enil)acrilamida*

En un matraz redondo con (E)-3-(2,6,6-trimetilciclohex-1-enilo)cloruro de acrílo (320 mg, 1.50 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (THF, 6.0 mL). La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se añadió una solución de hidróxido de amonio (0.4 ml). La mezcla de la reacción se calentó a temperatura ambiente mientras se mezcló durante 4 horas. La mezcla de reacción cruda se concentró *in vacuo* a (35°C) y se purificó en una placa de preparación una capa delgada de cromatografía (5:95 metanol: cloroformo) para obtener un amarillo amorfo sólido (153 mg, 53%). $R_f = 0.60$ (3:97 metanol:cloroformo); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 8 7.37 (d, $J = 15.5$ Hz, 1 H), 6.42 (s, 1 H), 5.83 (d, $J = 15.5$ Hz, 1 H), 5.61 (s, 1 H), 2.09-2.04 (m, 2H), 1.76 (s, 3H), 1.65-1.62 (m, 2H), 1.50-1.48 (m, 2H), 1.07 (s, 6H); Espectro de masa (ESI +ve) *m/z* 193.9 (MH+).

Ejemplo 3: (E)-W-Metil-3(2,6,6-trimetilciclohex-1-enil)acrilamida*

A una solución de (E)-3-(2,6,6-trimetilciclohex-1-enilo) ácido acrílico (1,50.0 mg, 0.257 mmol) en DMF (1.0 mL) se añadió 2-(7-aza-1H-benzotriazol-1-ilo)-1,1,3,3-tetrametiluronio hexafluorofosfato (HATU, 97.7 mg, 0.257 mmol). La solución se mezcló a temperatura ambiente por 30 minutos y después se añadió a la mezcla de la reacción disopropiletilamina (66.4 mg, 0.514 mmol) y metilamina hidroclorada (17.4 mg, 0.257 mmol). La reacción se mezcló entonces a temperatura ambiente por 4 horas.

La reacción se redujo con 1 M de una solución de ácido hidroclicórico (2 mL) y se separó la muestra bifásica. La capa orgánica se concentró *in vacuo* a (40°C) y el material en crudo se colocó en un gel de sílica para purificación por

medio de una columna raída de cromatografía corriendo un fluido isocrático de 30% de etilo acetato en hexanos. El compuesto titular se aisló como un sólido blanco (56 mg, 86%). Mp = 84-88°C; R_f = 0.34 (50:50 etilo acetato: hexanos); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.30 (d, J = 15.5, 1 H), 5.74 (d, J = 15.5 Hz, 1 H), 5.48 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 2.93 (d, J = 5.0 Hz, 3H), 2.05 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 1.74 (s, 3H), 1.65-1.60 (m, 2H), 1.49 (dd, J = 7.5, 4.0 Hz, 2H), 1.06 (s, 6H); Espectro de masa (ESI +ve) m/z 208 (MH+).

Ejemplo 4: (E)-W,W-Dimetil-3-(2,6,6-trimetilciclohex-1-enil)acrilamida*

El compuesto titular, obtenido como un aceite incoloro (18 mg 32%), se preparó del producto del Ejemplo 1 siguiendo el procedimiento del Ejemplo 3 excepto en la dimetilamina (solución de 2.0 M en tetrahidrofurano) se substituyó por metilamina hidroclicida. R_f = 0.44 (50:50 etilo acetato: hexanos); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 8 7.34 (d, J = 15.6 Hz, 1 H), 6.25 (d, J = 15.5 Hz, 1 H), 3.10 (s, 3H), 3.05 (s, 3H), 2.05 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 1.77 (s, 3H), 1.64 (dd, J = 8.0, 4.0 Hz, 2H), 1.51-1.47 (m, 2H), 1.07 (s, 6H); Espectro de masa (ESI +ve) m/z 221 (MH+).

Ejemplo 5: (E)-1-(Piperidina-1-ilo)-3-(2,6,6-trimetilciclohex-1-enilo)prop-2-en-1-uno

El compuesto titular, obtenido como un aceite incoloro (62 mg 95%), se preparó del producto del Ejemplo 1 siguiendo el procedimiento del Ejemplo 3 excepto la piperidina se substituyó por metilamina hidroclicida. R_f = 0.50 (40:60 etilo acetato: hexanos); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 8 7.30 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 6.24 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 3.70-3.45 (m, 4H), 2.04 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 1.75 (s, 3H), 1.70-1.56 (m, 8H), 1.48 (dd, J = 7.5, 4.0 Hz, 2H), 1.06 (s, 6H); Espectro de masa (ESI +ve) m/z 262 (MH+).

Ejemplo 6: (E)-1-Morfolino-3-(2,6,6-trimetilciclohex-1-enilo)prop-2-en-1-uno

El compuesto titular, obtenido como un aceite incoloro (60.0 mg, 89%), se preparó del producto del Ejemplo 1 siguiendo el procedimiento del Ejemplo 3 excepto la morfolina se substituyó por metilamina hidroclicida y el O-benzotriazol-W,W,W,W-tetrametiluronio hexafluorofosfato (HBTU) se substituyó por 2-(7-aza-1H-benzotriazol-1-ilo)-1,1,3,3-tetrametiluronio hexafluorofosfato (HATU). R_f = 0.40 (25:75 etilo acetato: hexanos); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 8 7.36 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 6.20 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 3.77-3.47 (m, 7H), 3.10-3.02 (m, 1H), 2.03 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 1.74 (s, 3H), 1.61 (dd, J = 7.5, 4.0 Hz, 2H), 1.51-1.42 (m, 2H), 1.05 (s, 6H); Espectro de masa (ESI +ve) m/z 264 (MH+).

Ejemplo 7: (E)-1-(4-Metil-1,4-diazepan-1-ilo)-3-(2,6,6-trimetilciclohex-1-enilo) prop-2-en-1-uno

7a. (E)-ferf-Butilo 4-(3-(2,6,6-trimetilciclohex-1-enilo)acril)-1,4-diazepan-1-carboxilato

El compuesto titular, obtenido como un aceite incoloro (193 mg 98%), se preparó del producto del Ejemplo 1 siguiendo el procedimiento del Ejemplo 3 excepto ferf-butilo 1,4-diazepan-1-carboxilato se substituyó por metilamina hidroclicida y el O-benzotriazol-W,W,W,W-tetrametiluronio hexafluorofosfato (HBTU) se substituyó por 2-(7-aza-1H-benzotriazol-1-ilo)-1,1,3,3-tetrametiluronio hexafluorofosfato (HATU). R_f = 0.40 (25:75 etilo acetato: hexanos); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 8 7.47-7.30 (m, 1 H), 6.18 (d, J = 15.5 Hz, 1 H), 3.73-3.31 (m, 8H), 2.04 (s, 2H), 1.95-1.83 (m, 2H), 1.75 (d, J = 12.0 Hz, 3H), 1.61 (dd, J = 12.0, 6.0 Hz, 2H), 1.45 (m, 11 H), 1.06 (s, 6H); Espectro de masa (ESI +ve) m/z 377 (MH+).

7b. (E)-1-(1,4-Diazepan-1-ilo)-3-(2,6,6-trimetilciclohex-1-enilo)prop-2-en-1-uno

Para una solución del producto del Ejemplo 7a (160 mg, 0.425 mmol) en diclorometano (3 mL) se añadió con cuentagotas una solución de 2.0 M de ácido hidroclicico en eter dietilo (0.43 mL, 0.85 mmol). La reacción se mezcló entonces a temperatura ambiente por 18 horas. El compuesto titular se aisló en una columna cromatográfica usando 10-25% de metanol en solvente gradiente diclorometano para crear un aceite amarillo oscuro (115 mg 87%). R_f = 0.30 (90:10 diclorometano: metanol); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8 7.78-7.23 (m, 2H), 6.40-6.01 (m, 2H), 4.32-4.13 (m, 1H), 3.81 (m, 4H), 3.22 (m, 4H), 2.12 (m, 3H), 1.84-1.25 (m, 9H), 1.08 (m, 5H), 0.92 (m, 3H); Espectro de masa (ESI +ve) m/z 277 (MH+).

7c. (E)-1-(4-Metilo-1,4-diazepan-1-yl)-3-(2,6,6-trimetilciclohex-1-enilo)prop-2-en-1-uno

Para una solución de (E)-1-(1,4-diazepan-1-ilo)-3-(2,6,6-trimetilciclohex-1-enilo)prop-2-en-1-uno (7b, 50.0 mg, 0.181 mmol) y carbonato de potasio (50.0 mg, 0.362 mmol) se disolvió en diclorometano (3mL) a temperatura ambiente. A esta unión mezclada se le añadió iodometano (25.7 mg, 0.181 mmol) en gotas por medio de una jeringa. La mezcla de la reacción se revolvió por 18 horas a temperatura ambiente.

La mezcla de la reacción se filtró para remover el exceso de carbonato de potasio y después concentrarlo *in vacuo* a (40°C) para obtener un sólido crudo. El material crudo se purificó usando una columna de cromatografía (98.2 diclorometano: metanol) para proporcionar un aceite color amarillo claro (16.0 mg, 31%). R_f = 0.75 (90:9:1 diclorometano: metanol: hidróxido de amonio); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8 7.34 (dd, J = 15.5, 7.5 Hz, 1H), 6.18 (dd, J = 15.5, 6.0 Hz, 1H), 3.80-3.57 (m, 4H), 2.74-2.50 (m, 4H), 2.38 (d, J = 8.5 Hz, 3H), 2.07-1.89 (m, 4H), 1.73 (s, 3H),

1.61 (td, $J = 12.5, 6.0$ Hz, 2H), 1.50-1.41(m, 2H), 1.04 (s, 6H); Espectro de masa (ESI +ve) m/z 291 (MH+).

Ejemplo 8: (E)-1-(4-Etilo-1,4-diazepan-1-ilo)-3-(2,6,6-trimetilciclohex-1-enilo) prop-2-en-1-uno

5 El compuesto titular, obtenido como un aceite amarillo (37 mg 34%), se preparó del producto del Ejemplo 7b siguiendo el procedimiento del Ejemplo 7c excepto el etiliodido se sustituyó por yodometano. $R_f = 0.23$ in (5:95 metanol: cloroformo); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 8 7.34 (m, 1H), 6.19 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H), 3.82-3.67 (m, 2H), 3.68-3.57 (m, 2H), 2.81-2.50 (m, 6H), 2.02 (m, 2H), 1.93 (m, 2H), 1.74 (s, 3H), 1.67-1.56 (m, 2H), 1.53-1.41 (m, 2H), 1.25 (s, 1H), 1.13-0.98 (m, 8H); Espectro de masa (ESI +ve) m/z 305 (MH+).

10

Ejemplo 9: (E)-1-(4-propil-1,4-diazepan-1-ilo)-3-(2,6,6-trimetilciclohex-1-enilo) prop-2-en-1-uno

15 El compuesto titular, obtenido como un aceite amarillo (12 mg 21%), se preparó del producto del Ejemplo 7b siguiendo el procedimiento del Ejemplo 7c excepto el propil bromuro se sustituyó por yodometano. $R_f = 0.23$ in (5:95 metanol: cloroformo); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 8 7.32 (dd, $J = 15.5, 7.5$ Hz, 1H), 6.16 (m, 1H), 3.76-3.63 (m, 2H), 3.58 (t, $J = 5.0$ Hz, 2H), 2.78-2.66 (m, 2H), 2.67-2.56 (m, 3H), 2.51-2.36 (m, 2H), 2.00 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 1.87 (m, 3H), 1.71 (s, 3H), 1.59 (m, 2H), 1.52-1.40 (m, 4H), 1.02 (s, 6H), 0.85 (m, 3H); Espectro de masa (ESI +ve) m/z 319 (MH+).

20

Ejemplo 10: (E)-1-(4-Acetil-1,4-diazepan-1-ilo)-3-(2,6,6-trimetilciclohex-1-enilo) prop-2-en-1-uno

25 El compuesto titular, obtenido como un aceite incoloro (40.4 mg 71%), se preparó del producto del Ejemplo 7b siguiendo el procedimiento del Ejemplo 7c excepto el acetil clorido se sustituyó por yodometano. $R_f = 0.80$ (90:10 diclorometano metanol); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 8 7.47-7.27 (m, 1H), 6.15 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H), 3.58 (m, 9H), 2.77 (s, 1H), 2.11-1.96 (m, 5H), 1.97-1.77 (m, 3H), 1.69 (d, $J = 16.5$ Hz, 3H), 1.58 (dd, $J = 7.5, 4.0$ Hz, 2H), 1.48-1.39 (m, 2H), 1.00 (s, 6H); Espectro de masa (ESI +ve) m/z 319 (MH+).

25

Ejemplo 11: (E)-1-(4-Propionil-1,4-diazepan-1-ilo)-3-(2,6,6-trimetilciclohex-1-enilo)prop-2-en-1-uno

30 El compuesto titular, obtenido como un aceite incoloro (56.1 mg 93%), se preparó del producto del Ejemplo 7b siguiendo el procedimiento del Ejemplo 7c excepto el propionil clorido se sustituyó por yodometano. $R_f = 0.25$ (75:25 diclorometano: etilo acetato); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 8 7.37 (q, $J = 15.5$ Hz, 1 H), 6.17 (dd, $J = 15.5, 6.0$ Hz, 1 H), 3.76-3.44 (m, 8H), 2.38-2.27 (m, 2H), 2.02 (s, 2H), 1.94-1.82 (m, 2H), 1.73 (s, 3H), 1.59 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 1.50-1.41 (m, 2H), 1.14 (td, $J = 14.5, 7.5$ Hz, 3H), 1.03 (s, 6H); Espectro de masa (ESI +ve) m/z 333 (MH+).

35

Ejemplo 12: (E)-1-(4-(2,2,2-Trifluoroacetil)-1,4-diazepan-1-ilo)-3-(2,6,6-trimetil ciclohex-1-enilo)prop-2-en-1-uno

40 El compuesto titular, obtenido como un aceite incoloro (40.5 mg 60%), se preparó del producto del Ejemplo 7b siguiendo el procedimiento del Ejemplo 7c excepto el trifluoroacético anhídrido se sustituyó por yodometano. $R_f = 0.75$ (75:25 diclorometano: etilo acetato); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 8 7.41 (m, 1 H), 6.17 (dd, $J = 15.5, 6.5$ Hz, 1 H), 3.64 (m, 8H), 2.09-1.91 (m, 4H), 1.74 (s, 3H), 1.68-1.56 (m, 2H), 1.48 (dd, $J = 7.5, 4.0$ Hz, 2H), 1.05 (s, 6H); Espectro de masa (ESI +ve) m/z 373 (MH+).

45

Ejemplo 13: (E)-4-(3-(2,6,6-Trimetilciclohex-1-enilo)acril)-1,4-diazepan-1-carboxamida

50 El compuesto titular, obtenido como un aceite amarillo (20 mg 21 %), se preparó del producto del Ejemplo 7b siguiendo el procedimiento del Ejemplo 7c excepto el trimetilsilil isocianato se sustituyó por yodometano. $R_f = 0.57$ (100% etilo acetato); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 8 7.39 (m, 1H), 6.18 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 5.19-4.66 (m, 2H), 3.84-3.32 (m, 8H), 2.02 (m, 2H), 1.73 (s, 3H), 1.60 (m, 2H), 1.46 (m, 2H), 1.25 (m, 2H), 1.04 (s, 6H); Espectro de masa (ESI +ve) m/z 320 (MH+).

50

Ejemplo 14: (E)-W-Metilo-4-(3-(2,6,6-trimetilciclohex-1-enilo)acril)-1,4-diazepan-1-carboxamida

55 (E)-1-(1,4-Diazepan-1-ilo)-3-(2,6,6-trimetilciclohex-1-enilo)prop-2-en-1-uno (7b, 50.0 mg, 0.181 mmol) y carbonato de potasio (100 mg, 0.362 mmol) se disolvió en diclorometano anhídrido (5 mL) bajo argón a temperatura ambiente. A esta solución mezclada se le añadió 4-nitrofenil cloroformato (73.0 mg, 0.362 mmol). La mezcla de la reacción se revolvió por 18 horas a temperatura ambiente.

60

60 La mezcla de la reacción se transfirió a un frasco de microondas y se quitó el solvente in vacuo. Al residuo se añadió metilamina (56.2 mg, 1.81 mmol) y el frasco sellado de microondas se calentó a 100°C por 30 minutos en un reactor de microondas. Los contenidos del frasco de reacción se vaciaron entonces en 10mL de agua, extraída con diclorometano (3 x 10 mL) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio. El solvente se retiró in vacuo (40°C) para obtener un sólido blanco. El material crudo se purificó usando una columna de cromatografía (98:2 diclorometano: metanol) para proporcionar un aceite incoloro (31 mg, 0.092 mmol, 25%). $R_f = 0.23$ (98:2 diclorometano: metanol); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 8 7.37 (dd, $J = 15.5, 15.5$ Hz, 1 H), 6.18 (dd, $J = 15.5, 6.0$ Hz, 1

65

H), 4.48-4.38 (m, 1 H), 3.76-3.25 (m, 8H), 2.81 (s, 3H), 2.08-1.82 (m, 4H), 1.74 (s, 3H), 1.68-1.60 (m, 4H), 1.48-1.42 (m, 2H), 1.05 (s, 6H); Espectro de masa (ESI +ve) m/z 334 (MH+).

Ejemplo 15: (E)-W-Etilo-4-(3-(2,6,6-trimetilciclohex-1-enilo)acrilo)-1,4-diazepan-1-carboxamida

El compuesto titular, obtenido como un aceite incoloro (63 mg 100%), se preparó del producto del Ejemplo 7b siguiendo el procedimiento del Ejemplo 7c excepto el etil isocianato se sustituyó por yodometano. $R_f = 0.1$ (80:20 etilo acetato: hexanos); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 8 7.40 (t, $J = 15.5$ Hz, 1H), 6.21 (dd, $J = 15.5, 6.5$ Hz, 1H), 4.38 (m, 1H), 3.71 (d, 2H), 3.54 (m, 4H), 3.34-3.24 (m, 2H), 2.83 (s, 2H), 2.06 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.03-1.96 (m, 1 H), 1.90 (t, $J = 6.0$ Hz, 1 H), 1.7 (s, 3H), 1.64 (m, 2H), 1.52-1.46 (m, 2H), 1.16 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.07 (s, 6H); Espectro de masa (ESI +ve) m/z 348 (MH+).

Ejemplo 16: (E)-W-Propilo-4-(3-(2,6,6-trimetilciclohex-1-enilo)acrilo)-1,4-diazepan-1-carboxamida

El compuesto titular, obtenido como un aceite amarillo pálido (61.0 mg 93%), se preparó del producto del Ejemplo 7b siguiendo el procedimiento del Ejemplo 7c excepto el propil isocianato se sustituyó por yoduro de metilo. $R_f = 0.15$ (50:50 etilo acetato: hexanos); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 8 7.37 (t, $J = 15.5$ Hz, 1 H), 6.18 (dd, $J = 15.5, 7.0$ Hz, 1 H), 4.51-4.33 (m, 2H), 3.74 (t, $J = 5.5$ Hz, 1H), 3.62 (t, $J = 5.5$ Hz, 2H), 3.57-3.44 (m, 4H), 3.34 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 3.15 (m, 3H), 2.08-1.93 (m, 3H), 1.86 (dd, $J = 12.0, 6.0$ Hz, 1H), 1.74 (s, 4H), 1.67-1.42 (m, 7H), 1.04 (s, 6H), 0.91 (t, $J = 7.5$ Hz, 5H); Espectro de masa (ESI +ve) m/z 350.3 (MH+).

Ejemplo 17: (E)-W-Isopropil-4-(3-(2,6,6-trimetilciclohex-1-enilo)acrilo)-1,4-diazepan-1-carboxamida

El compuesto titular, obtenido como un aceite amarillo pálido (66.0 mg 99%), se preparó del producto del Ejemplo 7b siguiendo el procedimiento del Ejemplo 7c excepto el isopropil isocianato se sustituyó por yodometano. $R_f = 0.70$ (90:10 dicloro-metano metanol); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 8 7.36 (t, $J = 16.0$ Hz, 1 H), 6.18 (dd, $J = 15.5, 6.5$ Hz, 1 H), 4.29 (m, 1 H), 3.95 (dd, $J = 12.5, 6.0$ Hz, 1 H), 3.58 (m, 7H), 3.33 (s, 1 H), 2.79 (d, $J = 2.5$ Hz, 1 H), 2.11-1.78 (m, 4H), 1.73 (s, 3H), 1.61 (dd, $J = 5.5, 3.5$ Hz, 2H), 1.52-1.38 (m, 3H), 1.12 (m, 6H), 1.03 (s, 6H); Espectro de masa (ESI +ve) m/z 362 (MH+).

Ejemplo 18: (E)-Metilo-4-(3-(2,6,6-trimetilciclohex-1-enilo)acrilo)-1,4-diazepan-1-carboxilato

El compuesto titular, obtenido como un sólido incoloro (40.1 mg 67%), se preparó del producto del Ejemplo 7b siguiendo el procedimiento del Ejemplo 7c excepto el metil cloroformato se sustituyó por yodometano. $R_f = 0.45$ (75:25 diclorometano: etilo acetato); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 8 7.3 (t, $J = 17.0$ Hz, 1 H), 6.15 (t, $J = 12.5$ Hz, 1 H), 3.75-3.34 (m, 11 H), 2.02 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 1.86 (m, 3H), 1.73 (s, 3H), 1.60 (m, 2H), 1.51-1.38 (m, 2H), 1.03 (s, 6H); Espectro de masa (ESI +ve) m/z 335 (MH+).

Ejemplo 19: (E)-W-Etilo-4-(3-(2,6,6-trimetilciclohex-1-enilo)acrilo)-1,4-diazepan-1-carboxilato*

El compuesto titular, obtenido como un aceite amarillo pálido (61 mg 98%), se preparó del producto del Ejemplo 7b siguiendo el procedimiento del Ejemplo 7c excepto el etil cloroformato se sustituyó por yodometano. $R_f = 0.1$ (25:75 etilo acetato: diclorometano); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 8 7.34 (d, 1 H), 6.16 (dd, $J = 15.5, 6.5$ Hz, 1 H), 4.52 (s, 1 H), 3.75-3.41 (m, 7H), 3.37-3.15 (m, 3H), 2.05-1.78 (m, 4H), 1.71 (s, 3H), 1.63-1.53 (m, 2H), 1.48-1.39 (m, 2H), 1.10 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.01 (s, 6H); Espectro de masa (ESI +ve) m/z 349 (MH+).

Ejemplo 20: (E)-1-(4-(Metilsulfonilo)-1,4-diazepan-1-ilo)-3-(2,6,6-trimetilciclohex-1-enilo)prop-2-en-1-uno*

El compuesto titular, obtenido como un aceite incoloro (48 mg 75%), se preparó del producto del Ejemplo 7b siguiendo el procedimiento del Ejemplo 7c excepto el metilsulfonil cloruro se sustituyó por yodometano. $R_f = 0.7$ (10:90 metanol: diclorometano); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 8 7.41 (m, 1H), 6.25-6.11 (m, 1 H), 3.75 (m, 4H), 3.41 (m, 4H), 2.84 (s, 3H), 1.98 (m, 2H), 1.74 (s, 3H), 1.65-1.54 (m, 2H), 1.51-1.39 (m, 4H), 1.09-0.98 (s, 6H); Espectro de masa (ESI +ve) m/z 355 (MH+).

Ejemplo 21: (E)-1-(4-Etilsulfonil)-1,4-diazepan-1-yl)-3-(2,6,6-trimetilciclohex-1-enil)proporción-2-en-1-uno*

El compuesto titular, obtenido como un aceite amarillo pálido (58 mg, 86%), se preparó del producto del Ejemplo 7b siguiendo el procedimiento del Ejemplo 7c excepto el cloruro de etanesulfonil se sustituyó por yodometano. $R_f = 0.75$ (10:90 metanol: diclorometano); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 8 7.40 (m, 1H), 6.18 (m, 1 H), 3.72 (m, 5H), 3.53-3.30 (m, 2H), 2.99 (m, 2H), 2.78 (s, 2H), 2.08-1.89 (m, 4H), 1.73 (s, 3H), 1.45 (m, 2H), 1.31 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.21 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.03 (s, 6H); Espectro de masa (ESI +ve) m/z 369 (MH+).

Ejemplo 22: (E)-1-(4-(Trifluorometilsulfonil)-1,4-diazepan-1-ilo)-3-(2,6,6-tri-metilciclohex-1-enilo)prop-2-en- 1-uno*

El compuesto titular, obtenido como un aceite incoloro (22 mg 30%), se preparó del producto del Ejemplo 7b siguiendo el procedimiento del Ejemplo 7c excepto el trifluorometanesulfonyl cloruro se sustituyó por yodometano. $R_f = 0.25$ (25:75 etilo acetato: diclorometano); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 8 7.45 (m, 1H), 6.17 (m, 1 H), 3.67 (m, 8H), 2.09-1.95 (m, 4H), 1.74 (s, 3H), 1.61 (m, 2H), 1.53-1.44 (m, 2H), 1.05 (s, 6H); espectro de masa (ESI +ve) m/z 409 (MH+).

Ejemplo 23: (E)-W-Metil-4-(3-(2,6,6-trimetilciclohex-1-enilo)acril)-1,4-diazepan-1-carbotioamida

El compuesto titular, obtenido como un aceite amarillo pálido (50 mg 79%), se preparó del producto del Ejemplo 7b siguiendo el procedimiento del Ejemplo 7c excepto el metil tioisocianato se sustituyó por yodometano. $R_f = 0.15$ (25:75 etilo acetato: diclorometano); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 8 7.35 (t, $J = 16.0$ Hz, 1 H), 6.19 (m, 1 H), 5.87 (m, 1 H), 4.17 (t, $J = 5.0$ Hz, 1 H), 3.98-3.72 (m, 5H), 3.57 (m, 3H), 3.12 (d, $J = 4.0$ Hz, 3H), 2.78 (s, 2H), 1.98 (m, 4H), 1.73 (s, 3H), 1.64-1.55 (m, 2H), 1.46 (m, 2H), 1.03 (s, 6H); espectro de masa (ESI +ve) m/z 350 (MH+).

Ejemplo 24: (E)-W-Etilo-4-(3-(2,6,6-trimetilciclohex-1-enilo)acril)-1,4-diazepan-1-carbotioamida

El compuesto titular, obtenido como un aceite amarillo pálido (66 mg, 100%), se preparó del producto del Ejemplo 7b siguiendo el procedimiento del Ejemplo 7c excepto el etil tioisocianato que se sustituyó por yodometano. $R_f = 0.28$ (80:20 etilo acetato: hexanos); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 8 7.43 (t, $J = 15.5$ Hz, 1 H), 6.23 (m, 1 H), 5.48 (s, 1 H), 4.20 (t, $J = 5.0$ Hz, 1 H), 4.02-3.90 (m, 2H), 3.82-3.76 (m, 1 H), 3.71 (m, 2H), 3.60 (m, 3H), 2.83 (s, 2H), 2.07 (m, 2H), 2.03-1.94 (m, 1H), 1.77 (s, 3H), 1.69-1.58 (m, 4H), 1.54-1.47 (m, 2H), 1.26 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.08 (s, 6H); Espectro de masa (ESI +ve) m/z 364 (MH+).

Ejemplo 25: (E)-W-Propil-4-(3-(2,6,6-trimetilciclohex-1-enilo)acril)-1,4-diazepan-1-carbotioamida

El compuesto titular, obtenido como un aceite amarillo pálido (64 mg 94%), se preparó del producto del Ejemplo 7b siguiendo el procedimiento del Ejemplo 7c excepto el propil tioisocianato se sustituyó por yodometano. $R_f = 0.55$ (25:75 etilo acetato: diclorometano); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 8 7.38 (t, $J = 16.5$ Hz, 1 H), 6.21 (m, 1 H), 5.67 (m, 1 H), 4.18 (m, 1 H), 3.99-3.74 (m, 4H), 3.65-3.50 (m, 5H), 2.09-1.93 (m, 4H), 1.75 (s, 3H), 1.68-1.56 (m, 4H), 1.48 (m, 2H), 1.5 (s, 6H), 0.95 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H); Espectro de masa (ESI +ve) m/z 378 (MH+).

Ejemplo 26: (E)-W-isopropil-4-(3-(2,6,6-trimetilciclohex-1-enilo)acril)-1,4-diazepan-1-carbotioamida

El compuesto titular, obtenido como un aceite amarillo pálido (64 mg 94%), se preparó del producto del Ejemplo 7b siguiendo el procedimiento del Ejemplo 7c excepto el isopropil tioisocianato se sustituyó por yodometano. $R_f = 0.5$ (25:75 etilo acetato: diclorometano); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 8 7.38 (t, $J = 16.5$ Hz, 1 H), 6.21 (m, 1 H), 5.34 (m, 7.5 Hz, 1 H), 4.64 (m, 1 H), 4.13 (m, 1 H), 3.83 (m, 4H), 3.57 (m, 3H), 2.08-1.92 (m, 4H), 1.75 (s, 3H), 1.62 (m, 2H), 1.51-1.43 (m, 2H), 1.24 (d, $J = 6.5$ Hz, 6H), 1.05 (s, 6H); Espectro de masa (ESI +ve) m/z 378 (MH+).

Ejemplo 27: (E)-1-(4-Metilpiperazina-1-ilo)-3-(2,6,6-trimetilciclohex-1-enilo)prop-2-en-1-uno

El compuesto titular obtenido como un aceite amarillo pálido (112 mg, 81%), se preparó del producto del Ejemplo 1 siguiendo el procedimiento del Ejemplo 6 excepto el W-metilpiperazina se sustituyó por morfolina. $R_f = 0.28$ (90:10 diclorometano: metanol); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_2Cl_2) 8 7.26 (d, 1H, $J = 16$ Hz), 6.25 (d, 1H, $J = 16$ Hz), 3.74-3.47 (m, 4H), 2.41-2.38 (m, 4H), 2.30 (s, 3H), 2.08 (t, 2H, $J = 6.4$ Hz), 1.77 (s, 3H), 1.69-1.63 (m, 2H), 1.53-1.50 (m, 2H), 1.8 (s, 6H); Espectro de masa (ESI +ve) m/z 277.2 (MH+).

Ejemplo 28: (E)-1-(4-Etilpiperazina-1-ilo)-3-(2,6,6-trimetilciclohex-1-enilo)prop-2-en-1-uno

28a. (E)-ferf-Butilo 4-(3-(2,6,6-trimetilciclohex-1-enilo)acril) piperazina-1-carboxilato

El compuesto titular, obtenido como un aceite incoloro (3.60 g 99%), se preparó del producto del Ejemplo 1 siguiendo el procedimiento del Ejemplo 3 excepto ferf-butilo piperazina-1-carboxilato se sustituyó por metilamina hidroclicorida y el 0-benzotriazol-W,W,W,W-tetrametiluronio hexafluorofosfato (HBTU) se sustituyó por 2-(7-aza-1H-benzotriazol-1-ilo)-1,1,3,3-tetrametiluronio hexafluorofosfato (HATU). $R_f = 0.21$ in (20:80 etilo acetato:hex- anos); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 8 7.38 (d, $J = 15.5$ Hz, 1 H), 6.21 (d, $J = 13.0$ Hz, 1 H), 3.70-3.48 (m, 8H), 2.06 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 1.77 (s, 3H), 1.67-1.62 (m, 2H), 1.49 (s, 11 H), 1.10 (s, 6H); Espectro de masa (ESI +ve) m/z 363 (MH+).

28b. (E)-1-(Piperazina-1-ilo)-3-(2,6,6-trimetilciclohex-1-enilo)prop-2-en-1-uno

El compuesto titular obtenido como un aceite amarillo (250 mg, 96%), se preparó del producto del Ejemplo 28a siguiendo el procedimiento del Ejemplo 7b. $R_f = 0.36$ (91:8:1 diclorometano: metanol: hidróxido de amonio); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_2Cl_2) 8 7.25 (d, $J = 16.0$ Hz, 1 H), 6.24 (d, $J = 16.0$ Hz, 1 H), 3.70-3.45 (m, 4H), 2.88-2.83 (m, 4H), 2.07 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 1.77 (s, 3H), 1.69-1.63 (m, 2H), 1.53-1.50 (m, 2H), 1.08 (s, 6H); Espectro de masa (ESI +ve) m/z 263 (MH+).

28c. (E)-1-(4-Etilpiperazina-1-ilo)-3-(2,6,6-trimetilciclohex-1-enilo)prop-2-en-1-uno

El compuesto titular, obtenido como un aceite amarillo (21 mg 38%), se preparó del producto del Ejemplo 28b siguiendo el procedimiento del Ejemplo 7c excepto el bromuro etilo se sustituyó por idometano, acetonitrilo se sustituyó por diclorometano y la reacción se calentó a 50°C en lugar de a temperatura ambiente. $R_f = 0.28$ (95:5 diclorometano: metanol); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 8 7.30 (d, $J = 16.0$ Hz, 1 H), 6.23 (d, $J = 16.0$ Hz, 1 H), 3.80-3.60 (m, 4H), 2.55-2.42 (m, 6H), 2.07 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 1.78 (s, 3H), 1.69-1.62 (m, 2H), 1.53-1.50 (m, 2H), 1.12 (t, $J = 6.0$ Hz, 3H), 1.07 (s, 6H); Espectro de masa (ESI +ve) m/z 291 (MH^+).

Ejemplo 29: (E)-1-(4-Propipiperazina-1-ilo)-3-(2,6,6-trimetilciclohex-1-enilo)prop-2-en-1-uno

El compuesto titular, obtenido como un aceite amarillo palido (3.5 mg, 6%), se preparó del producto del Ejemplo 28b siguiendo el procedimiento del Ejemplo 7c excepto el propil yoduro se sustituyó por iodometano. $R_f = 0.53$ (90:10 diclorometano: metanol); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 8 7.35 (d, $J = 16.0$ Hz, 1 H), 6.22 (d, $J = 16.0$ Hz, 1 H), 3.79-3.46 (m, 4H), 2.95-2.84 (m, 4H), 2.05 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 1.76 (s, 3H), 1.71 (s, 2H), 1.63 (m, 2H), 1.53-1.45 (m, 2H), 1.07 (s, 6H); Espectro de masa (ESI +ve) m/z 305 (MH^+).

Ejemplo 30: (E)-1-(4-Acetilpiperazina-1-ilo)-3-(2,6,6-trimetilciclohex-1-enilo)prop-2-en-1-uno

El compuesto titular, obtenido como un aceite incoloro (52 mg 90%), se preparó del producto del Ejemplo 28b siguiendo el procedimiento del Ejemplo 7c excepto el cloruro acetil se sustituyó por iodometano. $R_f = 0.16$ (98:2 diclorometano: metanol); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_2Cl_2) 8 7.32 (d, $J = 16.0$ Hz, 1 H), 6.25 (d, $J = 16.0$ Hz, 1 H), 3.79-3.46 (m, 8H), 2.14-2.03 (m, 5H), 1.78 (s, 3H), 1.70-1.61 (m, 2H), 1.55-1.50 (m, 2H), 1.09 (s, 6H); Espectro de masa (ESI +ve) m/z 305 (MH^+).

Ejemplo 31: (E)-1-(4-Propionilpiperazina-1-ilo)-3-(2,6,6-trimetilciclohex-1-enilo) prop-2-en-1-uno

El compuesto titular, obtenido como un aceite incoloro (31 mg 51%), se preparó del producto del Ejemplo 28b siguiendo el procedimiento del Ejemplo 7c excepto el cloruro de propionil se sustituyó por iodometano. $R_f = 0.10$ (98:2 diclorometano: metanol); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 8 7.40 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 6.22 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 3.81-3.47 (m, 8H), 2.40 (dt, $J = 7.5, 5.0$ Hz, 4H), 2.07 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 1.77 (s, 3H), 1.64 (m, 2H), 1.53-1.46 (m, 2H), 1.23-1.14 (m, 2H), 1.08 (s, 6H); Espectro de masa (ESI +ve) m/z 319 (MH^+).

Ejemplo 32: (E)-1-(Piperazina-1-ilo)-3-(2,6,6-trimetilciclohex-1-enilo)prop-2-en-1-uno

El compuesto titular, obtenido como un aceite incoloro (65 mg 96%), se preparó del producto del Ejemplo 28b siguiendo el procedimiento del Ejemplo 7c excepto el anhídrido trifluoroacetil se sustituyó por iodometano. $R_f = 0.25$ (98:2 dicloro-metano: metanol); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 8 7.42 (d, $J = 16.0$ Hz, 1 H), 6.20 (d, $J = 16.0$ Hz, 1 H), 3.70 (m, 8H), 2.10-2.01 (m, 2H), 1.77 (s, 3H), 1.64 (m, 2H), 1.53-1.45 (m, 2H), 1.07 (s, 6H); Espectro de masa (ESI +ve) m/z 359 (MH^+).

El producto del Ejemplo 28b (50 mg, 0.189 mmol) y trietilamina (79 mL, 0.567 mmol) se disolvió en anhídrido diclorometano (4 mL) a temperatura ambiente bajo argón y se revolvió por 5 minutos. A esta reacción mezclada se le agregó trimetilsilil isocianato (76 mL, 0.567 mmol). La reacción se mezcló entonces a temperatura ambiente por 18 horas.

La reacción mezclada se vació en una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (10 mL) y se extrajo con diclorometano (3x10 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y el concentrado *in vacuo*. El producto se purificó por medio de una columna de cromatografía para crear el compuesto titular como un sólido blanco (60 mg, cuantitativo). $\text{Mp} = 144$ °C; $R_f = 0.31$ (96:4 diclorometano: metanol); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 8 7.39 (d, $J = 16.0$ Hz, 1 H), 6.21 (d, $J = 16.0$ Hz, 1 H), 4.61-4.60 (m, 2H), 3.90-3.40 (m, 8H), 2.06 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 1.77 (s, 3H), 1.66-1.62 (m, 2H), 1.51-1.47 (m, 2H), 1.07 (s, 6H); Espectro de masa (ESI +ve) m/z 306 (MH^+).

Ejemplo 34: (E)-W-Metilol-4-(3-(2,6,6-trimetilciclohex-1-enilo)acril) piperazina-1-carboxamida

El compuesto titular obtenido como un aceite transparente (51 mg, 85%), se preparó del producto del Ejemplo 28b siguiendo el procedimiento del Ejemplo 14. $R_f = 0.50$ (50:50 etilo acetato: hexano); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 8 7.42 (d, 1H, $J = 16.0$ Hz), 6.20 (d, 1 H, $J = 16.0$ Hz), 4.45 (br s, 1H), 3.80-3.30 (m, 8H), 2.88 (s, 3H), 2.09 (t, 2H, $J = 6.4$ Hz), 1.77 (s, 3H), 1.70-1.64 (m, 2H), 1.53-1.45 (m, 2H), 1.07 (s, 6H); Espectro de masa (ESI +ve) m/z 320 (MH^+).

Ejemplo 35: (E)-W-Etilo-4-(3-(2,6,6-trimetilciclohex-1-enilo)acrilo)piperazima-1-carboxamida

5 El compuesto titular, obtenido como un sólido blanco (25 mg 40%), se preparó del producto del Ejemplo 28b siguiendo el procedimiento del Ejemplo 7c excepto el etil isocianato se sustituyó por yodometano. Mp = 125-128 °C; R_f = 0.50 (2:1 etilo acetato: diclorometano); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8 7.41 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 6.22 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 4.40 (br s, 1H), 3.82-3.30 (m, 10H), 2.13 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 1.77 (s, 3H), 1.70-1.64 (m 2H), 1.53-1.45 (m, 2H), (t, J = 6.0 Hz, 3H), 1.08 (s, 6H); Espectro de masa (ESI +ve) m/z 334 (MH⁺).

Ejemplo 36: (E)-N-Propil-4-(3-(2,6,6-trimetilciclohex-1-enilo)acrilo)piperazina-1-carboxamida

10 El compuesto titular, obtenido como un aceite incoloro (42 mg 57%), se preparó del producto del Ejemplo 28b siguiendo el procedimiento del Ejemplo 7c excepto el n-propil isocianato se sustituyó por yodometano. R_f = 0.21 (98:2 diclorometano: metanol); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8 7.39 (d, J = 16.0 Hz, 1 H), 6.21 (d, J = 16.0 Hz, 1 H), 4.48 (s, 1 H), 3.84-3.33 (m, 8H), 3.24 (q, J = 6.0 Hz, 2H), 2.06 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 1.77 (s, 3H), 1.68-1.46 (m, 9H), 1.07 (s, 6H), 0.95 (t, J = 7.5 Hz, 3H); Espectro de masa (ESI +ve) m/z 348 (MH⁺).

Ejemplo 37: (E)-W-isopropil-4-(3-(2,6,6-trimetilciclohex-1-enilo)acrilo)piperazina-1-carboxamida

20 El compuesto titular, obtenido como un sólido blanco (62 mg 85%), se preparó del producto del Ejemplo 28b siguiendo el procedimiento del Ejemplo 7c excepto el isopropil isocianato se sustituyó por yodometano. Mp = 158-159 °C; R_f = 0.32 (98:2 dicloro-metano: metanol); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8 7.37 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 6.20 (d, J = 16.0 Hz, 1 H), 4.30 (d, J = 7.0 Hz, 1 H), 3.99 (m, 1 H), 3.82-3.31 (m, 9H), 2.05 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 1.76 (s, 3H), 1.67-1.59 (m, 2H), 1.49 (m, 2H), 1.17 (d, J = 6.5 Hz, 6H), 1.06 (s, 6H); Espectro de masa (ESI +ve) m/z 348 (MH⁺).

Ejemplo 38: (E)-Metil 4-(3-(2,6,6-trimetilciclohex-1-enilo)acrilo) piperazina-1-carboxilato

25 El compuesto titular, obtenido como un sólido incoloro (34.0 mg 55%), se preparó del producto del Ejemplo 28b siguiendo el procedimiento del Ejemplo 7c excepto el metil cloroformato se sustituyó por yodometano. R_f = 0.25 in (20:80 etilo acetato: diclorometano); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 8 7.31 (d, J = 15.5 Hz, 1 H), 6.23 (d, J = 15.5 Hz, 1 H), 3.80-3.48 (m, 8H), 2.12-2.01 (m, 2H), 1.76 (s, 3H), 1.73-1.56 (m, 5H), 1.54-1.50 (m, 2H), 1.08 (s, 6H); Espectro de masa (ESI +ve) m/z 321 (MH⁺).

Ejemplo 39: (E)-Etilo 4-(3-(2,6,6-trimetilciclohex-1-enilo)acrilo) piperazina-1-carboxilato

35 El compuesto titular, obtenido como un sólido incoloro (58.0 mg 91%), se preparó del producto del Ejemplo 28b siguiendo el procedimiento del Ejemplo 7c excepto el etil cloroformato se sustituyó por yodometano. R_f = 0.12 in (20:80 etilo acetato hexanos); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 8 7.48 (d, J = 15.5 Hz, 1 H), 6.21 (d, J = 15.5 Hz, 1 H), 4.11-4.38 (m, 2H), 3.78-3.51 (m, 8H), 2.08 (m, 2H), 2.07 (s, 3H), 1.72-1.61(m, 2H), 1.56-1.49 (m, 2H), 1.32 (m, 3H) 1.09 (s, 6H); Espectro de masa (ESI +ve) m/z 335 (MH⁺).

Ejemplo 40: (E)-1-(4-(Metilsulfonil)piperazina-1-yl)-3-(2,6,6-trimetilciclohex-1-enilo)prop-2-en-1-uno*

40 El compuesto titular, obtenido como un sólido blanco (38.2 mg 59%), se preparó del producto del Ejemplo 28b siguiendo el procedimiento del Ejemplo 7c excepto el cloruro de metilfulfonil se sustituyó por yodometano. Mp = 121-123°C; R_f = 0.39 in (1:99 metanol: hexanos); ¹H-NMR (400 MHz, CD₂Cl₂) 8 7.35 (d, J = 12.0 Hz, 1 H), 6.25 (d, J = 12.0 Hz, 1 H), 3.75 (br m, 4H), 3.25 (m, 4H), 2.78 (s, 3H), 2.08-2.01 (m, 2H), 1.85 (s, 3H), 1.65-1.60 (m, 2H), 1.50-1.45 (m, 2H), 1.05 (s, 6H); Espectro de masa (ESI +ve) m/z 341 (MH⁺).

Ejemplo 41: (E)-1-(4-(Etilsulfoniyl)piperazina-1-ilo)-3-(2,6,6-trimetilciclohex-1-enilo)prop-2-en-1-uno*

50 El compuesto titular, obtenido como un sólido blanco (35.0 mg 52%), se preparó del producto del Ejemplo 28b siguiendo el procedimiento del Ejemplo 7c excepto el cloruro de etilsulfonilo se sustituyó por yodometano. Mp = 125-127°C; R_f = 0.15 in (2:98 metanol:hexanos); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 8 7.42 (d, J = 12.0 Hz, 1 H), 6.22 (d, J = 12.0 Hz, 1 H), 3.85-3.70 (m, 4H), 3.40-3.30 (m, 4H), 2.99 (q, J = 6.0 Hz, 2H), 2.08-2.01 (m, 2H), 1.70-1.65 (m 2H), 1.60 (s, 3H), 1.50 (m, 2H), 1.40 (t, J = 6.0 Hz, 3H), 1.06 (s, 6H); Espectro de masa (ESI +ve) m/z 355 (MH⁺).

Ejemplo 42: (E)-1-(4-(Trifluorometilsulfonil)piperazina-1-ilo)-3-(2,6,6-trimetil-ciclohex-1-enilo)prop-2-en-1- uno*

60 El compuesto titular, obtenido como un aceite incoloro (2.50 mg 2.8%), se preparó del producto del Ejemplo 28b siguiendo el procedimiento del Ejemplo 7c excepto el cloruro de trifluorometilsulfonil se sustituyó por yodometano. R_f = 0.75 in (20:80 etilo acetato: diclorometano); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 8 7.45 (d, J = 15.5 Hz, 1 H), 6.22 (d, J = 15.5 Hz, 1 H), 3.99-3.42 (m, 8H), 2.15 (s, 3H), 1.74-1.58 (m, 2H), 1.56-1.48 (m, 2H), 1.25-1.31 (m, 2H), 1.09 (s, 6H); Espectro de masa (ESI +ve) m/z 395 (MH⁺).

Ejemplo 43: (E)-W-Metilo-4-(3-(2,6,6-trimetilciclohex-1-enilo)acrilopiperazmina-1-carbotioamida

El compuesto titular, obtenido como un sólido blanco (38.2 mg 61 %), se preparó del producto del Ejemplo 28b siguiendo el procedimiento del Ejemplo 7c excepto el metil isotiocianato se sustituyó por yodometano. Mp = 55-57°C; $R_f = 0.37$ in (65:35 etil acetato: diclorometano); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 8 7.44 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H), 6.22 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H), 5.98 (s, 1H), 4.18 (s, 2H), 3.89-3.68 (m, 6H), 3.19 (s, 3H), 2.12-2.08 (m, 2H), 1.75 (s, 3H), 1.72-1.61 (m, 2H) 1.52-1.49 (m, 2H), 1.10 (s, 6H); Espectro de masa (ESI +ve) m/z 336 (MH^+).

Ejemplo 44: (E)-W-Etilo-4-(3-(2,6,6-trimetilciclohex-1-enilo)acrilopiperazmina-1-carbotioamida

El compuesto titular, obtenido como un sólido blanco (42.0 mg 63%), se preparó del producto del Ejemplo 28b siguiendo el procedimiento del Ejemplo 7c excepto el etil isotiocianato se sustituyó por yodometano. Mp = 133-135°C; $R_f = 0.33$ in (50:50 etilo acetato: diclorometano); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 8 7.42 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 6.20 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 5.50 (br s, 1H), 4.25-4.10 (m, 2H), 3.95-3.65 (m, 8H), 2.12-2.08 (m, 2H), 1.75 (s, 3H), 1.68-1.58 (m, 2H) 1.52-1.49 (m, 2H), 1.30 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 1.08 (s, 6H); Espectro de masa (ESI +ve) m/z 350 (MH^+).

Ejemplo 45: (E)-W-Propilo-4-(3-(2,6,6-trimetilciclohex-1-enilo)acrilopiperazmina-1-carbotioamida

El compuesto titular, obtenido como un sólido blanco (37.9 mg 55%), se preparó del producto del Ejemplo 28b siguiendo el procedimiento del Ejemplo 7c excepto el propil isotiocianato se sustituyó por yodometano. Mp = 128-130°C; $R_f = 0.53$ in (50:50 etilo acetato: diclorometano); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 8 7.46 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H), 6.23 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H), 5.59 (s, 1H), 4.19 (s, 2H), 3.91-3.64 (m, 8H), 2.09 (s, 2H), 1.86-1.62 (m, 7H), 1.49 (s, 2H), 1.13-0.93 (m, 9H); Espectro de masa (ESI +ve) m/z 364 (MH^+).

Ejemplo 46: (E)-W-Isopropilo-4-(3-(2,6,6-trimetilciclohex-1-enilo)acrilopiperazmina-1-carbotioamida

El compuesto titular, obtenido como un sólido blanco (35.2 mg 51 %), se preparó del producto del Ejemplo 28b siguiendo el procedimiento del Ejemplo 7c excepto el isopropil isotiocianato se sustituyó por yodometano. Mp = 147-148°C; $R_f = 0.51$ in (50:50 etilo acetato: diclorometano); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 8 7.48 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H), 6.22 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H), 5.25 (s, 1H), 4.77-4.62 (m, 1H), 4.18 (s, 1H), 3.92-3.63 (m, 6H), 2.18-2.06 (m, 2H), 1.78 (s, 3H), 1.71-1.63 (m, 3H) 1.48-1.50 (m, 2H), 1.29 (m, 6H), 1.08 (s, 6H); Espectro de masa (ESI +ve) m/z 364 (MH^+).

Ejemplo 47: (S,E)-1-(3-Hidroxipirrolidina-1-yl)-3-(2,6,6-trimetilciclohex-1-enil)proporción-2-en-1-uno

El compuesto titular, obtenido como un aceite incoloro (196 mg 97%), se preparó del producto del Ejemplo 1 siguiendo el procedimiento del Ejemplo 3 excepto (S)-pirrolidina-3-ol se sustituyó por hidrocloreuro de metilamina y el acetonitrilo se sustituyó por diclorometano. $R_f = 0.20$ (etilo acetato); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 5 7.36 (m, 1H), 6.08 (dd, $J = 15.5, 8.5$, 1H), 4.54 (m, 1H), 3.76-3.58 (m, 4H), 3.03-2.88 (m, 1H), 2.05 (m, 4H), 1.76 (s, 3H), 1.63 (m, 2H), 1.49 (m, 2H), 1.07 (s, 6H); Espectro de masa (ESI +ve) m/z 264 (MH^+).

Ejemplo 48: (S,E)-1-(3-(2,6,6-Trimetilciclohex-1-enilo)acrilopirrolidina-3-ilo carbamato

Se agregó tricloroacetil isocianato (63 mL, 0.53 mmol) a la solución del producto del Ejemplo 47 (70 mg, 0.26 mmol). La solución se revolvió durante la noche a una temperatura ambiente y después se enfrió con agua (0.5 mL). Se añadió etilo acetato (20 mL) para diluir la reacción de la mezcla, y se extrajo la fase orgánica con agua (20 mL). Se separó la capa orgánica y se secó sobre sulfato de magnesio y el solvente se removió *in vacuo*. El producto deseado se aisló por medio de una placa de preparación en una capa delgada de cromatografía (100% EtOAc) para obtener un aceite transparente (23 mg, 15%). $R_f = 0.42$ (etilo acetato); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 8 7.40 (d, $J = 15.0$, 1H), 6.80 (dd, $J = 15.5, 1$ H), 5.30 (m, 1H), 4.74 (m, 2H), 3.72-3.66 (m, 4H), 3.62 (m, 2H), 2.17 (m, 2H), 2.06 (s, 3H), 1.77 (d, $J = 5.5, 2$ H), 1.63 (m, 2H), (s, 6H); Espectro de masa (ESI +ve) m/z 307 (MH^+).

Ejemplo 49: (E)-1-(3-Amopirrolidina-1-yl)-3-(2,6,6-trimetilciclohex-1-enilo)prop-2-en-1-uno hidrocloreuro**49a. (E)-ferf-Butilo 1-(3-(2,6,6-trimetilciclohex-1-enilo)acrilopirrolidina-3-ilo carbamato**

El compuesto titular, obtenido como un aceite incoloro (210 mg 75%), se preparó del producto del Ejemplo 1 siguiendo el procedimiento del Ejemplo 3 excepto tert-butilo pirrolidina-3-ilocarbomato se sustituyó por hidrocloreuro de metilamina. El producto en crudo se llevó a cabo sin mayor purificación. $R_f = 0.2$ in (40:60 etilo acetato: hexanos); Espectro de masa (ESI +ve) m/z 363 (MH^+).

49b. (E)-1-(3-Aminopirrolidina-1-ilo)-3-(2,6,6-trimetilciclohex-1-enilo)prop-2-en-1-uno

El producto del Ejemplo 49a se disolvió en una solución 4N de ácido hidrocloreuro en 1,4-dioxano (2 mL) y se mezcló a temperatura ambiente por 1 hora. La solución reactiva se concentró *in vacuo* a aproximadamente 0.5 mL. El producto en crudo se añadió con una pipeta al eter dietílico (50 mL) donde se formó un precipitado blanco. El

precipitado se filtró, enjuagó con éter y se secó a baja presión para obtener el producto deseado como un sólido blanco (70 mg, 84%). Mp = 188°C; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8 8.40-8.35 (m, 3H), 7.17 (m, 1H), 6.15 (m, 1H); 3.79 (m, 2H), 3.62 (m, 2H), 2.26 (m, 1H), 2.04 (m, 4H), 1.73 (s, 3H), 1.58 (m, 2H), 1.45 (m, 2H), 1.03 (s, 6H); Espectro de masa (ESI +ve) *m/z* 263 (MH⁺).

5

Ejemplo 50: (E)-1-(1-(3-(2,6,6-Trimetilciclohex-1-enilo)acrilo) piperolidina-3-ilo) urea

El compuesto titular obtenido como un aceite incoloro (6.7 mg, 9%), se preparó del producto del Ejemplo 49b siguiendo el procedimiento del Ejemplo 48. R_f = 0.25 (90:10 cloroformo: metanol); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8 7.35 (d, *J* = 15.5, 1 H), 6.50 (m, 1 H), 6.08 (t, *J* = 15.5, 1 H), 5.04 (br s, 2H), 4.32 (m, 1H), 3.61 (m, 4H), 2.06-2.05 (m, 4H), 1.76 (s, 3H), 1.62 (m, 2H), 1.48 (m, 2H), 1.07 (m, 6H); Espectro de masa (ESI +ve) *m/z* 306 (MH⁺).

10

Ejemplo 51: 4-(3-(2,6,6-Trimetilciclohex-1-enil)acrilo)piperazina-1-carboxamida

15 51a. 1-(Piperazina-1-ilo)-3-(2,6,6-trimetilciclohex-1-enilo)propano-1-uno

El Ejemplo 28b (100 mg, 0.381 mmol) se disolvió en metanol anhídrido (10 mL) bajo argón y se mezcló a temperatura ambiente. A esta reacción mezclada se le agregó virutas de magnesio (83.0 mg, 3.41 mmol). La reacción se mezcló entonces bajo argón a temperatura ambiente por 48 horas.

20

Se removió el metanol *in vacuo* y el residuo se enfrió en agua (20 mL). La fase acuosa se extrajo del cloroformo (3 x 10 mL) y la fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio. Se removió el solvente *in vacuo* para obtener un aceite amarillo (62 mg crudo). El producto se purificó con una delgada capa preparativa de cromatografía para obtener el compuesto titular, como aceite claro (4.2 mg, 4%). R_f = 0.39 (95:5 diclorometano metanol); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8 3.66-3.60 (m, 2H), 3.50-3.43 (m, 2H), 2.88 (d, *J* = 4.5 Hz, 4H), 2.36 (s, 3H), 1.93 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 1.64-1.55 (m, 5H), 1.44 (dd, *J* = 7.5, 4.0 Hz, 2H), 1.29 (m, 1H), 1.17-1.10 (m, 1H), 1.02 (s, 6H); Espectro de masa (ESI +ve) *m/z* 265 (MH⁺).

25

30 51b.)4-(3-(2,6,6-Trimetilciclohex-1-enil)acrilo)piperazina-1-carboxamida

El compuesto titular obtenido como un sólido blanco (3.0 mg, 61%), se preparó del producto del Ejemplo 51a siguiendo el procedimiento del Ejemplo 33. R_f = 0.45 (95:5 diclorometano:metanol); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8 4.53 (s, 2H), 3.74-3.66 (m, 2H), 3.52 (s, 4H), 3.40 (s, 2H), 2.38 (s, 3H), 1.93 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 1.67-1.55 (m, 6H), 1.48-1.41 (m, 2H), 1.33-1.26 (m, 2H), 1.14 (m, 2H), 1.02 (s, 6H); Espectro de masa (ESI +ve) *m/z* 308 (MH⁺).

30

35

Ejemplo 52: (S,E)-2-Metilo-4-(3-(2,6,6-trimetilciclohex-1-enilo)acrilo)piper-azmina-1-carboxamida

40 52a. (S)-ferf-Butilo 4-carbamoil-3-metilpiperazina-1-carboxilato

El compuesto titular obtenido como una espuma amarilla (480 mg, cantidad) se preparó de (S)-1-Boc-3-metilpiperazina siguiendo el procedimiento del Ejemplo 33. [α]_D²⁰ = 14 ° (c = 0.005, EtOH); R_f = 0.52 (95:5 diclorometano: metanol +0.1% (v/v) hidróxido de amonio); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8 4.81 (s, 2H), 3.97 (m, 5H), 3.09 (m, 3H), 2.99-2.73 (m, 1 H), 1.47 (s, 9H), 1.42-1.36 (m, 1H), 1.18 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H); Espectro de masa (ESI +ve) *m/z* 244 (MH⁺).

40

45 52b. (S)-2-Metilpiperazina-1-carboxamida

El compuesto titular obtenido como un aceite amarillo (480 mg), se preparó del producto del Ejemplo 52a siguiendo el procedimiento del Ejemplo 7b. El producto en crudo se llevó a cabo sin purificación. R_f = 0.1 (95:5 diclorometano: metanol +0.1% (v/v) hidróxido de amonio); Espectro de masa (ESI +ve) *m/z* 144 (MH⁺).

45

50

52c. (S,E)-2-Metilo-4-(3-(2,6,6-trimetilciclohex-1-enilo)acrilo)piperazmina-1-carboxamida

El compuesto titular, obtenido como un aceite incoloro (315 mg 56%), se preparó del producto del Ejemplo 1 siguiendo el procedimiento del Ejemplo 3 excepto el producto del Ejemplo 52b se substituyó por hidrocloreuro de metilamina. [α]_D²⁰ = 16 ° (c = 0.005, CHCl₃); R_f = 0.43 (95:5 diclorometano: metanol +0.1% (v/v) hidróxido de amonio); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8 7.41 (d, *J* = 15.0 Hz, 1 H), 6.29-6.10 (m, 1 H), 4.57 (s, 3H), 4.41-4.23 (m, 1 H), 4.12-3.55 (m, 3H), 3.51 (d, *J* = 5.0 Hz, 1 H), 3.22 (s, 3H), 2.94-2.79 (m, 1 H), 2.06 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 1.76 (s, 3H), 1.71-1.59 (m, 3H), 1.50 (m, 2H), 1.21 (s, 3H), 1.07 (s, 6H); Espectro de masa (ESI +ve) *m/z* 320 (MH⁺).

55

60 Ejemplo 53: (R,E)-2-Metilo-4-(3-(2,6,6-trimetilciclohex-1-enilo)acrilo)piper-azmina-1-carboxamida 53a. (R)-ferf-Butilo 4-carbamoil-3-metilpiperazina-1-carboxilato

El compuesto titular obtenido como una espuma amarilla (377 mg, 65%) se preparó de (R)-1-Boc-3-metilpiperazina siguiendo el procedimiento del Ejemplo 7b. [α]_D²⁰ = -35 ° (c = 0.005, EtOH); R_f = 0.48 (95:5 diclorometano: metanol +0.1% (v/v) hidróxido de amonio); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8 4.50 (s, 2H), 4.23-3.52 (m, 5H), 3.10 (m, 2H), 3.01-2.78 (m, 1H), 1.63 (s, 1H), 1.49 (s, 10H), 1.21 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H); Espectro de masa (ESI +ve) *m/z* 244 (MH⁺).

65

53b. (R)-2-Metilpiperazmina-1-carboxamida

El compuesto titular obtenido como un aceite amarillo (552 mg), se preparó del producto del Ejemplo 53a siguiendo el procedimiento del Ejemplo 7b. El producto en crudo se llevó a cabo sin purificación. $R_f = 0.1$ (95:5 diclorometano: metanol +0.1% (v/v) hidróxido de amonio); Espectro de masa (ESI +ve) m/z 144 (MH⁺).

53c. (R,E)-2-Metilo-4-(3-(2,6,6-trimetilciclohex-1-enilo)acrilo)piperazmina-1-carboxamida

El compuesto titular, obtenido como un sólido incoloro amorfo (120 mg 31%), se preparó del producto del Ejemplo 1 siguiendo el procedimiento del Ejemplo 3 excepto el producto del Ejemplo 53b se substituyó por hidrocloreuro de metilamina. $[a]_D = -11^\circ$ (c = 0.005, CHCl₃); $R_f = 0.33$ (93:7 diclorometano: metanol +0.1% (v/v) hidroxido de amonio)¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8 7.38 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H), 6.29-6.07 (m, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.38-4.21 (m, 1H), 3.94-3.09 (m, 6H), 2.04 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 1.74 (s, 3H), 1.66-1.57 (m, 2H), 1.50-1.43 (m, 5H), 1.40 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), (s, 3H), 1.05 (s, 6H); Espectro de masa (ESI +ve) m/z 320 (MH⁺).

Ejemplo 54: (E)-W²-Metilo-4-(3-(2,6,6-trimetilciclohex-1-en-1-ilo)acrilo)piperazmina-1,2-dicarboxamida***54a. 4-((Benzloxio)carbonilo)-1-(tert-butoxicarbonilo)piperazina-2-ácido carboxílico**

El compuesto titular se preparó de acuerdo al procedimiento de [Kempf, D. J.; Norbeck, D. W.; Sham, H. L. U.S. Patente 5,455,351, Octubre 3, 1995]. Se disolvió piperazina-2-ácido carboxílico (10.0 g, 77.0 mmol) en una solución al 1:1 de 1,4-dioxano: agua (100 mL) a temperatura mezclando fuertemente. La solución limpia se ajustó al pH 11 añadiendo una solución acuosa de hidróxido de sodio (80 mL de una solución a 1)N. El pH se monitoreó *in situ* con un medidor de pH durante toda la reacción. El matraz con la reacción se adaptó con un embudo adicional que contenía una solución de N- a-(benziloxicarboniloxido) succinamida (13.6 g, 55 mmol) in 1,4-dioxano (50 mL). La solución de N-a-(benziloxicarboniloxido) succinamida se añadió después de 45 minutos a temperatura ambiente y el pH se mantuvo sobre 10 con la adición periódica de 1N hidróxido de sodio. El pH de la solución se ajustó a 9.5 y se añadió 2-(tert-butoxicarboniloximino)-2-fenilacetoneitrilo (13.4 g, 55 mmol) a la solución 1,4-dioxano (50 mL) durante 10 minutos. El pH se mantuvo en 9.5 y la solución se mezcló a temperatura ambiente durante 17 horas. Después la solución se acidificó a pH 2 y la solución acuosa se enjuagó con éter dietilo (3 x 150 mL). La solución acuosa se enfrió a 0°C y se acidificó añadiendo un concentrado de ácido hidrocloreico. La solución acidificada se extrajo con etil acetato (5 x 150 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y concentraron *in vacuo*. El residuo se trituró con una solución 1:1 de diclorometano: hexanos (150 mL) y se removió el solvente *in vacuo* para obtener un producto como un aceite amarillo viscoso (15.7 g, 43 mmol, 80%). $R_f = 0.60$ (66:34 diclorometano: etilo acetato + 0.1% (v/v) ácido acético); ¹H-NMR (400 MHz, DMSO) 8 13.0 (br s, 1 H), 7.37-7.36 (m, 5H), 5.05 (s, 2H), 4.54-4.33 (m, 2H), 3.90-3.66 (m, 2H), 3.07-2.81 (m, 4H), 1.38 (s, 9H); Espectro de masa (ESI +ve) m/z 365.1 (MH⁺).

54b. 4-Benzil 1-ferf-butilo 2-(metilcarbamoil)piperazina-1,4-dicarboxilato

4-((Benziloxi)carbonilo)-1-(tert-butoxicarbonilo)piperazina-2-ácido carboxílico (1.70 g, 4.70 mmol), DMF (20 mL), diisopropilmetilamina (2.50 mL, 14.1 mmol) e hidrocloreuro de metilamina (0.350 g, 5.20 mmol) se mezclaron juntos a temperatura ambiente bajo argón durante 10 minutos. Después se añadió 2-(7-aza-1H-benzotriazol-1-ilo)-1,1,3,3-tetrametiluronio hexafluorato- ofosfato (HATU, 2.00 g, 5.20 mmol) a la mezcla de reacción en una porción. La reacción se mezcló entonces a temperatura ambiente bajo argón por 18 horas. Después la reacción mezclada se vació en agua (100 mL) y se extrajo con acetato etilo (4 x 25 mL). Las fases orgánicas combinadas se enjuagaron con cloruro de amonio saturado (3 x 15 mL), agua (3 x 15 mL) y agua salada (70 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron después sobre sulfato de sodio, se filtraron y concentraron *in vacuo*. El producto, obtenido como una espuma blanca (0.91 g, 2.4 mmol, 51%) se purificó con una columna de cromatografía (elución en gradiente 20:80 acetato etilo: hexanos a 100% acetato etilo). $R_f = 0.10$ (50:50 etilo acetato: hexanos); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 8 7.39-7.33 (m, 5H), 5.17 (br s, 2H), 4.68-4.58 (m, 2H), 3.98-3.88 (m, 2H), 3.23-3.08 (m, 4H), 2.07 (s, 3H), 1.50 (s, 9H); Espectro de masa (ESI +ve) m/z 378.0 (MH⁺).

54c. fert-Butilo 2-(metilcarbamoil)piperazina-1-carboxilato

4-Benzil 1-tert-butilo 2-(metilcarbamoil)piperazina-1,4-dicarboxilato (0.910 g, 2.40 mmol) se disolvió en metanol (10 mL) a temperatura ambiente mezclando y el frasco se enjuagó con argón. Se añadió paladio en carbono (91.0 mg de 10wt% en carbono) en una porción a la mezcla de la reacción. Al matraz de la reacción se le agregó gas hidrógeno (1 atm) y se mezcló por 18 horas a temperatura ambiente. Se removió el paladio de carbono por medio de filtración al vacío con celita y se enjuagó con metanol adicional (5 x 10 mL). Los filtrados combinados se concentraron *in vacuo*. El producto, obtenido como un sólido amarillo (0.16 g, 0.66 mmol, 27%) se purificó con una columna de cromatografía (metanol isocrático 3:97 diclorometano + 0.1% (v/v) hidróxido de amonio). $R_f = 0.32$ (3:97 metanol: diclorometano +0.1% (v/v) hidróxido de amonio); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 8 6.41 (br s, 1H), 4.61-4.59 (m, 1H), 3.68-3.65 (m, 1H), 3.18-2.85 (m, 6H), 2.47 (br s, 3H), 1.51 (s, 9H); Espectro de masa (ESI +ve) m/z 243.9 (MH⁺).

54d. (E)-tert-Butilo 2-(metilcarbamoil)-4-(3-(2,6,6-trimetilciclohex-1-en-1-ilo)acrilo) piperazina-1-carboxi- lato

(E)-3-(2,6,6-trimetilciclohex-1-en-1-ilo)ácido acrílico (0.120 g, 0.620 mmol), diisopropiltilamina (0.210 mL, 1.20 mmol), tert-butilo 2-(metilcarbamoil)piperazina-1-carboxilato (0.150 g, 0.620 mmol) se disolvieron en una mezcla de 1:5 de diclorometano: acetonitrilo a temperatura ambiente bajo argón. Se añadió 2-(7-aza-1H-benzotriazol-1-ilo)-1,1,3,3-tetrametiluronio hexafluorofosfato (HATU, 0.23 g, 0.62 mmol) en una porción y la mezcla de la reacción se revolvió a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de la reacción se pasó por un cartucho de SPE carbonato (silica- sílica carbonatada, 2 g, 230-400 mesh) seguido por una filtración a través de un cartucho SPE de ácido tósico (ciclo de sílica-ácido tósico, 1 g, red 230-400) y se removió el solvente *in vacuo*. El producto obtenido fue un aceite claro (0.17 g, 0.41 mmol, 66%) se purificó por columna de cromatografía (elución en gradiente 30:70 etilo acetato: hexanos to 100 % etilo acetato). El protón de espectro NMR muestra evidencia de que el producto es una mezcla de rotameros. $R_f = 0.14$ (50:50 etilo acetato: hexanos); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.15-7.12 (m, 1H), 6.23-5.98 (m, 1H), 4.60-4.27 (m, 1H), 4.23-4.10 (m, 2H), 3.98-3.87 (m, 2H), 3.82-3.62 (m, 1H), 3.37-3.13 (m, 2H), 3.09-2.71 (m, 1H), 2.59 (s, 2H), 1.87 (s, 3H), 1.61-1.58 (m, 2H), 1.45-1.42 (m, 2H), 1.30 (s, 9H), 0.88 (s, 6H); Espectro de masa (ESI +ve) m/z 420.1 (MH^+).

54e. (E)-W²-Metilo-4-(3-(2,6,6-trimetilciclohex-1-en-1-ilo)acrilo)piperazina-1,2-dicarboxamida*

(E)-tert-Butilo 2-(metilcarbamoil)-4-(3-(2,6,6-trimetilciclohex-1-en-1-ilo)acrilo)piperazina-1-carboxilato (0.170 g, 0.410 mmol) se disolvió en diclorometano (5 mL) a temperatura ambiente. Se añadió ácido trifluoroacético (3 mL) a la solución mezclada y la mezcla de la reacción se revolvió a temperatura ambiente durante 1 hora y después se concentró *in vacuo* para obtener una sal de ácido trifluoroacético como un aceite amarillo viscoso (0.42 g). La sal de ácido trifluoroacético se analizó por medio de una capa delgada de cromatografía y después se usó LC-MS directamente en la siguiente reacción. $R_f = 0.17$ (7:93 metanol: diclorometano +0.1% (v/v) hidróxido de amonio, manchas de ninhidrina); Espectro de masa (ESI +ve) m/z 320.1 (MH^+).

La sal de ácido trifluoroacético (0,4 g) y el carbonato de potasio (0.54 g, 3.9 mmol) se revolviaron a temperatura ambiente bajo argón por 20 minutos. Se añadió trimetilsilil isocianato (0.32 mL, 3.9 mmol) en una porción y la mezcla se revolvió durante 18 horas a temperatura ambiente. La reacción mezclada se vació en un cloruro de amonio saturado (15 mL) y se extrajo con diclorometano (3 x 10 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y concentraron *in vacuo*. El producto, obtenido como un sólido blanco (45 mg, 0.12 mmol, 32%), se purificó por medio de una preparación de una capa delgada de cromatografía (1000 mm espesor SiO_2 gel, 20 cm x 20 cm placa, eluyente 10:90 metanol: diclorometano +0.1% (v/v) hidróxido de amonio). El protón de espectro NMR muestra evidencia de que el producto es una mezcla de rotameros. $\text{Mp} = 100\text{-}112^\circ\text{C}$; $R_f = 0.62$ (10:90 metanol: diclorometano + 0.1% (v/v) hidróxido de amonio); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.43-7.34 (m, 1H), 6.47-6.40 (m, 1H), 5.18-4.61 (m, 4H), 4.35-4.15 (m, 1H), 3.93-3.67 (m, 1H), 3.46-2.97 (m, 3H), 2.83-2.82 (m, 3H), 2.10-2.06 (m, 2H), 1.80 (s, 3H), 1.65-1.61 (m, 2H), 1.51-1.48 (m, 2H), 1.09 (m, 6H); Espectro de masa (ESI +ve) m/z 363.1 (MH^+).

Ejemplo 55: W*-((2,6,6-Trimetilciclohex-1-en-1-ilo)metil)piperazina-1,4-dicarboxamida 55a. fert-Butilo 4-(((2,6,6-Trimetilciclohex-1-en-1-ilo)metil)carbamoil) piperazina-1-carboxilato

A una solución mezclada de 2-(2,6,6-trimetilciclohex-1-en-1-ilo)ácido acético (0.30 g, 1.6 mmol) en benzeno anídrido (16 mL) se añadió ácido difenilfosforil (0.45 g, 1.6 mmol) y trietilamina (0.51 g, 4.8 mmol). El color pálido de la mezcla de reacción se calentó por reflujo durante 3 horas hasta que se volvió de color azul. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadieron a la mezcla de la reacción fert-butil piperazina-1-carboxilato (0.31 g, 1.6 mmol) y trietilamina (0.17 g, 1.6 mmol). La reacción se mezcló entonces a temperatura ambiente por 18 horas durante la noche.

La mezcla de la reacción se diluyó con etil acetato (150 mL), transferido a un embudo separatorio y extraído con una solución saturada al 50% de cloruro de amonio (2 x 75 mL), y una solución saturada de bicarbonato de sodio (2 x 75 mL), después la capa orgánica se enjuagó con solución salina (75 mL), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y concentró *in vacuo* para obtener un sólido amarillo claro (0.60 g, cuantitativo). $R_f = 0.65$ (25:75 etil acetato: hexanos); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 4.00 (s, 1H), 3.79 (d, $J = 4.0$ Hz, 2H), 3.52-3.17 (m, 8H), 2.04-1.82 (m, 2H), 1.63 (s, 3H), 1.60-1.54 (m, 2H), 1.44 (s, 11 H), 0.98 (s, 6H); Espectro de masa (ESI +ve) m/z 366 (MH^+).

55b. W-((2,6,6-Trimetilciclohex-1-en-1-ilo)metil)piperazina-1-carboxamida

El compuesto titular obtenido como un aceite amarillo (265 mg, cuantitativo), se preparó del producto del Ejemplo 55a siguiendo el procedimiento del Ejemplo 49b. El producto en crudo se llevó a cabo sin purificación. $R_f = 0.05$ (95:5 cloroformo: metanol); Espectro de masa (ESI +ve) m/z 266 (MH^+).

55c. WE((2,6,6-Trimetilciclohex-1-en-1-ilo)metilo)piperazina-1,4-dicarboxamida

El compuesto titular obtenido como un sólido amarillo claro (33 mg, 12%), se preparó del producto del Ejemplo 55b siguiendo el procedimiento del Ejemplo 33. $\text{Mp} = 168.9\text{-}169.7^\circ\text{C}$. $R_f = 0.45$ (90:10 cloroformo: metanol); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $d_4\text{-MeOD}$) δ 3.79-3.68 (m, 3H), 3.27 (s, 3H), 1.96 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 1.77-1.56 (m, 6H), 1.48-1.41 (m, 2H), 1.35-1.08 (m, 1H), 0.99 (s, 6H), 0.93 (d, $J = 6.5$ Hz, 1 H), 0.88 (d, $J = 6.5$ Hz, 1 H), 0.06 (d, $J = 4.0$ Hz, 1 H); Espectro

de masa (ESI +ve) m/z 308 (MH⁺).

Ejemplo 56: W¹-Methyl-W¹-((2,6,6-trimetilciclohex-1-en-1-ilo)metilo) piperazina-1,4-dicarboxamida

5 **56a. W-Metilo-W-((2,6,6-trimetilciclohex-1-en-1-ilo)metilo)-1H-imidazol-1-carboxamida**

W-Metilo-1-(2,6,6-ciclohex-1-en-1-ilo)hidrocloruro de metanamina (1.00 g, 4.90 mmol) y trietilamina (0.750 mL, 5.40 mmol) se mezclaron bajo argón a temperatura ambiente en THF (12 mL) durante 15 minutos. Se añadió carbonildiimidazol (0.88 g, 5.4 mmol) en una porción a la mezcla de la reacción y se calentó la misma por reflujo durante 18 horas. El solvente se removió *in vacuo* y el residuo se disolvió en diclorometano (100 mL). La fase orgánica se enjuagó con agua (2 x 75 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y concentró *in vacuo* para obtener como producto un aceite amarillo (1.2 g, 4.6 mmol, 93%). R_f = 0.90 (7:93 metanol: diclorometano +0.1% (v/v) hidróxido de amonio); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 8 7.90 (s, 1 H), 7.24 (s, 1 H), 7.10 (s, 1 H), 4.26 (s, 2H), 2.94 (s, 3H), 2.07-2.04 (m, 2H), 1.72 (s, 3H), 1.68-1.62 (m, 2H), 1.50-1.47 (m, 2H), 1.03 (s, 6H); Espectro de masa (ESI +ve) m/z 261.9 (MH⁺).

56b. 3-Metilo-1-(metilo((2,6,6-trimetilciclohex-1-en-1-ilo)metilo)carbamoil)-1H-imidazol-3-yoduro de io

Se disolvieron W-Metil-W-((2,6,6-trimetilciclohex-1-en-1-ilo)metilo)-1H-imidazol-1-carboxamida (1.20 g, 4.60 mmol) e iodometano (1.1 mL, 18 mmol) en acetonitrilo y se mezcló a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de la reacción se concentró *in vacuo* para obtener una espuma amarillo higroscópica (1.8 g, 4.4 mmol, 97%). ¹H-NMR (400 MHz, DMSO) 8 9.63 (br s, 1 H), 8.07 (br s, 1 H), 7.87 (s, 1 H), 4.24 (br s, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.88 (s, 3H), 2.10-2.08 (m, 2H), 1.70-1.59 (m, 5H), 1.46-1.44 (m, 2H), 1.03-0.95 (m, 6H); Espectro de masa (ESI +ve) m/z 275.9 (MH⁺).

25 **56c. W¹-Metilo-W¹-((2,6,6-trimetilciclohex-1-en-1-ilo)metilo)piperazina-1,4-dicarboxamida**

3-Metilo-1-(metilo((2,6,6-trimetilciclohex-1-en-1-ilo)metilo)carbamoil)-1H-imidazol-3-yoduro de io (0.200 g, 0.470 mmol), piperazina-1-hidrocloruro de carboxamida (78.0 mg, 0.470 mmol) y trietilamina (0.130 mL, 0.930 mmol) se disolvieron en una mezcla al 1:4 de acetonitrilo: diclorometano. La reacción se mezcló entonces a temperatura ambiente bajo argón por 2 días. La reacción mezclada se vació en cloruro de amonio saturado (30 mL) y se extrajo la capa orgánica. La solución acuosa se extrajo con diclorometano (4 x 15 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y concentraron *in vacuo*. El producto obtenido como un sólido blanco (11 mg, 0.03 mmol, 7%) se purificó por placa de preparación de una capa delgada de cromatografía (1000 mm de espesor SiO₂ gel, 20 cm x 20 cm placa, eluyente 10:90 metanol: etilo acetato + 0.1% (v/v) hidróxido de amonio. Mp = 139.6-140.3°C; R_f = 0.62 (10:90 metanol: etilo acetato +0.1% (v/v) hidróxido de amonio); ¹H-NMR (400 MHz, DMSO) 8 6.00 (s, 2H), 3.93 (s, 2H), 3.32-3.28 (m, 4H), 3.01-3.00 (m, 4H), 2.66 (s, 3H), 1.99-1.96 (m, 2H), 1.65 (s, 3H), 1.59-1.57 (m, 2H), 1.41-1.40 (m, 2H), 0.96 (s, 6H); Espectro de masa (ESI +ve) m/z 323.0 (MH⁺).

40 **Ejemplo 57: (R,£)-1-(3-(2,6,6-Tnmetilciclohex-1-en-1-ilo)acrilo) pirrolidina-3-ilo carbamato**

57a. (R,E)-1-(3-Hidroxipirrolidina-1-ilo)-3-(2,6,6-trimetilciclohex-1-en-1-ilo)prop-2-en-1-uno

El compuesto titular, obtenido como un aceite incoloro (0.35 g, 86%), se preparó siguiendo el procedimiento del Ejemplo 3, excepto (R)-pirrolidina-3-ol se sustituyó por hidrocloruro de metilamina. $[a]_D^{23}$ = -13.78° (c = 0.005, metanol); R_f = 0.2 (100% etilo acetato); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 8 7.36 (d, J = 15.5 Hz, 1 H), 6.09 (d, J = 15.5 Hz, 1 H), 4.55 (m, 1 H), 3.80-3.53 (m, 4H), 2.95 (m, 1 H), 2.12-1.97 (m, 4H), 1.76 (s, 3H), 1.63 (m, 2H), 1.48 (m, 2H), 1.07 (s, 6H); Espectro de masa (ESI +ve) m/z 264 (MH⁺).

50 **57b. (R,E)-1-(3-(2,6,6-Trimetilciclohex-1-en-1-ilo)acrilo) pirrolidina-3-ilo carbamato**

Se añadió tricloroacetil isocianato (501 mg, 2.66 mmol) a la solución de 57a (350 mg, 1.33 mmol) en tetrahydrofurano (3 mL). La solución se mezcló durante 12 horas a temperatura ambiente y después se trató con agua (0.5 mL) para destruir el exceso de tricloroacetil isocianato. La reacción mezclada se diluyó en etilo acetato (50 mL) y se extrajo con agua (30 mL). La capa orgánica se separó, secó sobre sulfato de magnesio, filtró y concentró *in vacuo*. El producto en crudo se llevó a cabo sin mayor purificación.

Se añadió una solución de carbonato de potasio (367 mg, 2.66 mmol) en agua (8 mL) al material en crudo (600 mg, 1.33 mmol) en tetrahydrofuran (10 mL) y metanol (10 mL). La mezcla se revolvió durante 3 horas a temperatura ambiente, y después se diluyó con etilo acetato (60 mL) y agua (60 mL). La capa orgánica se separó, secó sobre sulfato de magnesio, filtró y concentró *in vacuo* para obtener un compuesto titular como un sólido blanquecino (72 mg, 18%); $[a]_D^{23}$ = -12.42° (c = 0.006, cloroformo); R_f = 0.2 (10:90 metanol: cloroformo); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 8 7.41 (d, J = 15.5 Hz, 1 H), 6.08 (d, J = 15.5 Hz, 1 H), 5.31 (m, 1 H), 4.72 (m, 2H), 3.88-3.77 (m, 2H), 3.77-3.62 (m, 2H), 2.18 (m, 2H), 2.05 (m, 2H), 1.77 (s, 3H), 1.64 (m, 2H), 1.49 (m, 2H), 1.08 (m, 6H); Espectro de masa (ESI +ve) m/z 307 (MH⁺).

65 **Ejemplo 58: (S,E)-1-(1-(3-(2,6,6-trimetilciclohex-1-en-1-ilo)acrilo) pirrolidina-3-ilo)urea**

58a. (S,E)-ferf-Butilo (1-(3-(2,6,6-trimetilciclohex-1-en-1-ilo)acrilo)pirrolidina-3-ilo) carbamato

El compuesto titular, obtenido como un aceite incoloro (62 mg 35%), se preparó del producto del Ejemplo 3 excepto (S)-terf-butilo pirrolidina-3-ilo carbamato se sustituyó por metilamina hidroclicorida. $R_f = 0.15$ (100% etilo acetato); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 8 7.39 (dd, $J = 15.5, 6.0$ Hz, 1H), 6.14-6.00 (m, 1H), 4.28 (m, 1H), 3.81 (m, 2H), 3.73-3.32 (m, 4H), 2.32-2.12 (m, 1 H), 2.06 (s, 3H), 1.83 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 1.79 (s, 3H), 1.65 (m, 4H), 1.48 (m, 9H), 1.07 (m, 6H); Espectro de masa (ESI +ve) m/z 363 (MH^+).

58b. (S,E)-1-(3-AmopirroMdm-1-yl)-3-(2,6,6-trimetilciclohex-1-en-1-ilo)prop-2-en-1-uno

El compuesto titular obtenido como un sólido blanco (42 mg, 98%), se preparó del producto del Ejemplo 58a siguiendo el procedimiento del Ejemplo 49b. $R_f = 0.05$ (10:89:1 metanol: diclorometano: hidróxido de amonio); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) 8 8.40 (br s, 3H), 7.15 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 6.24-6.09 (m, 1H), 3.95-3.51 (m, 4H), 2.33-2.19 (m, 1H), 2.04 (m, 4H), 1.73 (s, 3H), 1.65-1.53 (m, 2H), 1.51-1.38 (m, 2H), 1.03 (s, 3H), 1.01 (s, 3H); Espectro de masa (ESI +ve) m/z 263 (MH^+).

58c. (S,E)-1-(1-(3-(2,6,6-Trimetilciclohex-1-en-1-ilo)acrilo)pirroNdm-3-ilo)urea

El compuesto titular obtenido como una capa película blanca (6.7 mg, 12%), se preparó del producto del Ejemplo 58b siguiendo el procedimiento del Ejemplo 57b. $R_f = 0.2$ (5:95 metanol: cloroformo); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz,) 8 7.13 (d, $J = 15.5$ Hz, 1 H), 6.31 (m, 1 H), 6.14 (d, $J = 15.5$ Hz, 1 H), 5.45 (m, 2H), 4.08 (m, 1 H), 3.58 (t, $J = 7.0$ Hz, 1 H), 3.53-3.14 (m, 4H), 2.10-1.95 (m, 2H), 1.73 (s, 3H), 1.58 (m, 2H), 1.46 (m, 2H), 1.03 (m, 6H); Espectro de masa (ESI +ve) m/z 306 (MH^+).

Example 59: (R,E)-1-(1-(3-(2,6,6-trimetilciclohex-1-en-1-ilo)acrilo)pirrolidina-3-ilo)urea**59a. (R,E)-ferf-Butilo (1-(3-(2,6,6-trimetilciclohex-1-en-1-ilo)acrilo)pirrolidina-3-ilo) carbamato**

El compuesto titular, obtenido como un aceite incoloro (300 mg 65%), se preparó del producto del Ejemplo 3 excepto (R)-ferf-butilo pirrolidina-3-ilcarbamato se sustituyó por hidroclicoruro de metilamina. $R_f = 0.15$ in (40:60 etilo acetato:hexano); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 8 7.39 (dd, $J = 15.5, 6.0$ Hz, 1H), 6.14-6.00 (m, 1H), 4.28 (m, 1H), 3.81 (m, 2H), 3.73-3.32 (m, 4H), 2.32-2.12 (m, 1 H), 2.06 (s, 3H), 1.83 (d, $J = 6.5$ Hz, 1 H), 1.79 (s, 3H), 1.65 (m, 4H), 1.48 (m, 9H), 1.07 (m, 6H); Espectro de masa (ESI +ve) m/z 363 (MH^+).

59b. (R,E)-1-(3-AmopirroNdm-1-ilo)-3-(2,6,6-trimetilciclohex-1-en-1-ilo)prop-2-en-1-uno

El compuesto titular obtenido como un sólido blanco (70 mg, 84%), se preparó del producto del Ejemplo 59a siguiendo el procedimiento del Ejemplo 49b. $R_f = 0.05$ (10:89:1 metanol: diclorometano: hidróxido de amonio); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) 8 8.4 (br s, 3H), 7.15 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 6.24-6.09 (m, 1H), 3.95-3.51 (m, 4H), 2.33-2.19 (m, 1H), 2.04 (m, 4H), 1.73 (s, 3H), 1.65-1.53 (m, 2H), 1.51-1.38 (m, 2H), 1.01 (m, 6H); Espectro de masa (ESI +ve) m/z 263 (MH^+).

59c. (R,E)-1-(1-(3-(2,6,6-Trimetilciclohex-1-en-1-ilo)acrilo)pirrolidina-3-ilo)urea

El compuesto titular obtenido como una película blanca (21 mg, 10%), se preparó del producto del Ejemplo 59b siguiendo el procedimiento del Ejemplo 57b: $R_f = 0.2$ (5:95 metanol: cloroformo); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) 8 7.13 (d, $J = 15.5$ Hz, 1 H), 6.31 (m, 1 H), 6.14 (d, $J = 15.5$ Hz, 1 H), 5.45 (m, 2H), 4.08 (m, 1 H), 3.58 (t, $J = 7.0$ Hz, 1 H), 3.53-3.14 (m, 4H), 2.10-1.95 (m, 2H), 1.73 (s, 3H), 1.58 (m, 2H), 1.46 (m, 2H), 1.03 (m, 6H); Espectro de masa (ESI +ve) m/z 306 (MH^+).

Ejemplo 60: (E)-4-(3-(2,6,6-Trimetil-3-oxociclohex-1-en-1-ilo)acrilo)piperazmina-1-carboxamida***60a. (E)-Metilo 3-(2,6,6-trimetilciclohex-1-enilo)acrilo**

(E)-3-(2,6,6-Trimetilciclohex-1-enilo)ácido acrílico (5.10 g, 26.3 mmol) se disolvió en acetona (20 mL) y se añadió carbonato de anhídrido de potasio (3.66 g, 26.5 mmol) y la reacción de la mezcla se revolvió enérgicamente. Se añadió ioduro de metilo (4.11 g, 1.80 mL, 28.9 mmol) por medio de jeringa y la mezcla de la reacción se revolvió a temperatura ambiente por 3 días.

La reacción se disolvió en dilución con éter dietilo (175 mL) y después se extrajo con agua destilada (100 mL), bicarbonato de sodio saturado (100 mL) y solución salina (100 mL). Las capas acuosas combinadas se extrajeron con éter dietilo (2 x 75 mL) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre un solución de cuñfato de sodio y concentrado *in vacuo* para obtener un amarillo viscoso (5.17 g)s. El producto se purificó por cromatografía para obtener un aceite claro (3.77 g, 70%). $R_f = 0.21$ (20:80 etilo acetato:hexanos); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 8 7.42 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 5.80 (d, $J = 16.0$ Hz, 1 H), 3.74 (s, 3H), 2.03 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 1.72 (s, 3H), 1.61-1.58 (m, 2H), 1.47-1.44 (m, 2H), 1.04 (s, 6H); Espectro de masa (ESI +ve) m/z 209 (MH^+).

60b. (E)-Metilo 3-(2,6,6-trimetil-3-oxociclohex-1-enilo) acrilato

5 Se disolvió (E)-Metilo 3-(2,6,6-trimetilciclohex-1-enilo)acrilato (3.77 g, 18.0 mmol) en 1,4-dioxano (60 mL) a la cual se añadió dióxido de selenio (2.00 g, 18.0 mmol) y se mezcló vigorosamente. La reacción de la mezcla se selló con un tabique de caucho y se colocó en un baño de aceite a 80°C por 16 horas.

10 La reacción se filtró y concentró *in vacuo* para obtener un aceite café (5.20 g). El producto se purificó por una columna de cromatografía para obtener un aceite amarillo (440 mg, 11%). $R_f = 0.3$ (10:90 etilo acetato:hexanos); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.41 (d, $J = 16.4$ Hz, 1 H), 5.92 (d, $J = 16.4$ Hz, 1 H), 3.80 (s, 3H), 2.51 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 1.88 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.80 (s, 3H), 1.18 (s, 6H); Espectro de masa (ESI +ve) m/z 223 (MH^+).

60c. (E)-3-(2,6,6-Trimetil-3-oxociclohex-1-enilo)ácido acrílico

15 Se disolvió (E)-Metilo 3-(2,6,6-trimetil-3-oxociclohex-1-enilo)acrilato (830 mg, 4.50 mmol) en tetrahydro-furano (30 mL) a temperatura ambiente bajo argón al cual se añadió una solución de hidróxido de litio (210 mg, 5.00 mmol) en agua (5 mL). La reacción se mezcló vigorosamente a temperatura ambiente bajo argón por 2 horas.

20 La reacción se acidificó con 1M de solución de ácido hidroclicórico a 0°C diluida con agua (150 mL) y extraída con etilo acetato (3 x 85). Las capas orgánicas combinadas se enjuagaron con solución salina (120 mL) y se secaron sobre sulfato de sodio. El solvente se concentró *in vacuo* para obtener un aceite amarillo (427 mg, 55%). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.49 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 5.95 (d, $J = 16.4$ Hz, 1 H), 2.54 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 1.89 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 1.81 (s, 3H), 1.19 (s, 6H); Espectro de masa (ESI +ve) m/z 209 (MH^+).

60d. (E)-tert-Butilo 4-(3-(2,6,6-trimetil-3-oxociclohex-1-en-1-ilo)acrilato)piperazina-1-carboxilato

25 El compuesto titular obtenido como un aceite claro (60.0 mg, 26%), se preparó del producto del Ejemplo 60c siguiendo el procedimiento del Ejemplo 3. $R_f = 0.25$ (50:50 etilo acetato: hexanos); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.38 (d, $J = 15.6$, 1 H), 6.32 (d, $J = 15.6$ Hz, 1 H), 3.97-3.48 (m, 8H), 2.52 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 1.88 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 1.81 (s, 3H), 1.41 (s, 9H), 1.18 (s, 6H); Espectro de masa (ESI +ve) m/z 377 (MH^+).

60e. (E)-4-(3-(2,6,6-Trimetil-3-oxociclohex-1-en-1-ilo)acrilato)piperazina-1-carboxamida

35 El producto del Ejemplo 60d se disolvió en diclorometano y una solución de 4.0 M de ácido hidroclicórico en 1,4-dioxano se añadió a la mezcla de la reacción. La reacción se mezcló a temperatura ambiente durante 4 horas y después se concentró *in vacuo* para obtener un aceite crudo amarillo claro. El compuesto titular obtenido como una película blanca (23.0 mg, 45%), se preparó del producto del Ejemplo 60d siguiendo el procedimiento del Ejemplo 33. $R_f = 0.50$ (10:90 metanol: cloroformo); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.39 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 6.32 (d, $J = 15.6$ Hz, 1 H), 4.64 (s, 2H), 3.76-3.45 (m, 8H), 2.52 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 1.88 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 1.80 (s, 3H), 1.18 (s, 6H) ppm; Espectro de masa (ESI +ve) m/z 319.9 (MH^+).

40

Ejemplo 61: (E)-4-(3-(3-Hidroxi-2,6,6-trimetilciclohex-1-en-1-ilo)acrilato)piperazina-1-carboxamida***61 a. (E)-2,4,4-Trimetil-3-(3-oxobut-1-en-1-ilo)ciclohex-2-en-1-ilo acetato**

45 A una solución de 1,4-benzoquinona (6.00 g, 55.5 mmol) y fefa-ionona (10.6 g, 55.5 mmol) en ácido acético (180 mL) se le añadió (trifluoroacetato) de paladio bis (900 mg, 3.00 mmol) y o-metoxiacetofenona (1.68 mg, 11.1 mmol). La mezcla se calentó a 70°C por 12 horas. El solvente se concentró *in vacuo* y después se agregó una solución de hidróxido de sodio (200 mL, 6 N), y la fase acuosa se extrajo con eter dietilo (5 x 50 mL). Los extractos orgánicos combinados se enjuagaron con una solución saturada de carbonato de sodio (100 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, y filtraron y concentraron *in vacuo*. El producto se purificó por medio de una columna de cromatografía (90:10 éter hexano dietilo) para crear el compuesto titular como un aceite café (7.8 g, 56%). $R_f = 0.25$ (30:70 dietil eter: hexanos); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.20 (d, $J = 16.5$ Hz, 1 H), 6.15 (d, $J = 16.5$ Hz, 1 H), 5.25 (m, 1 H), 2.33 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 2.00-1.88 (m, 1 H), 1.81-1.73 (m, 1 H), 1.72 (s, 3H), 1.71-1.60 (m, 1 H), 1.48 (m, 1 H), 1.09 (s, 3H), 1.04(s, 3H); Espectro de masa (ESI +ve) m/z 251 (MH^+).

55

61 b. (E)-3-(3-Hidroxi-2,6,6-trimetilciclohex-1-en-1-ilo)ácido acrílico

60 El compuesto titular obtenido como un aceite amarillo pálido, se preparó del producto del Ejemplo 61a siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, excepto (E)-2,4,4-trimetil-3-(3-oxobut-1 en-1-ilo)ciclohex-2-en-1-ilo acetato fue sustituido por beta-ionona. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.51-7.45 (m, 1 H), 5.89 (d, $J = 16.0$ Hz, 1 H), 4.06 (t, $J = 4.5$ Hz, 1 H), 1.99-1.90 (m, 2H), 1.90 (s, 3H), 1.80-1.63 (m, 2H), 1.47 (m, 1 H), 1.10 (s, 3H), 1.07 (s, 3H).

61 c. (E)-tert-Butilo 4-(3-(3-hidroxi-2,6,6-trimetilciclohex-1-en-1-ilo)acrilato)piperazina-1-carboxilato

65 El compuesto titular, obtenido como un aceite incoloro (50 mg, 98%), se preparó siguiendo el procedimiento del Ejemplo 3, excepto el ferf-butilo piperazina-1-carboxilato se sustituyó por hidroclicloruro de metilamina y (E)-3-(3-hi-

droxi-2,6,6-trimetilciclohex-1-en-1-ilo)ácido acrílico se sustituyó por (E)-3-(2,6,6-trimetilciclohex-1-en-1-ilo)ácido acrílico. $R_f = 0.10$ (50:50 etilo acetato: hexanos); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.33 (s, 1 H), 6.25 (d, $J = 15.5$ Hz, 1 H), 4.03 (t, $J = 4.5$ Hz, 1 H), 3.66 (m, 2H), 3.62-3.51 (m, 2H), 3.49 (m, 4H), 2.00-1.89 (m, 1 H), 1.88 (s, 3H), 1.78-1.63 (m, 4H), 1.53-1.42 (m, 9H), 1.07 (s, 6H); Espectro de masa (ESI +ve) m/z 379 (MH^+).

5

61 d. (E)-4-(3-(3-Hidroxi-2,6,6-trimetilciclohex-1-en-1-ilo) acril) piperazina-1-carboxamida

El producto del Ejemplo 61 c se disolvió en diclorometano y una solución 4.0 M de ácido hidrocilórico en 1,4- dioxano se añadió a la mezcla de la reacción. La reacción se mezcló a temperatura ambiente durante 4 horas y después se concentró *in vacuo* para obtener un aceite crudo amarillo claro. El compuesto titular obtenido como un aceite incoloro (8 mg, 4%), se preparó del producto del Ejemplo 61c siguiendo el procedimiento del Ejemplo 33. $R_f = 0.15$ (5:95 metanol: cloroformo); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.34 (d, $J = 15.5$ Hz, 1 H), 6.25 (d, $J = 15.5$ Hz, 1 H), 5.81-5.53 (m, 2H), (m, 1 H), 3.81 (m, 2H), 3.65 (m, 2H), 3.54 (m, 4H), 1.98 (m, 1 H), 1.87 (s, 3H), 1.80-1.65 (m, 2H), 1.53-1.43 (m, 1 H), 1.07 (s, 6H); Espectro de masa (ESI +ve) m/z 322 (MH^+).

10

15

Ejemplo 62: (E)-4-(3-(3,3-Difluoro-2,6,6-trimetilciclohex-1-en-1-ilo)acril) piperazina-1-carboxamida*

62a. (E)-Metil 3-(6,8,8-trimetil-1,4-ditiaspiro[4.5]dec-6-en-7-ilo)acrilato

Se disolvió (E)-Metil 3-(2,6,6-trimetil-3-oxociclohex-1-en-1-ilo)acrilato (0.550 g, 2.40 mmol) en 1,2-etano- editiol (0.710 mL, 8.50 mmol) a temperatura ambiente bajo argón. La mezcla homogénea se enfrió después a -15°C y se mezcló por 10 minutos. Se agregó cloruro de zinc(II) (17.0 mg, 0.120 mmol) en una porción y la mezcla se revolvió a -15°C durante 3 h y después a temperatura ambiente por 18 horas. La mezcla de la reacción se diluyó después con agua (30 mL). La capa acuosa se extrajo con etil acetato (3 x 20 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y concentraron *in vacuo*. El producto, obtenido como cristales blancos (0.6 g, 2.0 mmol, 85%) se purificó con una columna de cromatografía (isocrático 5% acetato etilo: hexanos). $\text{Mp} = 79.5\text{-}88.1^\circ\text{C}$; $R_f = 0.70$ in (15:85 etil acetato: hexano); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.36 (d, $J = 16.2$ Hz, 1 H), 5.87 (d, $J = 16.2$ Hz, 1 H), 3.79 (s, 3H), 3.42-3.31 (m, 4H), 2.32-2.25 (m, 2H), 2.00 (s, 3H), 1.75-1.69 (m, 2H), 1.58 (s, 2H), 1.06 (s, 6H); Espectro de masa (ESI +ve) m/z 298.8.

20

25

30

62b. (E)-Metilo 3-(3,3-difluoro-2,6,6-trimetilciclohex-1-en-1-ilo)acrilato

Un compuesto de W-iodosucinamida (1.12 g, 5.00 mmol) y diclorometano (6 mL) en una botella de Nalgene se enfrió a -78°C bajo argón. Se añadió lentamente complejo de ácido hiofluórico-bridina (1.40 mL, 49.6 mmol) al compuesto y después se mezcló por 10 minutos bajo argón. Se añadió una solución de (E)-Metil 3-(6,8,8-trimetil-1,4-ditiaspiro[4.5]dec-6-en-7-ilo)acrilato (62a, 0.370 g, 1.20 mmol) en diclorometano (1 mL) a la mezcla de reacción y se revolvió por 1 hora a -78°C . La mezcla de reacción se vació en una solución 1:1 de sulfato de sodio saturada: sulfato de bicarbonato saturada (100 mL). La solución acuosa se extrajo con etil acetato (3 x 70 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y concentraron *in vacuo*. El producto, obtenido como un aceite amarillo brillante (0.16 g, 0.65 mmol, 51%) se purificó con una columna de cromatografía (isocrático 10% acetato etilo: hexanos). $R_f = 0.71$ in (10:60 etil acetato: hexanos); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.52 (d, $J = 16.2$ Hz, 1H), 5.90 (d, $J = 16.2$ Hz), 3.80 (s, 3H), 2.18-2.12 (m, 2H), 1.80 (s, 3H), 1.70-1.68 (m, 2H), 1.09 (s, 6H); $^{19}\text{F-NMR}$ (376 MHz, CDCl_3) δ -93.6 (ddd, $J = 3.0, 14.0, 14.0$ Hz).

35

40

45

62c. (E)-3-(3,3-difluor-2,6,6-trimetilciclohex-1-en-1-ilo)ácido acrílico

Se disolvió (E)-Metil 3-(3,3-difluor-2,6,6-trimetilciclohex-1-en-1-ilo)acrilato (62 b, 57.0 mg, 0.230 mmol) en una solución 3:1 de tetrahidrofurano: agua a temperatura ambiente bajo argón. Se añadió una solución de hidróxido de litio (0.25 mL, 0.25 mmol, 1M solución acuosa) a temperatura ambiente y la reacción se mezcló por 6 horas. La reacción mezclada se vació en cloruro de amonio saturado (20 mL) y se extrajo con diclorometano (3 x 15 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y concentraron *in vacuo*. De esto se obtuvo un producto como cristales blancos (54 mg, cuantitativo). $\text{Mp} = 114.3\text{-}119.5^\circ\text{C}$; $R_f = 0.12$ in (10:90 etilo acetato: hexanos); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.39 (d, $J = 16$ Hz, 1 H), 5.91 (d, $J = 16$ Hz, 1H), 2.20-2.09 (m, 2H), 1.81 (s, 3H), 1.70-1.67 (m, 2H), 1.09 (s, 6H); $^{19}\text{F-NMR}$ (376 MHz, CDCl_3) δ -94.1 (t, $J = 14.0$ Hz).

50

55

62d. (E)-(9W-fluoren-9-ilo)metilo 4-(3-(3,3-difluor-2,6,6-trimetilciclohex-1-en-1-ilo)acril) piperazina-1-carboxilato

El compuesto titular, obtenido como un aceite claro (0.11 g 81%), se preparó del producto del Ejemplo 62c siguiendo el procedimiento del Ejemplo 3 excepto (9H-fluoren-9-ilo)metil piperazina-1-hidrocloruro de carboxilato se sustituyó por hidrocloruro de metilamina. $R_f = 0.35$ in (30:70 etil acetato: hexanos); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.80 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.58 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.44 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.35 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.26 (d, $J = 16$ Hz, 1 H), 6.28 (d, $J = 16$ Hz, 1 H), 4.54 (d, $J = 6$ Hz, 2H), 4.27 (t, $J = 6$ Hz, 1 H), 3.64-3.40 (m, 8H), 2.22-2.12 (m, 2H), 1.82 (s, 3H), 1.72-1.69 (m, 2H), 1.10 (s, 6H); $^{19}\text{F-NMR}$ (376 MHz, CDCl_3) δ -93.8 (m); Espectro de masa (ESI +ve) m/z 521.1 (MH^+).

60

65

62e. (E)-3-(3,3-difluor-2,6,6-trimetilciclohex-1-en-1-ilo)-1-(piperazina-1-ilo)prop-2-en-1-uno

(E)-(9H-fluoren-9-ilo)metil 4-(3-(3,3-difluor-2,6,6-trimetilciclohex-1-en-1-ilo)acrilato) piperazina-1-carboxilato (97.0 mg, 0.190 mmol), piperidina (0.4 mL, 20% v/v) y acetonitrilo (2 mL) se mezclaron juntos a temperatura ambiente por 5 minutos. La mezcla de la reacción se concentró *in vacuo* y el residuo se liofilizó por 18 horas. El producto, obtenido como un aceite claro (37 mg, 0.12 mmol, 67%) se purificó con una columna de cromatografía (elución isocrática 5:95 metanol: diclorometano +0.1 % (v/v) hidróxido de amonio). $R_f = 0.36$ in (5:95 metanol: diclorometano + 0.1% (v/v) hidróxido de amonio); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.20 (d, $J = 16\text{ Hz}$, 1H), 6.28 (d, $J = 16\text{ Hz}$, 1H), 3.71-3.68 (m, 2H), 3.59-3.49 (m, 2H), 2.95-2.86 (m, 4H), 2.19-2.09 (m, 2H), 1.80 (s, 3H), 1.69-1.66 (m, 2H), 1.07 (s, 6H); $^{19}\text{F-NMR}$ (376 MHz, CDCl_3) δ -93.3 (ddd, $J = 3.3, 14.0, 14.0\text{ Hz}$); Espectro de masa (ESI +ve) m/z 299.1 (MH^+).

62f. (E)-4-(3-(3,3-Difluor-2,6,6-trimetilciclohex-1-en-1-ilo)acrilato) piperazina-1-carboxamida

El compuesto titular obtenido como cristales blancos (21 mg, 68%), se preparó del producto del Ejemplo 62e siguiendo el procedimiento del Ejemplo 33. $\text{Mp} = 181.3\text{-}182.4^\circ\text{C}$; $R_f = 0.35$ in (5:95 metanol: diclorometano +0.1% hidróxido de amonio); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.26 (d, $J = 16\text{ Hz}$, 1 H), 6.29 (d, $J = 16\text{ Hz}$, 1 H), 3.80-3.40 (m, 8H), 2.24-2.10 (m, 2H), 1.95-1.86 (m, 2H), 1.81 (br s, 3H), 1.74-1.66 (m, 2H), 1.09 (s, 6H); $^{19}\text{F-NMR}$ (376 MHz, CDCl_3) δ -93.8 (t, $J = 14.0\text{ Hz}$); Espectro de masa (ESI +ve) m/z 342.0 (MH^+).

Ejemplo 63: (E)-4-(3-(3,3-Dideutero-2,6,6-trimetilciclohex-1-en-1-ilo)acrilato) piperazina-1-carboxamida**63a. (E)-Metilo 3-(3-deutero-3-hidroxi-2,6,6-trimetilciclohex-1-en-1-ilo)acrilato**

a una solución mezclada de (E)-metilo 3-(2,6,6-trimetil-3-oxociclohex-1-en-1-ilo) acrilato (60b, 0.27 g, 1.2 mmol) en d_4 -metanol (6 mL) a 0°C se añadió borodeuterido de sodio (0.051 g, 1.2 mmol) en una porción. La reacción se mezcló a 0°C por 3 horas y después se saturó agregando 50% de solución de cloruro de amonio saturada (25 mL) y etilo acetato (50 mL). La mezcla de la reacción se transfirió a un embudo independiente y por separado, y la capa orgánica se enjuagó con agua (25 mL) y solución salina (25 mL), y después se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y concentró *in vacuo* para obtener un aceite amarillo claro (0.24 g, 88%). $R_f = 0.33$ (25:75 etil acetato: hexanos); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.34 (d, $J = 16.5\text{ Hz}$, 1 H), 5.84 (d, $J = 16.5\text{ Hz}$, 1 H), 3.76 (s, 3H), 1.90 (ddd, $J = 13.5, 11.0, 3.0\text{ Hz}$, 1H), 1.84 (s, 3H), 1.72 (ddd, $J = 13.5, 7.0, 2.0\text{ Hz}$, 1H), 1.64 (m, 1H), 1.44 (ddd, $J = 13.5, 7.0, 3.0\text{ Hz}$, 1H), 1.23 (br s, 1H), (s, 3H), 1.03 (s, 3H); Espectro de masa (ESI +ve) m/z 226 (MH^+).

63b. (E)-Metil 3-(3-acetoxi-3-deutero-2,6,6-trimetilciclohex-1-en-1-ilo)acrilato

A una solución de (E)-metil 3-(3-deutero-3-hidroxi-2,6,6-trimetilciclohex-1-en-1-ilo)acrilato (63a, 0.22 g, 0.98 mmol) en anhídrido acético (3 mL) se le añadió *N,N*-dimetilaminopiridina (0.012 g, 0.098 mmol). La reacción se mezcló entonces a temperatura ambiente por 18 horas durante la noche. La reacción se diluyó con etilo acetato (25 mL) y se transfirió a un embudo de separación. La capa orgánica se extrajo con una solución de 1M de hidróxido de sodio (2 x 25 mL), se enjuagó con agua (25 mL) y solución salina (25 mL), y después se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y concentró *in vacuo* para crear un aceite amarillo pálido (0.20 g, 78%). $R_f = 0.45$ (25:75 etil acetato: hexanos); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.34 (d, $J = 16.0\text{ Hz}$, 1H), 5.85 (d, $J = 16.0\text{ Hz}$, 1 H), 3.77 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 1.90 (ddd, $J = 13.5, 11.0, 3.0\text{ Hz}$, 1H), 1.73 (ddd, $J = 10.0, 3.5\text{ Hz}$, 1 H), 1.69 (s, 3H), 1.66-1.58 (m, 1 H), 1.44 (ddd, $J = 13.5, 7.0, 3.0\text{ Hz}$, 1H), 1.07 (s, 3H), 1.03 (s, 3H); Espectro de masa (ESI +ve) m/z 208 (M-OAc^+).

63c. (E)-Metil 3-(3,3-dideutero-2,6,6-trimetilciclohex-1-en-1-ilo)acrilato

a una solución de (E)-metil 3-(3-acetoxi-3-deutero-2,6,6-trimetilciclohex-1-en-1-ilo)acrilato (0.19 g, 0.71 mmol) en anhídrido tetrahidrofurano (18 mL) se añadió paladio tetraquitrifenilfosfino (0.55 g, 0.48 mmol) y borodeuterido de sodio (0.13 g, 3.1 mmol). El compuesto de reacción se selló correctamente para permitir que se creara presión del gas deuterio liberado, y la reacción se mezcló a temperatura ambiente por 18 horas durante la noche. La reacción se mezcló agregando 50% de solución de cloruro de amonio saturada (20 mL) y eter dietilo (50 mL). La mezcla de la reacción bifásica se filtró a través de celita en un embudo de separación y por separado, y la capa orgánica se enjuagó con una solución saturada al 50% de cloruro de amonio (50 mL) y solución salina (50 mL), después se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y concentró *in vacuo* para obtener un aceite amarillo claro (0.10 g, 68%) con el que se continuó en la purificación. $R_f = 0.90$ (25:75 etil acetato: hexanos).

63d. (E)-3-(3,3-Dideutero-2,6,6-trimetilciclohex-1-en-1-ilo)ácido acrílico

El compuesto titular, obtenido como un sólido amarillo claro (68 mg, 92%) se preparó del producto del Ejemplo 63c siguiendo el procedimiento del Ejemplo 60c. El compuesto se llevó a cabo sin purificación. $R_f = 0.45$ (25:75 etil acetato: hexanos).

63e. (E)-ferf-Butilo 4-(3-(3,3-dideutero-2,6,6-trimetilciclohex-1-en-1-ilo)acrilato) piperazina-1-carboxilato

El compuesto titular, obtenido como un sólido amarillo claro (126 mg, cuantitativo), se preparó del producto del Ejemplo 63d siguiendo el procedimiento del Ejemplo 3 excepto el ferf-butilo piperazina-1-carboxilato se sustituyó por hidrocloreuro de metilamina. $R_f = 0.55$ (25:75 etilo acetato: hexano); Espectro de masa (ESI +ve) m/z 365 (MH⁺).

63f. (E)-3-(3,3-dideutero-2,6,6-trimetilciclohex-1-en-1-ilo)-1-(piperazina-1-ilo) prop-2-en-1-uno

El compuesto titular obtenido como un aceite amarillo (51 mg, 56%), se preparó del producto del Ejemplo 63e siguiendo el procedimiento del Ejemplo 49b. El producto en crudo se llevó a cabo sin purificación. $R_f = 0.30$ (90:10 cloroformo: metanol); Espectro de masa (ESI +ve) m/z 266 (MH⁺).

63g. (E)-4-(3-(3,3-dideutero-2,6,6-trimetilciclohex-1-en-1-ilo)acrilato) piperazina-1-carboxamida

El compuesto titular, obtenido como un sólido blanquecino (35 mg 59%), se preparó del producto del Ejemplo 63f siguiendo el procedimiento del Ejemplo 33 excepto el carbonato de potasio se sustituyó por trietilamina. $M_p = 148.4-149.7^\circ\text{C}$; $R_f = 0.50$ (90:10 cloroformo: metanol); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 8 7.34 (d, $J = 15.5$ Hz, 1 H), 6.17 (d, $J = 15.5$ Hz, 1 H), 4.88 (s, 2H), 3.79-3.35 (m, 8H), 1.72 (s, 3H), 1.62-1.53 (m, 2H), 1.45 (dd, $J = 7.5, 4.0$ Hz, 2H), 1.03 (s, 6H); Espectro de masa (ESI +ve) m/z 308 (MH⁺).

Ejemplo 64: (E)-W-(piperidina-4-yl)-3-(2,6,6-trimetilciclohex-1-en-1-ilo)hidrocloreuro de acrilamida***64a. (E)-ferf-Butil 4-(3-(2,6,6-trimetilciclohex-1-en-1-ilo)acrilamida) piperidina-1-carboxilato**

El compuesto titular, obtenido como un aceite incoloro (202 mg 52%), se preparó del producto del Ejemplo 1a siguiendo el procedimiento del Ejemplo 3 excepto el ferf-butil 4-aminopiperidina-1-carboxilato se sustituyó por hidrocloreuro de metilamina. $R_f = 0.20$ (25:75 etilo acetato: hexanos); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 8 7.3 (d, $J = 15.2, 1$ H), 5.70 (d, $J = 15.2$ Hz, 1 H), 5.42-5.28 (m, 1 H), 4.06-4.01 (m, 3H), 2.90-2.84 (m, 2H), 2.03-1.94 (m, 4H), 1.72 (s, 3H), 1.59 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 1.58-1.47 (m, 11 H), 1.34-1.31 (m, 2H), 0.99 (s, 6H) ppm; Espectro de masa (ESI +ve) m/z 376.9 (MH⁺).

64b. (E)-W-(Piperidina-4-ilo)-3-(2,6,6-trimetilciclohex-1-en-1-ilo)hidrocloreuro de acrilamida

El compuesto titular obtenido como un sólido amarillo (166 mg, 99%) se preparó siguiendo el procedimiento del Ejemplo 49b. $R_f = 0.1$ (90:10 diclorometano: metanol + 0.1% (v/v) hidróxido de amonio); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 8 7.3 (d, $J = 16.0, 1$ H), 5.99 (d, $J = 16.0$ Hz, 1 H), 4.06-4.03 (m, 1 H), 3.65 (s, 2H), 3.46-3.43 (m, 2H), 3.34-3.30 (m, 2H), 2.22-2.01 (m, 4H), 1.81-1.77 (m, 5H) 1.64-1.63 (m, 2H), 1.43-1.41 (m, 2H), 1.07 (s, 6H); Espectro de masa (ESI +ve) m/z 277 (MH⁺).

Ejemplo 65: (E)-W-Metil-W-(piperidina-3-ilo)-3-(2,6,6-trimetilciclohex-1-en-1-ilo)hidrocloreuro de acrilamida***65a. (E)-ferf-Butil 3-(N-metilo-3-(2,6,6-trimetilciclohex-1-en-1-ilo)acrilamida)piperidina-1-carboxilato**

El compuesto titular, obtenido como un sólido amarillo (335 mg 83%), se preparó del producto del Ejemplo 1a siguiendo el procedimiento del Ejemplo 3 excepto el ferf-butil 3-(metilamina)piperidina-1-carboxilato se sustituyó por hidrocloreuro de metilamina. $R_f = 0.20$ (25:75 etilo acetato: hexanos); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 8 7.33 (d, $J = 15.0, 1$ H), 6.50 (d, $J = 15.0$ Hz, 1 H), 4.44-3.78 (m, 4H), 2.95 (s, 3H), 2.84-2.78 (m, 1H), 2.58-2.56 (m, 1H), 2.04-2.02 (m, 2H), 1.75 (s, 4H), 1.63-1.60 (m, 4H), 1.48-1.44 (m, 11 H), 1.01 (s, 6H); Espectro de masa (ESI +ve) m/z 391 (MH⁺).

65b. (E)-W-Metil-W-(piperidina-3-ilo)-3-(2,6,6-trimetilciclohex-1-en-1-ilo) hidrocloreuro de acrilamida

El compuesto titular obtenido como un aceite amarillo (278 mg, 99%) se preparó siguiendo el procedimiento del Ejemplo 49b. $R_f = 0.2$ (90:10 diclorometano: metanol + 0.1% (v/v) hidróxido de amonio); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 8 7.31 (d, $J = 15.0, 1$ H), 6.34 (d, $J = 15.0$ Hz, 1 H), 4.81-4.76 (m, 1 H), 3.39-3.31 (m, 4H), 3.07-2.78 (m, 4H), 2.09 (t, $J = 6.0$ Hz, 3H), 2.05-1.82 (m, 3H), 1.79 (s, 3H), 1.53-1.49 (m, 2H), 1.28-1.24 (m, 2H), 1.08 (s, 6H); Espectro de masa (ESI +ve) m/z 291 (MH⁺).

Ejemplo 66: (E)-W-(Piperidina-3-ilo)-3-(2,6,6-trimetilciclohex-1-en-1-ilo)hidrocloreuro de acrilamida***66a. (E)-ferf-Butil 3-(3-(2,6,6-trimetilciclohex-1-en-1-ilo)acrilamida) piperidina-1-carboxilato**

El compuesto titular obtenido como un aceite amarillo (103 mg, 27%), se preparó del producto del Ejemplo 1a siguiendo el procedimiento del Ejemplo 3 excepto por el ferf-butil 3-aminopiperidina-1-carboxilato se sustituyó por hidrocloreuro de metilamina. $R_f = 0.20$ in (25:75 etilo acetato: hexanos); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 8 7.31 (d, $J = 15.2, 1$ H), 5.69 (d, $J = 15.2$ Hz, 1 H), 4.07 (s, 1 H), 3.49-3.28 (m, 4H), 2.04-2.01 (m, 2H), 1.89 (s, 1 H), 1.73 (s, 3H), 1.71-1.58 (m, 5H), 1.55-1.46 (m, 11 H), 1.05 (s, 6H) ppm; Espectro de masa (ESI +ve) m/z 377.0 (MH⁺).

66b. (E)-W-(Piperidina-3-ilo)-3-(2,6,6-trimetilciclohex-1-en-1-ilo)hidrocloruro de acrilamida

5 El compuesto titular obtenido como un sólido amorfo café claro (85 mg, 99%) se preparó siguiendo el procedimiento del Ejemplo 49b. $R_f = 0.1$ (90:10) diclorometano: metanol + 0.1% (v/v) hidróxido de amonio); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 8 9.61-9.53 (m, 2H), 8.03 (s, 1 H), 7.33 (d, $J = 14.5$ Hz, 1 H), 6.00 (d, $J = 14.5$ Hz, 1 H), 4.51 (s, 1 H), 3.30-3.01 (m, 4H), 2.01-1.98 (m, 1 H), 1.74 (s, 2H), 1.58 (s, 3H), 1.45-1.43 (m, 2H), 1.24-1.22 (m, 2H), 1.04 (s, 6H); Espectro de masa (ESI +ve) m/z 277 (MH^+).

10 Ejemplo 67: (E)-W-Metil-W-(piperidina-3-ilo)-3-(2,6,6-trimetilciclohex-1-en-1-ilo)hidrocloruro de acrilamida***67a. (E)-ferf-Butilo 4-(W-metil-3-(2,6,6-trimetilciclohex-1-en-1-ilo) acrilamida)piperidina-1-carboxilato**

15 El compuesto titular, obtenido como un aceite amarillo (195 mg 49%), se preparó del producto del Ejemplo 1a siguiendo el procedimiento del Ejemplo 3 excepto el ferf-butil 4-(metilamina)piperidina-1-carboxilato se sustituyó por hidrocloruro de metilamina. $R_f = 0.25$ in (25:75 etilo acetato: hexanos); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 8 7.35 (d, $J = 14.4$, 1 H), 6.34 (d, $J = 14.4$ Hz, 1 H), 4.71 (s, 1 H), 4.21 (s, 2H), 2.89 (s, 3H), 2.87-2.66 (m, 2H), 2.04-2.02 (m, 2H), 1.75 (s, 3H), 1.65-1.58 (m, 6H), 1.48-1.46 (m, 11 H), 1.05 (s, 6H) ppm; Espectro de masa (ESI +ve) m/z 391.0 (MH^+).

20 67b. (E)-W-Metil-W-(piperidina-3-ilo)-3-(2,6,6-trimetilciclohex-1-en-1-ilo)hidrocloruro de acrilamida

25 El compuesto titular obtenido como una película amarilla (160 mg, 99%) se preparó siguiendo el procedimiento del Ejemplo 49b. $R_f = 0.3$ (90:10) diclorometano: metanol + 0.1% (v/v) hidróxido de amonio); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 8 7.30 (d, $J = 15.0$, 1 H), 6.34 (d, $J = 15.0$ Hz, 1 H), 4.66 (s, 1 H), 3.52-3.49 (m, 2H), 3.17-3.11 (m, 2H), 3.03-2.94 (m, 3H), 2.10-2.07 (m, 4H), 1.91-1.87 (m, 2H), 1.78 (s, 3H), 1.67-1.64 (m, 2H), 1.52-1.49 (m, 2H), 1.07 (s, 6H), 0.89-0.85 (m, 2H); Espectro de masa (ESI +ve) m/z 291 (MH^+).

Example 68: (E)-1-(1,1-Dioxidotiomorfolino)-3-(2,6,6-trimetilciclohex-1-ilo)prop-2-en-1-uno

30 El compuesto titular, obtenido como un sólido céreo amarillo claro (28.2 mg 18%), se preparó del producto del Ejemplo 1a siguiendo el procedimiento del Ejemplo 3 excepto la tiomorfolina 1,1-dioxide que se sustituyó por hidrocloruro de metilamina. $R_f = 0.10$ (25:75 etil acetato: hexanos); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 8 7.42 (d, $J = 15.5$, 1 H), 6.20 (d, $J = 15.5$ Hz, 1 H), 4.10-4.07 (m, 4H), 3.10-2.98 (m, 4H), 2.07-1.98 (m, 2H), 1.75 (s, 3H), 1.61 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 1.48 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 1.05 (s, 6H); Espectro e masa (ESI +ve) m/z 312 (MH^+).

35 Ejemplo 69: (E)-1-Tiomorfolino-3-(2,6,6-trimetilciclohex-1-en-1-ilo)prop-2-en-1-uno

40 El compuesto titular, obtenido como un aceite claro (104 mg 73%), se preparó del producto del Ejemplo 1a siguiendo el procedimiento del Ejemplo 3 excepto la tiomorfolina se sustituyó por hidrocloruro de metilamina. $R_f = 0.20$ (10:90) etilo acetato: hexanos); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 8 7.32 (d, $J = 15.5$, 1 H), 6.18 (d, $J = 15.5$ Hz, 1 H), 3.95-3.85 (m, 4H), 2.67-2.65 (m, 4H), 2.03 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 1.74 (s, 3H), 1.61 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 1.46 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 1.05 (s, 6H); Espectro de masa (ESI +ve) m/z 280 (MH^+).

45 Ejemplo 70: (E)-1-(4,4-Difluoropiperidina-1-ilo)-3-(2,6,6-trimetilciclohex-1-en-1-ilo)prop-2-en-1-uno*

50 El compuesto titular, obtenido como un sólido blanco (155 mg 81%), se preparó del producto del Ejemplo 3 excepto 4,4-difluoropiperidina se sustituyó por hidrocloruro de metilamina. $\text{Mp} = 67.3\text{-}70.7^\circ\text{C}$; $R_f = 0.44$ (20:80) etilo acetato: hexanos); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 8 7.37 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H), 6.24 (d, $J = 15.5$ Hz, 1 H), 3.75 (br m, 4H), 2.09-1.96 (m, 6H), 1.76 (s, 3H), 1.63 (m, 2H), 1.55-1.45 (m, 2H), 1.07 (s, 6H); Espectro de masa (ESI +ve) m/z 298 (MH^+).

Ejemplo 71: (±)-4-((E)-3-((1,6-anf)-2,2,6-trimetilciclohexilo)acrilato) piperazina-1-carboxamida**71a. (±)-(E)-Etilo 3-((1,6-anf)-2,2,6-trimetilciclohexil)acrilato**

55 En un matraz de base plana, se suspendió una dispersión de hidróxido de sodio (60%), 0.780 g, 19.4 mmol) en hexanos (10 mL) y el solvente fue decantado. El residuo se suspendió en anhídrido tetrahidrofurano (40 mL) y la reacción del matraz se cargó con argón y se enfrió a 0°C . Al compuesto mezclado se le agregó trietilfosfonatoacetato (3.24 mL, 3.63 g, 16.2 mmol) y se añadió a gotas para evitar que haga espuma la mezcla de la reacción. La mezcla de la reacción se revolvió durante 30 minutos mientras se calentó a temperatura ambiente hasta
60 que quedó una solución clara. A esta solución mezclada se le agregó la solución de (1,6-anf)-2,2,6-trimetilciclohexanecarboldehído (2.00 g, 12.9 mmol) en tetrahidrofluorano anhídrido (10 mL). La reacción se calentó
h hasta que regurgite y se mezcló por 18 horas.

65 al enfriar a temperatura ambiente. la mezcla de la reacción se transfirió a un embudo de separación y se diluyo con acetato etílico (300 mL). La fase orgánica se extrajo con una solución saturada al 50% de cloruro de amonio (2 x 100 mL) y después se enjuagó con solución salina (100 mL), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtro y concentró *in*

vacuo para obtener un aceite café crudo (~5 g). El compuesto titular se purificó por medio de una columna cromatográfica (solvente de gradiente de 1-10% de acetato etílico: hexanos) para obtener un aceite café pálido (0.726 g 28%). $R_f = 0.50$ (5:95 etilo acetato: hexanos); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 6.71 (dd, $J = 15.5, 10.0$ Hz, 1 H), 5.74 (d, $J = 15.5$ Hz, 1 H), 4.16 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 1.76-1.65 (m, 1H), 1.57-1.35 (m, 5H), 1.27 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.15 (m, 1 H), 0.93-0.88 (m, 1 H), 0.86 (s, 3H), 0.80 (s, 3H), 0.72 (d, $J = 6$ Hz, 3H); Espectro de masa (ESI +ve) m/z 225 (MH^+).

71b. (\pm)-(E)-3-((1,6-anf)-2,2,6-Trimetilciclohexilo)ácido acrílico

Se disolvió (E)-Etilo 3-((1,6-anf)-2,2,6-trimetilciclohexilo)acrilato (71 a, 1.03 g, 4.59 mmol) en una mezcla 2:1 de tetrahidrofurano (16 mL) y agua (8 mL) y se añadió hidróxido de litio (0.549 g, 22.9 mmol) a la solución. La mezcla de la reacción se calentó hasta que regurgite y se mezcló por 18 horas durante la noche.

La mezcla de la reacción se transfirió a un embudo de separación y se diluyó con una solución de 1M de hidróxido de sodio (100 mL) y extraída con hexanos (50 mL). La fase acuosa se acidificó añadiendo ácido hidrocórico concentrado (~16 mL) y después se extrajo con diclorometano (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se enjuagaron con solución salina (50 mL), se secaron sobre sulfato de magnesio, filtraron y concentraron *in vacuo* para obtener un sólido amarillo pálido (0.61 g, 67%). $R_f = 0.20$ (25:75 etilo acetato: hexanos); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 10.50 (br s, 1H), 6.86 (dd, $J = 15.5, 10.0$ Hz, 1H), 5.78 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H), 1.73 (m, 1 H), 1.50 (m, 5H), 1.25-1.12 (m, 1H), 0.98-0.91 (m, 1H), 0.89 (s, 3H), 0.83 (s, 3H), 0.75 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H); Espectro de masa (ESI +ve) m/z 197 (MH^+).

71c. (\pm)-ferf-Butilo 4-((E)-3-((1,6-anf)-2,2,6-Trimetilciclohexilo)acrilato) piperazina-1-carboxilato

El compuesto titular obtenido como un sólido blanco (0.40 g, 95%), se preparó del producto del Ejemplo 71b siguiendo el procedimiento del Ejemplo 3 excepto por el ferf-butil piperazina-1-carboxilato se sustituyó por hidrocloreuro de metilamina. $R_f = 0.40$ in (25:75 etilo acetato: hexanos); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 6.69 (dd, $J = 15.0, 10.0$ Hz, 1H), 6.16 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 3.73-3.39 (m, 8H), 1.74 (m, 1H), 1.60-1.39 (m, 15H), 1.22-1.12 (m, 1H), 0.90 (s, 3H), 0.83 (s, 3H), 0.77 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H); Espectro de masa (ESI +ve) m/z 365 (MH^+).

71d. 4-((E)-3-((1,6-anf)-2,2,6-Trimetilciclohexilo)acrilato)piperazina-1-carboxamida

Para una solución de ferf-butilo 4-((E)-3-((1,6-anf)-2,2,6-trimetilciclohexilo)acrilato)piperazina-1-carboxilato (71c, 0.35 g, 0.96 mmol) en diclorometano (10 mL) se añadió por goteo una solución al 4.0 M de ácido hidrocórico en 1,4-dioxano (1.2 mL, 4.8 mmol). La mezcla de reacción se mezcló a temperatura ambiente por 18 horas y después se concentró *in vacuo*.

El aceite crudo se disolvió en diclorometano (10 mL) y carbonato de potasio (0.67 g, 4.8 mmol) y se añadió trimetilsilil isocianato (1.3 mL, 9.6 mmol) a la mezcla de reacción a temperatura ambiente. La reacción se mezcló entonces a temperatura ambiente por 18 horas.

La reacción mezclada se vació en una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (10 mL) y se extrajo con diclorometano (3 x 10 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y el concentrado *in vacuo*. El producto se purificó por medio de una columna de cromatografía para crear el compuesto titular como un sólido blanco (0.205 mg, 69%). $R_f = 0.20$ in (5:95 metanol: cloroformo); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 6.68 (dd, $J = 15.0, 10.0$ Hz, 1 H), 6.13 (d, $J = 15.0$ Hz, 1 H), 4.76 (br s, 2H), 3.52 (m, 8H), 1.91 (s, 1 H), 1.72 (m, 1 H), 1.50 (m, 5H), 1.15 (m, 1 H), 0.87 (s, 3H), 0.81 (s, 3H), 0.74 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H); Espectro de masa (ESI +ve) m/z 308 (MH^+).

Ejemplo 72: (-)-4-((E)-3-((1R, 6R)-2,2,6-trimetilciclohexil)acrilato) piperazina-1-carboxamida

72a. (-)-Etilo 3-((1R,6R)-2,2,6-trimetilciclohexil)acrilato

El compuesto titular, obtenido como un café pálido (1.3 g, 18%), se preparó siguiendo el procedimiento del producto del Ejemplo 71a excepto (1R, 6R)-2,2,6-trimetilciclohexanocarbaldehído se sustituyó por (1,6-anti)-2,2,6-trimetilciclohexanocarbaldehído. $[\alpha]_D^{25} = -15.3^\circ$ ($c = 0.25$, CHCl_3); $R_f = 0.50$ (5:95 etilo acetato: hexanos); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 6.71 (dd, $J = 15.5, 10.0$ Hz, 1H), 5.74 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H), 4.16 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 1.76-1.65 (m, 1H), 1.57-1.35 (m, 5H), 1.27 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.15 (m, 1H), 0.93-0.88 (m, 1 H), 0.86 (s, 3H), 0.80 (s, 3H), 0.72 (d, $J = 6$ Hz, 3H); Espectro de masa (ESI +ve) m/z 225 (MH^+).

72b. (-)-Etilo 3-((1R,6R)-2,2,6-Trimetilciclohexil)ácido acrílico

El compuesto titular obtenido como un sólido amarillo claro (1.02 g, 91%), se preparó del producto del Ejemplo 72a siguiendo el procedimiento del Ejemplo 60c. $[\alpha]_D^{25} = -20.0^\circ$ ($c = 0.25$, CHCl_3); $R_f = 0.20$ (25:75 etilo acetato: hexanos); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 10.50 (br s, 1 H), 6.86 (dd, $J = 15.5, 10.0$ Hz, 1 H), 5.78 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H), 1.73 (m, 1H), 1.50 (m, 5H), 1.25-1.12 (m, 1 H), 0.98-0.91 (m, 1H), 0.89 (s, 3H), 0.83 (s, 3H), 0.75 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H); Espectro de masa (ESI +ve) m/z 197 (MH^+).

72c. (-)-ferf-Butilo 4-((E)-3-((1R,6R)-2,2,6-trimetilciclohexilo)acrilo) piperazina-1-carboxilato

El compuesto titular, obtenido como un sólido blanco (0.16 g, 86%), se preparó del producto del Ejemplo 72b siguiendo el procedimiento del Ejemplo 3 excepto ferf-butilo piperazina-1-carboxilato se sustituyó por hidroloruro de metilamina. $R_f = 0.40$ in (25:75 etilo acetato: hexanos); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 6.69 (dd, $J = 15.0, 10.0$ Hz, 1H), 6.16 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 3.73-3.39 (m, 8H), 1.74 (m, 1H), 1.60-1.39 (m, 15H), 1.22-1.12 (m, 1H), 0.90 (s, 3H), 0.83 (s, 3H), 0.77 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H); Espectro de masa (ESI +ve) m/z 365 (MH^+).

72d. (-)-4-((E)-3-((1R,6R)-2,2,6-Trimetilciclohexill)acrilo)piperazina-1-carboxamida

El compuesto titular obtenido como un sólido blanco (85 mg, 63%), se preparó del producto del Ejemplo 72c siguiendo el procedimiento del Ejemplo 71d. $[\alpha]_D^{23} = -22.4^\circ$ ($c = 0.25$, CHCl_3); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 6.68 (dd, $J = 15.0, 10.0$ Hz, 1H), 6.13 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 4.76 (br s, 2H), 3.52 (m, 8H), 1.91 (s, 1H), 1.72 (m, 1H), 1.50 (m, 5H), 1.15 (m, 1H), 0.87 (s, 3H), 0.81 (s, 3H), 0.74 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H); Espectro de masa (ESI +ve) m/z 308 (MH^+).

Ejemplo 73: (+)-4-((E)-3-((1S,6S)-2,2,6-trimetilciclohexilo)acrilo) piperazina-1-carboxamida**73a. (+)-(E)-Etilo 3-((1S,6S)-2,2,6-trimetilciclohexilo)acrilato**

El compuesto titular, obtenido como un aceite café pálido (1.4 g, 28%), se preparó siguiendo el procedimiento del Ejemplo 71a excepto el (1S,6S)-2,2,6-trimetilciclohexanocarbaldehído se sustituyó por (1,6-anf)-2,2,6-trimetilciclohexanocarbaldehído. $[\alpha]_D^{23} = +16.8^\circ$ ($c = 0.25$, CHCl_3); $R_f = 0.50$ (5:95 etilo acetato: hexanos); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 6.71 (dd, $J = 15.5, 10.0$ Hz, 1H), 5.74 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H), 4.16 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 1.76-1.65 (m, 1H), 1.57-1.35 (m, 5H), 1.27 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.15 (m, 1 H), 0.93-0.88 (m, 1 H), 0.86 (s, 3H), 0.80 (s, 3H), 0.72 (d, $J = 6$ Hz, 3H); Espectro de masa (ESI +ve) m/z 225 (MH^+).

73b. (+)-(E)-3-((1S,6S)-2,2,6-Trimetilciclohexilo)ácido acrílico

El compuesto titular obtenido como un sólido amarillo claro (0.61 g, 67%), se preparó del producto del Ejemplo 73a siguiendo el procedimiento del Ejemplo 60c. $[\alpha]_D^{23} = +21.6^\circ$ ($c = 0.25$, CHCl_3); $R_f = 0.20$ (25:75 etilo acetato: hexanos); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 10.50 (br s, 1H), 6.86 (dd, $J = 15.5, 10.0$ Hz, 1H), 5.78 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H), 1.73 (m, 1H), 1.50 (m, 5H), 1.25-1.12 (m, 1H), 0.98-0.91 (m, 1H), 0.89 (s, 3H), 0.83 (s, 3H), 0.75 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H); Espectro de masa (ESI +ve) m/z 197 (MH^+).

73c. (+)-fert-Butilo 4-((E)-3-((1S,6S)-2,2,6-trimetilciclohexilo)acrilo) piperazina-1-carboxilato

El compuesto titular, obtenido como un sólido blanco (0.40 g, 98%), se preparó del producto del Ejemplo 73b siguiendo el procedimiento del Ejemplo 3 excepto ferf-butilo piperazina-1-carboxilato se sustituyó por hidroloruro de metilamina. $R_f = 0.40$ in (25:75 etilo acetato: hexanos); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 6.69 (dd, $J = 15.0, 10.0$ Hz, 1H), 6.16 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 3.73-3.39 (m, 8H), 1.74 (m, 1H), 1.60-1.39 (m, 15H), 1.22-1.12 (m, 1 H), 0.90 (s, 3H), 0.83 (s, 3H), 0.77 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H); Espectro de masa (ESI +ve) m/z 365 (MH^+).

73d. (+)-4-((E)-3-((1S,6S)-2,2,6-trimetilciclohexilo)acrilo)piperazina-1-carboxamida

El compuesto titular obtenido como un sólido blanco (0.21 g, 69%), se preparó del producto del Ejemplo 73c siguiendo el procedimiento del Ejemplo 71d. $[\alpha]_D^{23} = +19.6^\circ$ ($c = 0.25$, CHCl_3); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 6.68 (dd, $J = 15.0, 10.0$ Hz, 1 H), 6.13 (d, $J = 15.0$ Hz, 1 H), 4.76 (br s, 2H), 3.52 (m, 8H), 1.91 (s, 1H), 1.72 (m, 1H), 1.50 (m, 5H), 1.15 (m, 1H), 0.87 (s, 3H), 0.81 (s, 3H), 0.74 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H); Espectro de masa (ESI +ve) m/z 308 (MH^+).

Ejemplo 74: (E)-1-Morfolino-3-((1R,6R)-2,2,6-trimetilciclohexilo)prop-2-en-1-uno

El compuesto titular, obtenido como un aceite claro viscoso (57.0 mg, 86%), se preparó del producto del Ejemplo 72b siguiendo el procedimiento del Ejemplo 3 excepto la morfolina se sustituyó por hidroloruro de metilamina. $[\alpha]_D^{23} = -21.6^\circ$ ($c = 0.32$, cloroformo); $R_f = 0.30$ in (10:90 etil acetato: hexanos); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 6.81 (dd, $J = 8.5$ Hz, 1 H), 6.12 (d, $J = 15.0$ Hz, 1 H), 3.69-3.56 (m, 8H), 1.75-1.71 (m, 2H), 1.51-1.35 (m, 5H), 0.88-0.87 (m, 4H), 0.82 (s, 3H), 0.75 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H); Espectro de masa (ESI +ve) m/z 266 (MH^+).

Ejemplo 75: (E)-1-Tiomorfolmo-3-((1R,6R)-2,2,6-trimetilciclohexilo) prop-2-en-1-uno

El compuesto titular, obtenido como un aceite claro (38.0 mg 54%), se preparó del producto del Ejemplo 72b siguiendo el procedimiento del Ejemplo 3 excepto la tiomorfolina se sustituyó por hidrocloreto de metilamina. $[\alpha]_D^{23} = -20.4^\circ$ ($c = 0.32$, cloroformo); $R_f = 0.40$ in (10:90 etilo acetato: hexanos); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 6.63 (dd, $J = 15.0, 8.5$ Hz, 1 H), 6.18 (d, $J = 15.0$ Hz, 1 H), 3.90-3.82 (m, 4H), 2.62 (s, 4H), 1.73-1.70 (m, 1H), 1.49-1.47 (m, 5H), 1.13-1.12 (m, 1H), 0.87-0.84 (m, 4H), 0.89 (s, 3H), 0.74 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H); Espectro de masa (ESI +ve) m/z 282.1 (MH^+).

Ejemplo 76: (E)-4-(3-(2,5,6,6-tetrametilciclohex-2-en-1-yl)acrilo)piperazina-1-carboxamida***76a. (E)-3-(2,5,6,6-tetrametilciclohex-2-en-1-ilo)ácido acrílico**

El compuesto titular, obtenido como un aceite viscoso claro (1.90 g, 50%), se preparó del hierro (>90% a:p isómeros) siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1. $R_f = 0.6$ (25:75 etilo acetato: hexanos + 0.1% (v/v) ácido acético); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 11.71 (br s, 1 H), 7.02-6.91 (m, 1 H), 5.83 (q, $J = 15.0$ Hz, 1 H), 5.49 (d, $J = 17.5$ Hz, 1 H), 2.57 (d, $J = 17.5$ Hz, 0.43 H), 2.29 (d, $J = 9.5$ Hz, 0.57H), 2.03-1.91 (m, 1 H), 1.69-1.67 (m, 2H), 1.54 (d, $J = 16.5$ Hz, 1 H) 1.10 (br s, 0.43H), 0.87-0.81 (m, 8H), 0.70 (s, 1 H); Espectro de masa (ESI -ve) m/z 207 (MH^-).

76b. (E)-4-(3-(2,5,6,6-tetrametilciclohex-2-en-1-ilo)acrilo)piperazina-1-carboxamida

Se añadió a una solución de (E)-3-(2,5,6,6-tetrametilciclohex-2-en-1-ilo)ácido acrílico (76a, 100 mg, 0.480 mmol) en acetonitrilo (5.0 mL) 2-(7-aza-1H-benzotriazolato-1-ilo)-1,1,3,3-tetrametiluronio hexafluorofosfato (HATU, 182 mg, 0.480 mmol). La solución se mezcló a temperatura ambiente por 30 minutos y después se añadieron a la mezcla de la reacción disopropililamina (62.0 mg, 0.480 mmol) y ferf-butilo piperazina-1-carboxilato (89.4 mg, 0.480 mmol). La reacción se mezcló entonces a 40°C por 4 horas.

La reacción se redujo con 1M de una solución de ácido hidrocloreto (2 mL) y se separó la muestra bifásica. La capa orgánica se concentró *in vacuo* a (40°C) y el material en crudo se colocó en un gel de silica para purificación por medio de una columna rápida de cromatografía corriendo un fluido isocrático de 30% de etilo acetato en hexanos. El intermedio se aisló como un sólido blanco (120 mg, 66%).

El intermedio se disolvió en diclorometano (10 mL) se añadió con cuentagotas una solución de 4.0 M de ácido hidrocloreto en 1,4-dioxano (1.2 mL, 4.8 mmol). La mezcla de reacción se revolvió a temperatura ambiente durante 18 horas y después se concentró *in vacuo*.

El aceite crudo se disolvió en diclorometano (10 mL) y carbonato de potasio (0.67 g, 4.8 mmol) y se añadió trimetilsilil isocianato (1.3 mL, 9.6 mmol) a la mezcla de reacción a temperatura ambiente. La reacción se mezcló entonces a temperatura ambiente por 18 horas.

La reacción mezclada se vació en una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (10 mL) y se extrajo con diclorometano (3 x 10 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y el concentrado *in vacuo*. El producto se purificó con una delgada capa preparativa de cromatografía para obtener el compuesto titular, como aceite claro (13.0 mg, 11%). $R_f = 0.40$ (5:95 metanol: cloroformo); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 6.85-6.74 (m, 1H), 6.14 (m, 1H), 5.46 (d, $J = 18.0$ Hz, 1H), 4.85 (s, 2H), 3.72-3.41 (m, 8H), 2.26 (d, $J = 11.0$ Hz, 0.44H), 2.03 (d, $J = 9.5$ Hz, 0.57H), 2.04-1.90 (m, 1 H), 1.69-1.64 (m, 1 H), 1.54 (d, $J = 15.0$ Hz, 3H), 0.87-0.80 (m, 8H), 0.71 (s, 1 H); Espectro de masa (ESI +ve) m/z 320 (MH^+).

Ejemplo 77: 4-((E)-3-((1R,6S)-2,2,6-trimetilciclohexilo)acrilo)piperazina-1-carboxamida and 4-((E)-3-((1S,6R)-2,2,6-trimetilciclohexilo)acrilo)piperazina-1-carboxamida**77a. (±)-1,6-sin-3-(2,2,6-trimetilciclohexilo)ácido propanoico**

El compuesto titular, obtenido como un aceite viscoso claro (316 mg, 16%), se preparó de tetrahidroionona (2.00 g, 10.1 mmol) siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1. $R_f = 0.30$ (10:90 etilo acetato: hexanos + 0.1% (v/v) ácido acético); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 10.19 (br s, 1 H), 2.33 (t, $J = 8.5$ Hz, 2H), 1.93-1.90 (m, 1 H), 1.62-1.58 (m, 2H), 1.46-1.44 (m, 3H), 1.33-1.29 (m, 2H), 1.11-1.09 (m, 2H), 0.95 (s, 3H), 0.94 (s, 6H); Espectro de masa (ESI -ve) m/z 197 (MH^-).

77b. 4-((E)-3-((1R,6S)-2,2,6-trimetilciclohexilo)acrilo)piperazina-1-carboxamida y 4-((E)-3-((1S,6R)-2,2,6-trimetilciclohexil)acrilo)piperazina-1-carboxamida

El compuesto titular obtenido como una película blanca (17.0 mg, 36%), se preparó del producto del Ejemplo 77a siguiendo el procedimiento del Ejemplo 76b. $R_f = 0.50$ (5:95 metanol: cloroformo); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 4.61

(s, 2H), 3.66 (t, $J = 5.0$ Hz, 2H), 3.49 (s, 4H), 3.36 (t, $J = 5.0$ Hz, 2H), 2.29 (t, $J = 8.5$ Hz, 2H), 1.93-1.89 (m, 1H), 1.32-1.29 (m, 5H), 1.16-1.43 (m, 3H), 1.10-1.02 (m, 3H), 0.95 (s, 3H), 0.89 (s, 3H), 0.87 (s, 3H) ppm; Espectro de masa (ESI +ve) m/z 310 (MH⁺).

5 **Ejemplo 78: (E)-4-(3-(2,6,6-trimetilciclohex-2-en-1-ilo)acrilo)piperazina-1-carboxamida***

78a. (E)-3-(2,6,6-trimetilciclohex-2-en-1-ilo)ácido acrílico

10 El compuesto titular, obtenido como un aceite viscoso claro (56 mg, 3%), se preparó con una-ionona (2.00 g, 10.3 mmol) siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1. $R_f = 0.2$ (10:90 etilo acetato: hexanos + 0.1% (v/v) ácido acético); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 8 11.33 (br s, 1 H), 6.95-6.88 (m, 1 H), 5.81 (d, $J =$ Hz, 1 H), 5.49 (s, 1 H), 2.31-2.29 (m, 1 H), 2.04 (s, 2H), 1.50 (s, 3H), 1.48-1.43 (m, 1 H), 1.22-1.18 (m, 1 H), 0.92 (s, 3H), 0.89 (s, 3H); Espectro de masa (ESI -ve) m/z 193 (MH⁻).

15 **78b. (E)-4-(3-(2,6,6-trimetilciclohex-2-en-1-ilo)acrilo)piperazina-1-carboxamida**

El compuesto titular obtenido como un sólido blanco (22.0 mg, 36%), se preparó del producto del Ejemplo 78a siguiendo el procedimiento del Ejemplo 76b. $R_f = 0.50$ (5:95 metanol: cloroformo); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 8 6.75 (dd, $J = 14.5, 9.5$ Hz, 1 H), 6.15 (d, $J = 14.5$ Hz, 1 H), 5.47 (s, 1 H), 4.72 (s, 2H), 3.59-3.40 (m, 8H), 2.27 (d, $J = 9.5$ Hz, 1 H), 2.01 (br s, 2H), 1.56 (s, 3H), 1.50-1.42 (m, 1 H), 1.24-1.18 (m, 1 H), 0.97 (s, 3H), 0.84 (s, 3H); Espectro de masa (ESI +ve) m/z 306 (MH⁺).

Ejemplo 79: (±)-4-((E)-3-(1,3,3-Trimetil-7-oxabicyclo[4.1.0]heptano-2-ilo)acrilo) piperazina-1-carboxamida*

25 **79a. (±)-(E)-3-(1,3,3-trimetil-7-oxabicyclo[4.1.0]heptano-2-ilo)ácido acrílico**

El compuesto titular, obtenido como un sólido blanco (616 mg, 31%), se preparó de 4-(1,3,3-trimetil-7-oxabicyclo[4.1.0]heptano-2-ilo)-3-butano-2-uno (>90% *cis:trans* isómeros) (2.00 g, 9.60 mmol) siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1. $M_p = 122.2-130.6^\circ\text{C}$; $R_f = 0.20$ (10:90 etilo acetato: hexanos + 0.1 % (v/v) ácido acético); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 8 11.84 (br s, 1 H), 7.07-6.92 (m, 1 H), 5.91 (d, $J = 15.5$ Hz, 1 H), 3.07 (s, 1 H), 2.10 (d, $J = 11.0$ Hz, 1 H), 1.97-1.94 (m, 1 H), 1.86-1.73 (m, 1 H), 1.49-1.39 (m, 1 H), 1.39 (s, 3H), 1.05-0.98 (m, 1 H) 0.93 (s, 3H), 0.77 (s, 3H); Espectro de masa (ESI -ve) m/z 209 (MH⁻).

35 **79b. (±)-4-((E)-3-(1,3,3-Trimetil-7-oxabicyclo[4.1.0]heptano-2-ilo)acrilo) piperazina-1-carboxamida**

El compuesto titular obtenido como un sólido blanquecino (19.9 mg, 44%), se preparó del producto del Ejemplo 79a siguiendo el procedimiento del Ejemplo 76b. $R_f = 0.30$ (5:95 metanol: cloroformo); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 8 6.75 (dd, $J = 15.0, 10.0$ Hz, 1H), 6.27 (d, $J = 15.0$ Hz, 1 H), 4.71 (s, 2H), 3.70-3.43 (m, 8H), 3.05 (s, 1 H), 2.08 (d, $J =$ Hz, 1H), 1.96-87 (m, 2H), 1.43-1.41 (m, 1 H), 1.25 (s, 3H), 0.97-0.90 (m, 1 H), 0.91 (s, 3H), 0.86 (s, 3H); Espectro de masa (ESI +ve) m/z 322 (MH⁺).

Ejemplo 80: 4-(3-((1R,6S)-2,2,6-trimetilciclohexilo)propanoil)piperazina-1-carboxamida

45 4-((E)-3-((1S,6S)-2,2,6-trimetilciclohexilo)acrilo)piperazina-1-carboxamida (73d, 50.0 mg, 0.16 mmol) se disolvió en metanol anhídrido (5.0 mL) a temperatura ambiente bajo argón al cual se añadió un 10% de paladio en carbono (3.00 mg, 5.00 mmol) y se permitió mezclar vigorosamente. El recipiente de reacción se evacuó por succión y después se adicionó con gas hidrógeno, la mezcla de reacción se dejó mezclando a temperatura ambiente por 2 días.

50 La mezcla de reacción se filtró a través de celita y se removió el solvente *in vacuo* para obtener un sólido blanco (50.0 mg, 99%). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 8 4.67 (br s, 2H), 3.65-3.63 (m, 2H), 3.48 (br s, 4H), 3.67-3.45 (m, 2H),

2.26 (m, 2H), 1.75-1.60 (m, 2H), 1.44-1.33 (m, 5H), 1.17-1.09 (m, 1H), 0.93-0.87 (m, 7H), 0.80 (s, 3H), 0.59-0.57 (m, 1H); Espectro de masa (ESI +ve) m/z 310 (MH⁺).

55 **Ejemplo 81: 4-(3-((1S,6R)-2,2,6-trimetilciclohexilo)propanol)piperazina-1-carboxamida**

60 4-((E)-3-((1R,6R)-2,2,6-trimetilciclohexilo)acrilo)piperazina-1-carboxamida (72d, 28.0 mg, 0.09 mmol) se disolvió en metanol anhídrido (5.00 mL) a temperatura ambiente bajo argón al cual se añadió 10% paladio en carbono (3.00 mg, 5.00 mmol) y se permitió mezclar vigorosamente.

El recipiente de reacción se evacuó por succión y después se adicionó con gas hidrógeno, la mezcla de reacción se dejó mezclando a temperatura ambiente por 2 días.

65 La mezcla de reacción se filtró a través de celita y se removió el solvente *in vacuo* para obtener un sólido blanco (28.0 mg, 99%). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 8 4.67 (br s, 2H), 3.65-3.63 (m, 2H), 3.48 (br s, 4H), 3.67-3.45 (m,

2H), 2.26 (m, 2H), 1.75-1.60 (m, 2H), 1.44-1.33 (m, 5H), 1.17-1.09 (m, 1H), 0.93-0.87 (m, 7H), 0.80 (s, 3H), 0.59-0.57 (m, 1H); Espectro de masa (ESI +ve) m/z 310 (MH⁺).

Ejemplo 82: (E)-4-(3-(2-cloro-3-hidroxido-2,6,6-trimetilciclohexilo)acrilato) piperazina-1-carboxamida*

Se añadió a una solución de (±)-(E)-3-(1,3,3-trimetil-7-oxabicyclo[4.1.0]heptano-2-yl)ácido acrílico (79a, 100 mg, 0.476 mmol) en acetonitrilo (5.0 mL), 2-(7-aza-1H-benzotriazol-1-ilo)-1,1,3,3-tetrametiluronio hexafluorofosfato (HATU, 181 mg, 0.476 mmol). La solución se mezcló a temperatura ambiente por 30 minutos y después se añadieron a la mezcla de la reacción disopropiltilamina (61.5 mg, 0.476 mmol) y ferf-butilo piperazina-1-carboxilato (88.6 mg, 0.476 mmol). La reacción se mezcló entonces a 40°C por 4 horas.

La reacción se redujo con 1 M de una solución de ácido hidroclicórico (2 mL) y se separó la muestra bifásica. La capa orgánica se concentró *in vacuo* a (40°C) y el material en crudo se colocó en un gel de sílica para purificación por medio de una columna rápida de cromatografía corriendo un fluido isocrático de 30% de etilo acetato en hexanos. El intermedio se aisló como un sólido blanco (135 mg, 75%).

El intermedio se disolvió en diclorometano (10 mL) se añadió con cuentagotas una solución de 4.0 M de ácido hidroclicórico en 1,4-dioxano (1.2 mL, 4.8 mmol). La mezcla de reacción se revolvió a temperatura ambiente durante 18 horas y después se concentró *in vacuo*.

El aceite crudo se disolvió en diclorometano (10 mL) y carbonato de potasio (0.67 g, 4.8 mmol) y se añadió trimetilsilil isocianato (1.3 mL, 9.6 mmol) a la mezcla de reacción a temperatura ambiente. La reacción se mezcló entonces a temperatura ambiente por 18 horas.

La reacción mezclada se vació en una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (10 mL) y se extrajo con diclorometano (3 x 10 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y el concentrado *in vacuo*. El producto se purificó con una delgada capa preparativa de cromatografía para obtener el compuesto titular, como un sólido blanco (19.0 mg, 15%). $R_f = 0.30$ (10:90 metanol: cloroformo); ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) 8 6.97 (dd, $J = 15.5, 11.0$ Hz, 1H), 6.46 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H), 3.99 (s, 1H), 3.68-3.66 (m, 4H), 3.44-3.42 (m, 4H), 2.57-2.54 (m, 1H), 2.29-2.26 (m, 1H), 1.89-1.82 (m, 1H), 1.70-1.66 (m, 1H), 1.29-1.26 (m, 1H), 1.23-1.20 (m, 1H), 1.13 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 0.81 (s, 3H); Espectro de masa (ESI +ve) m/z 358 [³⁵Cl, ³⁵Cl] 359.0 [³⁵Cl, ³⁷Cl], 360.1 [³⁷Cl, ³⁷Cl] (MH⁺).

Ejemplo 83: (E)-1-Morfolino-3-((1S,6S)-2,2,6-trimetilciclohexilo)prop-2-en-1-uno

El compuesto titular, obtenido como un aceite claro (62.1 mg 74%), se preparó del producto del Ejemplo 71b siguiendo el procedimiento del Ejemplo 3 excepto la morfolina se sustituyó por hidroclicoruro de metilamina. $[a]_D^{23} = +22.8^\circ$ ($c = 0.25$, cloroformo; $R_f = 0.50$ in (40:60 etilo acetato: hexanos); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 8 6.81 (dd, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.12 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 3.69-3.56 (m, 8H), 1.75-1.71 (m, 2H), 1.51-1.35 (m, 5H), 0.88-0.87 (m, 4H), 0.82 (s, 3H), 0.75 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H); Espectro de masa m/z 266 (MH⁺).

Ejemplo 84: (E)-4-(3-(2,6,6-Trimetilciclohex-1-en-1-ilo)acrilato)piperazina-2-uno*

El compuesto titular, obtenido como un aceite claro (165 mg 60%), se preparó del producto del Ejemplo 1 siguiendo el procedimiento del Ejemplo 3 excepto la piperazina-2-uno se sustituyó por hidroclicoruro de metilamina. $R_f = 0.36$ in (15:85 etilo acetato: hexanos); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 8 7.42 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 6.98 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 6.15 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 4.23 (s, 2H), 3.83 (m, 2H), 3.43 (m, 2H), 2.03 (m, 2H), 1.84-1.37 (m, 7H), 1.04 (s, 6H); Espectro de masa (ESI +ve) m/z 277 (MH⁺).

Ejemplo 85: (E)-1-(1,4-Dioxa-8-azaspiro[4.5]decano-8-ilo)-3-(2,6,6-trimetilciclohex-1-en-1-ilo) prop-2-en-1-uno*

El compuesto titular, obtenido como un aceite claro (295 mg 92%), se preparó del producto del Ejemplo 1 siguiendo el procedimiento del Ejemplo 3 excepto 1,4-dioxa-8-azaspiro(4.5)decano se sustituyó por hidroclicoruro de metilamina. $R_f = 0.2$ in (40:60 etilo acetato: hexanos); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 8 7.30 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 6.23 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 3.98 (s, 4H), 3.81-3.53 (m, 4H), 2.03 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 1.73 (s, 3H), 1.72-1.53 (m, 2H), 1.49-1.44 (m, 2H), 1.04 (s, 6H); Espectro de masa (ESI +ve) m/z 320 (MH⁺).

Ejemplo 86: (E)-Etilo 1-(3-(2,6,6-trimetilciclohex-1-en-1-ilo)acrilato) piperidina-4-carboxilato

El compuesto titular, obtenido como un aceite claro (286 mg 83%), se preparó del producto del Ejemplo 1 siguiendo el procedimiento del Ejemplo 3 excepto el etilo piperidina-4-carboxilato se sustituyó por hidroclicoruro de metilamina. $R_f = 0.5$ in (50:50 etilo acetato: hexanos); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 8 7.28 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 6.19 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 4.45 (br s, 1H), 4.13 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.94 (br s, 1H), 3.01 (m, 2H), 2.53 (tt, $J = 10.5, 4.0$ Hz, 1H), 2.15-1.84 (m, 4H), 1.72 (s, 3H), 1.63 (m, 4H), 1.45 (m, 2H), 1.24 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.03 (s, 6H); Espectro de masa (ESI +ve) m/z 334 (MH⁺).

Ejemplo 87: (E)-4-(3-(2,6,6-Trimetilciclohex-1-en-1-yl)acrilo)piperazme-1-sulfonamida*

El compuesto titular, obtenido como un sólido blanco (41.0 mg 58%), se preparó del producto del Ejemplo 1 siguiendo el procedimiento del Ejemplo 3 excepto la piperazina-1-sulfonamida se sustituyó por hidrocloreuro de metilamina. $R_f = 0.6$ in (10:90 metanol: cloroformo); $M_p = 181-183^\circ\text{C}$; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 8 7.44-7.32 (d, $J = 15.0$ Hz, 1 H), 6.25-6.14 (d, $J = 15.0$ Hz, 1 H), 4.46 (br s, 2H), 3.75 (m, 4H), 3.21 (m, 4H), 2.04 (t, $J = 6.05$ Hz, 2H), 1.75 (s, 3H), 1.62 (m, 2H), 1.48 (m, 2H), 1.05 (s, 6H); Espectro de masa (ESI +ve) m/z 342 (MH^+).

Ejemplo 88: (E)-4-(3-(2,6,6-Trimetilciclohex-1-en-1-ilo)acrilo)piperazmina-1-carbaldehido

Se añadió anhídrido acético (0.25 mL) a la solución de ácido fórmico (1.25 mL) a temperatura ambiente. A esta solución mezclada se añadió el producto del Ejemplo 28b predisuelto en ácido fórmico (0.5 mL). La reacción se mezcló a temperatura ambiente por 16 horas.

La mezcla de la reacción se concentró después en un gel de sílica y se purificó por una columna de cromatografía para obtener el compuesto titular como un aceite amarillo (92.0 mg, 46%). $R_f = 0.50$ in (10:90 metanol: cloroformo); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 8 8.09 (s, 1 H), 7.37 (d, $J = 15.5$ Hz, 1 H), 6.19 (d, $J = 15.5$ Hz, 1 H), 3.83-3.49 (m, 6H), 3.47-3.33 (m, 2H), 2.03 (t, $J = \text{Hz}$, 2H), 1.73 (s, 3H), 1.60 (m, 2H), 1.52-1.36 (m, 2H), 1.04 (s, 6H); Espectro de masa (ESI +ve) m/z 291 (MH^+).

Ejemplo 89: (E)-1-(4-(2-hidroxietilo)piperazmina-1-ilo)-3-(2,6,6-trimetilciclohex-1-en-1-ilo)prop-2-en-1-uno*

El compuesto titular, obtenido como un aceite incoloro (25.0 mg 12%), se preparó del producto del Ejemplo 28b siguiendo el procedimiento del Ejemplo 7c excepto el 2-bromoetanol se sustituyó por yodometano. $R_f = 0.23$ in (10:90 metanol: cloroformo); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 8 7.32 (d, $J = 15.5$ Hz, 1 H), 6.19 (d, $J = 15.5$ Hz, 1 H), 3.81-3.44 (m, 6H), 2.72 (s, 1 H), 2.62-2.44 (m, 6H), 2.02 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 1.73 (s, 3H), 1.67-1.53 (m, 2H), 1.50-1.37 (m, 2H), 1.03 (s, 6H); Espectro de masa (ESI +ve) m/z 307 (MH^+).

Ejemplo 90: (\pm)-3,5-c/s-Dimetil-4-((E)-3-(2,6,6-trimetilciclohex-1-en-1-ilo)acrilo) piperazina-1-carboxamida

El compuesto titular, obtenido como un sólido amarillo amorfo (242 mg, 86%), se preparó del producto del Ejemplo 1 siguiendo el procedimiento del Ejemplo 76b excepto el ferf-butilo c/s-3,5-dimetilpiperazina-1-carboxilato se sustituyó por ferf-butilo piperazina-1-carboxilato. $R_f = 0.10$ in (10:90 metanol: cloroformo); $M_p = 152-155^\circ\text{C}$; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 8 7.38 (d, $J = 15.5$ Hz, 1 H), 6.19 (d, $J = 15.5$ Hz, 1 H), 4.70 (s, 2H), 3.78 (m, 4H), 3.15 (m Hz, 2H), 2.04 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 1.74 (s, 3H), 1.61 (m, 2H), 1.52-1.41 (m, 2H), 1.33 (s, 3H), 1.32 (s, 3H), 1.09 (s, 6H); Espectro de masa (ESI +ve) m/z 334 (MH^+).

Ejemplo 91: (E)-4-(3-(2,6,6-trimetilbicyclo[4.1.0]heptano-1-ilo)acrilo) piperazina-1-carboxamida*

Se añadió borohiduro de sodio (6.50 mg, 172 mmol) a la solución mezclada de p-ciclocitral (13.2 g, 86.0 mmol) en metanol (400 mL) a 0°C bajo argón. la reacción se mezcló a temperatura ambiente por 6 horas. Después la reacción se terminó añadiendo agua (400 mL) y se extrajo con acetato etilo (3 x 200 mL). Las capas orgánicas combinadas se enjuagaron con solución salina (600 mL), se secaron sobre sulfato de magnesio, filtraron y concentraron para obtener del alcohol un aceite claro (13.5 g, cuantitativo).

En un matraz seco de fondo planose agregó dietilo de zinc (1.0M en hexanos, 8.60 mL, 8.60 mmol) al eter enhidrido dietilo (10 mL) a temperatura ambiente. a esta solución se añadió metileneioduro por goteo (0.71 mL, 8.85 mmol) y la reacción se mezcló a temperatura ambiente por 15 minutos resultando en la formación de un precipitado blanco. El alcohol preparado anteriormente (910 mg, 5.90 mmol) se disolvió en eter dietilo (4.0 mL) y se añadió a la mezcla de reacción. La reacción se mezcló a temperatura ambiente durante 20 minutos y después se calentó a regurgitar por 16 horas. La reacción se enfrió a 0°C y se terminó con una solución saturada de cloruro de amonio (2.0 mL). La mezcla de reacción bifásica se transfirió a un embudo de separación y se diluyó con eter dietilo (10 mL) y después se extrajo con cloruro de amonio saturado (20 mL) y se enjuagó con solución salina (20 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, filtró y concentró para obtener un aceite café (~1.1 g). El alcohol ciclopropanato se aisló por columna de cromatografía (0-20% etil acetato en hexanos) como aceite transparente (385 mg, 39%).

El alcohol cicloprofil (371 mg, 2.20 mmol) se disolvió en diclorometano (34 mL) y se añadió Dess-Martin periodinano (1.03 g, 2.43 mmol) a la solución mezclada seguida por una gota de agua (0.05 mL). La reacción se mezcló a temperatura ambiente por 1 hora y después se concentró para remover el diclorometano. El residuo se disolvió en eter dietilo (80 mL) y se trató con una solución 1:1 (v/v) al 10% de tiosulfato de sodio (25 mL) y bicarbonat de sodio saturado (25 mL) por 30 minutos. Las capas se separaron y la fase orgánica se enjuagó con agua (50 mL) y solución salina (50 mL), después se secó sobre sulfato de sodio, filtró y concentró para dar un sólido crudo. El aldehído se aisló por columna de cromatografía (0-20% eter dietilo en hexanos) como un sólido gris (260 mg, 71%).

El aldehído se llevó a cabo de acuerdo al procedimiento descrito en los Ejemplos 71a a 71d para obtener el

compuesto titular como un sólido blanco (35.1 mg, 94%). $R_f = 0.17$ in (5:95 metanol: cloroformo); $M_p = 166-168^\circ\text{C}$; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 7.14 (dd, $J = 15.0, 3.0$ Hz, 1H), 6.35 (dd, $J = 15.0, 3.0$ Hz, 1H), 3.66 (m, 4H), 3.46 (m, 4H), 1.81-1.66 (m, 2H), 1.62-1.25 (m, 3H), 1.25-1.10 (m, 6H), 0.99 (d, $J = 3.0$ Hz, 3H), 0.91 (t, $J = 6.0$ Hz, 3H), 0.67 (m, 2H); Espectro de masa (ESI +ve) m/z 320 (MH^+).

5

Ejemplo 92: (E)-4-(3-(4-hidroxi-2,6,6-trimetilciclohex-1-eniol)acril) piperazina-1-carboxamida*

En 1 L de vasija de reactor de Parr se disolvió 4-oxo-isoforona (20.0 g, 130 mmol) en etanol (200 mL) y se añadió Raney/Ni (0.1 eq) a la solución. La vasija se adicionó con gas hidrógeno a una presión de 100 psi. La mezcla de reacción se mezcló a temperatura ambiente por 3 días, se filtró por medio de un cojín de celita, y el solvente se removió bajo presión reducida para obtener un producto como aceite transparente, el crudo se continuó dejando el siguiente paso de la fotosíntesis.

10

Se añadió 4-hidroxi-2,2,6-trimetilciclohexano-1-uno (20.2 g, 130 mmol) crudo e imidazol (35.3 g, 520 mmol) en diclorometano (200 mL) a 0°C , una solución de ferf-butildiclorodimetilsilano (78.3 g, 260 mmol) en diclorometano (200 mL). La reacción se mezcló por 16 horas y después se vació en agua (100 mL) y se extrajo con hexano (3 x 150 mL). La capa orgánica se lavó con agua (5 x 100 mL), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. El residuo se purificó por columna de cromatografía (gel de sílica, 97:3 hexano:etilo acetato) para obtener g (40%) de 4-(ferf-butildimetilsililoxi)-2,2,6-trimetil ciclohexano-1-uno como aceite incoloro.

15

Se añadió a una solución de 4-(ferf-butildimetilsililoxi)-2,2,6-trimetilciclohexano-1-uno (7.00 g, 26.0 mmol) en etanol (50 mL) a 25°C , monohidrato de hidrazina (33.5 g, 670 mmol) y disoprofiletilamina (9.80 mL, 56.3 mmol). Después de que la mezcla se integró por 24 h a 100°C , se removió el solvente y el residuo se tomó en eter dietilo (30 mL) y se enjuagó con solución salina (3 x 50 mL). Las capas acuosas se extrajeron con eter dietilo (4 x 50 mL), y los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato de magnesio y concentrado.

20

25

A una solución del residuo de eter dietilo (30 mL) y 1,5-diazabicyclo[4.3.0.] nonano (25.0 mL, 200 mmol) se añadió una solución de yodina (9.90 g, 39.0 mmol) en eter dietilo (30 mL). Después de que la mezcla se revolvió durante 15 minutos se agregó una solución acuosa de bicarbonato de sodio saturado, las capas se separaron, la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se removió el solvente. Una solución del residuo en benceno (60 mL) se trató con 1,5-diazabicyclo[4.3.0.] nonano (25 mL). La mezcla se revolvió durante 2.5 horas, después se vació en eter dietilo (200 mL) y se enjuagó con tiosulfato de sodio acuoso (3 x 30 mL), y la capa orgánica se secó y evaporó. El residuo se purificó por cromatografía (gel de sílica, 5% etilo acetato:hexanos) para obtener (5.2 g (53%) de ferf-butildimetilsilil-3,5,5-trimetil-4-iodociclohexo-3-en-1-ilo eter.

30

35

Se añadió a la solución de eter (0.80 g, 2.21 mmol) en N,N-dimetilforamida (10 mL), tetraquitrifenilo-paladio fosfino (0.240 g, 0.210 mmol), y la mezcla se desgasificó por el método de hielo-deshielo (tres ciclos). Después se añadió metil vinil quetona (0.530 mL, 6.31 mmol) y trietilamina (0.880 mL, 6.31 mmol), y la reacción se calentó a 170°C por 1 h usando radiación de microondas. La mezcla se diluyó con eter dietilo (50 mL), se enjuagó con una solución de 1% de ácido hidrocórico, y se extrajo con Et_2O (3 x 25 mL). Las capas orgánicas combinadas se enjuagaron con una solución acuosa de bicarbonato de sodio (3 x 25 mL) y se secó sobre sulfato de magnesio, y el solvente se removió. El aceite resultante se purificó por una columna de cromatografía (gel sílica, 90:10 hexanos: etil acetato) obteniendo 314 mg, (42%) de [(E)-4-(ferf-butildimetilsililoxi)-2,6,6-trimetilciclohex-1-en-1-ilo]but-3-en-2-color como aceite incoloro.

40

45

La quetona se hidrolizó al ácido carboxílico de acuerdo con el procedimiento mencionado en el Ejemplo 1 y el ácido acrílico correspondiente se llevó a cabo de acuerdo con el procedimiento descrito en los Ejemplos 71b a 71d para obtener del compuesto titular un aceite claro (10.1 mg, 30%). $R_f = 0.20$ in (10:90 metanol: cloroformo); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 6.19 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H), 4.66 (s, 2H), 4.08-3.91 (m, 1H), 3.84-3.34 (m, 8H), 2.40 (dd, $J = 17.0, 5.5$ Hz, 1H), 2.14-1.98 (m, 1 H), 1.87-1.65 (m, 5H), 1.47 (t, $J = 12.0$ Hz, 1 H), 7.31 (d, $J = 15.5$ Hz, 1 H), 1.09 (s, 3H), 1.08 (s, 3H); Espectro de masa (ESI +ve) m/z 322 (MH^+).

50

Ejemplo 93: (±)-(E)-4-(3-(4-Metoxi-2,6,6-trimetilciclohex-1-en-1-ilo) acril) piperazina-1-carboxamida

A una solución de [4-(ferf-butildimetilsililoxi)-2,6,6-trimetilciclohex-1-en-1-ilo]but-3-en-2 uno (230 mg, 0.680 mmol), preparada en el Ejemplo 92, en tetrahidrofurano (2.0 mL) se le añadió fluoruro de tetrabutilamonio (1.0 M en THF, mL, 2.00 mmol), y la mezcla se revolvió por 16 h a temperatura ambiente. La reacción se vació en una solución acuosa de bicarbonato de sodio saturado, y se extrajo con eter dietilo (3 x 10 mL), y se secó sobre sulfato de magnesio, y el solvente se evaporó. El residuo se purificó por columna de cromatografía (gel de sílica, 60:20 hexanos:etil acetato), produciendo los 119 mg (78%) del quetone hidróxido intermedio.

55

60

La hidroxiquetona se hidroxilizó al ácido carboxílico de acuerdo con el procedimiento mencionado en el Ejemplo 1. El ácido hidróxido correspondiente (117 mg, 0.52 mmol) se disolvió en eter dietilo (5 mL) a 0°C , y se añadió una solución de diazometano en dietilo eter (5 mL) seguida de dietilo eterato boron trifluoruro (3 gotas). Se formó un precipitado blanco y el gas evolucionó. Después de 30 minutos, la mezcla se filtró y el filtrado se concentró. La purificación del residuo por columna de cromatografía en gel de sílica (70:30 hexanos:etilo acetato) produjo el 4-

65

metoxi-metil ester como un aceite incoloro (67 mg, 51%). El ester metilo se continuó de acuerdo al procedimiento descrito en los Ejemplos de 71b al 71d para adecuar el compuesto titular como un sólido blanco (27 mg, 30%). $R_f = 0.34$ in (10:90 metanol: cloroformo); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 8 7.32 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H), 6.20 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H), 4.63 (s, 2H), 3.82-3.40 (m, 9H), 3.38 (d, $J = 11.50$ Hz, 3H), 2.43 (dd, $J = 17.5, 5.5$ Hz, 1 H), 2.03 (dd, $J = 17.5, 9.5$ Hz, 1 H), 1.83 (d, $J = 13.5$ Hz, 1 H), 1.76 (s, 3H), 1.40 (t, $J = 12.0$ Hz, 1 H), 1.09 (s, 3H), 1.08 (s, 3H); Espectro de masa (ESI +ve) m/z 336 (MH⁺).

Ejemplo 94: (-)-((1R,6S)-2,2,6-trimetilciclohexilo)metilo 4-carbamoilpiperazina-1-carboxilato*

Se agregó borohidruro de sodio (78.0 mg, 2.07 mmol) a una solución mezclada de (1S,6S)-2,2,6-trimetilciclohexanecarbaldehído (320 mg, 2.07 mmol) en metanol (10 mL) a 0°C bajo argón. La reacción se mezcló a temperatura ambiente por 16 horas. La reacción se completó añadiendo agua (60 mL) y extrayéndola con eter dietilo (4 x 25 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, filtraron y concentraron. El alcohol intermedio se purificó por columna de cromatografía (0-25% etil acetato en hexanos) y obtuvo un aceite claro (248 mg, 77%).

El alcohol (235 mg, 1.51 mmol) se disolvió en anhídrido diclorometano (20 mL) y se enfrió a 0°C. A esta solución mezclada se agregó trifosgeno (179 mg, 0.61 mmol) y piridina (227 mg, 2.88 mmol). La reacción se mezcló a 0°C hasta que se consumió completamente el alcohol inicial por el TLC., y después se añadió ferf-piperazina-1-carboxilato (338 mg, mmol) a la mezcla de la reacción en una porción. La reacción se mezcló a temperatura ambiente por 18 horas. La mezcla de la reacción se diluyó con diclorometano (30 mL) y se extrajo con 1 M HCl (2 x 15 mL) y solución saturada de NaHCO_3 (15 mL). La capa orgánica se enjuagó con solución salina (20 mL) después se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y concentró. El intermedio se purificó por columna de cromatografía (0-25% etil acetato en hexanos) y se obtuvo un aceite claro (394 mg, 70%).

El Boc-prottegido intermedio se completó siguiendo el procedimiento del Ejemplo 71 y se substituyó por ferf-butilo 4-((E)-3-((1,6-anf))-2,2,6-trimetilciclohexil)acrilato piperazina-1-carboxilato(71c). El compuesto titular se aisló como un sólido blanco (188 mg, 88%). $[\alpha]_D^{23} = -0.4^\circ$ (c = 0.25, cloroformo); $R_f = 0.45$ in (10:90 metanol: cloroformo); $M_p = 127-130^\circ\text{C}$; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) 8 6.05 (br s, 2H), 4.17 (dd, $J = 11.5, 3.5$ Hz, 1 H), 4.01 (dd, $J = 11.5, 3.5$ Hz, 1 H), 3.30 (dd, $J = 18.5, 13.5$ Hz, 8H), 1.68-1.59 (m, 1 H), 1.53 (m, 1 H), 1.42 (m, 2H), 1.31 (d, $J = 13.0$ Hz, 1 H), 1.25-1.12 (m, 1 H), 0.95 (m, 2H), 0.87 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 0.82 (s, 6H); Espectro de masa (ESI +ve) m/z 312 (MH⁺).

Ejemplo 95: (-)-W¹-Metilo-W¹-(((1R,6S)-2,2,6-trimetilciclohexilo)metil) piperazina-1,4-dicarboxamida

Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (4.10 g, 19.5 mmol) a la solución mezclada de (1S,6S)-2,2,6-trimetilciclohexanecarbaldehído (1.00 g, 6.48 mmol) e hidrocloreuro metil amino (1.30 g, 19.5 mmol) en una 10:1 (v/v) mezcla de DMF (13 mL) y ácido acético (1.3 mmol). La reacción se mezcló a temperatura ambiente por 16 horas. La reacción se completó añadiendo una solución saturada de carbonato de sodio (20 mL) y diluyéndola con agua destilada (60 mL). La solución acuosa se extrajo con eter dietilo (3 x 75 mL). Las capas orgánicas combinadas se enjuagaron con solución salina (100 mL), sesecaron sobre sulfato de magnesio, filtraron y concentraron para obtener un aceite claro (678 mg).

El amino (253 mg, 1.50 mmol) se disolvió en diclorometano anhídrido (20 mL) y se enfrió a 0°C. a esta solución mezclada se le añadió trifosgeno (179 mg, 0.61 mmol) y piridina (227 mg, 2.88 mmol). La reacción se mezcló a 0°C hasta que se consumió por completo el amino inicial por TLC. ferf-Butilo piperazina-1-carboxilato (338 mg, mmol) a la mezcla de la reacción en una porción. La reacción se mezcló a temperatura ambiente por 18 horas. La mezcla de la reacción se disolvió después con diclorometano (30 mL) y se extrajo con 1M HCl (2 x 15 mL) y solución saturada de NaHCO_3 (15 mL). La capa orgánica se enjuagó con solución salina (20 mL) después se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y concentró. El intermedio se purificó por columna de cromatografía (0-50% etil acetato en hexanos) y se obtuvo un aceite claro (400 mg, 70%).

El intermediario protegido-Boc se llevó a cabo siguiendo el procedimiento del Ejemplo 71d y se substituyó por ferf-butilo 4-((E)-3-((1,6-anf))-2,2,6-trimetilciclohexilo)acrilato piperazina-1-carboxilato(71c). El compuesto titular, obtenido como un sólido blanco (87.3 mg, 92%). $[\alpha]_D^{23} = -7.2^\circ$ (c = 0.25, cloroformo); $R_f = 0.35$ in (10:90 metanol: cloroformo); $M_p = 152-157^\circ\text{C}$; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) 8 6.03 (br s, 2H), 3.32-3.19 (m, 5H), 3.09-3.03 (m, 3H), 3.00-2.93 (m, 2H), 2.80 (d, $J = 11.5$ Hz, 3H), 1.56 (d, $J = 12.5$ Hz, 1 H), 1.39 (m, 2H), 1.35-1.26 (m, 2H), 1.17 (m, 1H), 0.99-0.89 (m, 5H), 0.82 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 0.77 (s, 3H); Espectro de masa (ESI +ve) m/z 325 (MH⁺).

Ejemplo 96: N¹-(((1R,6S)-2,2,6-trimetilciclohexil)metilo)piperazme-1,4-dicarboxamida

Hidrocloreuro de hidroxilamina (1.35 g, 19.5 mmol) se disolvió en una solución de etanol y agua 1:1 (v/v), y se trató con bicarbonato de sodio (1.64 g, 19.5 mmol) a temperatura ambiente por 10 minutos. Se añadió (1 S,6S)-2,2,6-trimetil- ciclohexanecarboldehído (1.00 g, 6.48 mmol) y la mezcla de la reacción se calentó a regurgitar y se mezcló por 3 días. La reacción se concentró y el residuo se disolvió en solución salina (50 mL) y se extrajo con cloroformo (3 x 25 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, filtraron y concentraron para dar la oxima como un aceite transpante (-1.19).

La oxima cruda (750 mg, 4.43 mmol) se disolvió en anhídrido tetrahidrofurano (5 mL) y se enfrió a 0°C. a esta solución mezclada se agregó hidruro de aluminio de litio (168 mg, 4.43 mmol), y la reacción se calentó a regurgitar por 18 horas. La mezcla de reacción se filtró por medio de una almohadilla de celita y se enjuagó y lavó con tetrahidrofurano (10 mL). La mezcla cruda se concentró y el residuo se disolvió en eter dietilo (5 mL). La solución se filtró por medio de un tapón de gel de sílica y eluyó con 10% de metanol en cloroformo (3 x 50 mL). La solución se concentró para convertir el producto amino en un aceite incoloro (200 mg, 29%).

El amino (200 mg, 1.29 mmol) se disolvió en diclorometano anhídrido (20 mL) y se enfrió a 0°C. a esta solución mezclada se le agregó trifosgeno (573 mg, 1.93 mmol) y trietilamina (522 mg, 5.16 mmol). La reacción se mezcló a 0°C hasta que se consumió por completo el amino inicial por TLC. ferf-Butilo piperazina-1-carboxilato (264 mg, 1.42 mmol) se añadieron después en una porción a la mezcla de la reacción. La reacción se mezcló a temperatura ambiente por 18 horas. La reacción mezclada se concluyó en una solución saturada de cloruro de amonio (30 mL) y se extrajo con diclorometano (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución salina (20 mL) y después se secaron sobre sulfato de magnesio, filtraron y concentraron. El intermediario se purificó en una columna de cromatografía (20-40% etil acetato in hexanos) y se obtuvo un sólido blanco (360 mg, 76%).

El intermediario protegido por Boc se llevo a cabo siguiendo el procedimiento del Ejemplo 71d y se substituyó por ferf-butilo 4-((E)-3-((1,6-anfi)-2,2,6-trimetilciclohexilo)acrilo) piperazina-1-carboxilato (71c). El compuesto titular, se obtuvo como un sólido amarillo (63.0 mg, 74%). $R_f = 0.30$ in (10:90 metanol: cloroformo); $M_p = 158^\circ\text{C}$ (decomp); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 3.43 (m, 8H), 3.13 (m, 1 H), 1.65 (s, 1 H), 1.54-1.33 (m, 4H), 1.32-1.23 (m, 1 H), 1.05-1.00 (m, 5H), 0.97 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 0.87 (s, 3H); Espectro de masa (ESI +ve) m/z 311 (MH+).

Ejemplo 97: 4-(((1R,6S)-2,2,6-trimetilciclohexanecarboxamido)metilo) piperidina-1-carboxamida*

Se añadió (1 S,6S)-2,2,6-trimetilciclohexanecarbaldehído (2.75 g, 17.8 mmol) por goteo a una solución de ácido nítrico del 60% (1.5 mL) a 55°C y se mezcló por 30 minutos. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua (10 mL) y neutralizó con bicarbonato de sodio. La solución acuosa se extrajo después con diclorometano (3 x 5 mL). Las capas acuosas se acidificaron con 1M HCl hasta un pH = 1.0, y se extrajo con eter dietilo (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, secadas y concentradas para obtener un ácido crudo como sólido (2.00 g, 66%).

Se agregó a una solución de ácido crudo (170 mg, 1.00 mmol) en acetonitrilo (3.0 mL) 2-(7-aza-1 H-benzotriazol-1-ilo)-1,1,3,3-tetrametiluronio hexafluorofosfato (HATU, 418 mg, 1.10 mmol). La solución se mezcló a temperatura ambiente por 30 minutos y después se añadió disopropiletilamina (383 mL, 2.20 mmol) y ferf-butilo 4-(aminometil)piperidina-1-carboxilato (214 mg, 1.00 mmol) a la mezcla de la reacción. La reacción se mezcló entonces a temperatura ambiente por 16 horas. La reacción se completó con una solución 1 M de ácido hidrocórico (2 mL) y la mezcla bifásica se separó. La capa orgánica se concentró *in vacuo* a (40°C) y el material en crudo se colocó en un gel de sílica para purificación por medio de una columna rápida de cromatografía corriendo un fluido isocrático de 30% de etilo acetato en hexanos. El compuesto titular se aisló como un sólido blanco (160 mg, 30%).

El intermediario protegido Boc se llevó a cabo siguiendo el procedimiento del Ejemplo 71d y se substituyó por ferf-butilo 4-((E)-3-((1,6-anf)-2,2,6-trimetilciclohexol)acrilo) piperazina-1-carboxilato (71c). El compuesto titular, obtenido como un sólido blanco (22.0 mg, 24%). $R_f = 0.22$ in (10:90 metanol: cloroformo); $M_p = 185-187^\circ\text{C}$; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 5.61 (br s, 1 H), 4.57 (br s, 2H), 3.94 (d, $J = 12.5$ Hz, 2H), 3.21 (td, $J = 12.5, 6.5$ Hz, 1H), 3.14-3.03 (td, $J = 12.5, 6.5$ Hz, 1H), 2.79 (t, $J = 12.5$ Hz, 2H), 1.86 (m, 1H), 1.71 (m, 4H), 1.55-1.44 (m, 2H), 1.38 (m, 2H), 1.28-1.06 (m, 4H), 1.00 (s, 3H), 0.92 (s, 3H), 0.83 (m, 4H); Espectro de masa (ESI +ve) m/z 310 (MH+).

Ejemplo 98: (E)-2-(1-(3-(2,6,6-trimetilciclohex-1-en-1-ilo)acrilo)azetidina-3-ilo) acetamida

98a. (E)-Metil 2-(1-(3-(2,6,6-trimetilciclohex-1-en-1-ilo)acrilo)azetidina-3-ilo) acetato

El compuesto titular, obtenido como un aceite amarillo (650 mg, 85%), se preparó como el producto del Ejemplo 71b siguiendo el procedimiento del Ejemplo 3 excepto metil 2-(azetidina-3-ilo)se substituyó el acetato por hidrocloruro de metilamina. $R_f = 0.29$ in (60:40 etilo acetato: hexanos); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.76 (d, $J = 15.5$ Hz, 1 H), 6.42 (d, $J = 15.5$ Hz, 1 H), 4.92 (t, $J = 8.5$ Hz, 1 H), 4.78-4.66 (m, 1 H), 4.48 (dd, $J = 8.5, 5.5$ Hz, 1 H), 4.25 (dd, $J = 10.5, 5.5$ Hz, 1 H), 4.17 (s, 3H), 3.52 (td, $J = 13.5, 5.5$ Hz, 1 H), 3.23 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.57 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.14 (td, $J = 8.5, 6.0$ Hz, 2H), 1.99 (dd, $J = 7.5, 4.0$ Hz, 2H), 1.56 (s, 6H); Espectro de masa (ESI +ve) m/z 306 (MH+).

98b. (E)-2-(1-(3-(2,6,6-trimetilciclohex-1-en-1-ilo)acrilo)azetidina-3-ilo) acetamida

(E)-Metil 2-(1-(3-(2,6,6-trimetilciclohex-1-en-1-ilo)acrilolazetidina-3-ilo) el acetato (100 mg, 0.344 mmol) se disolvió en una solución de 7N amoniaco en metanol (2.0 mL) y se mezcló a temperatura ambiente durante 2 días. El compuesto titular se purificó por medio de una placa de preparación una capa delgada de cromatografía (5:95 metanol: cloroformo) para obtener un aceite transparente (45.5 mg, 48%). $R_f = 0.60$ in (10:90 metanol: cloroformo);

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 8 7.28 (d, *J* = 15.5 Hz, 1 H), 5.81 (d, *J* = 15.5 Hz, 1 H), 5.79 (br s, 1 H), 5.52 (br s, 1 H), 4.39 (t, *J* = 8.5 Hz, 1 H), 4.23 (t, *J* = 9.5 Hz, 1 H), 3.90 (dd, *J* = 8.0, 5.5 Hz, 1H), 3.74 (dd, *J* = 10.0, 5.5 Hz, 1H), 3.13-2.91 (m, 1H), 2.67-2.47 (m, 2H), 2.03 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 1.72 (s, 3H), 1.59 (dd, *J* = 12.0, 6.90 Hz, 2H), 1.50-1.41 (m, 2H), 1.03 (s, 6H); Espectro de masa (ESI +ve) *m/z* 291 (MH⁺).

5

Ejemplo 99: (E)-3-(3-(2,6,6-Trimetilciclohex-1-en-1-ilo)acrilamido) azetidina-1-carboxamida

99a. (E)-ferf-Butilo 3-(3-(2,6,6-trimetilciclohex-1-en-1-ilo)acrilamido) azetidina-1-carboxilato

10 El compuesto titular, obtenido como un aceite transparente (172 mg, 97%), se preparó como el producto del Ejemplo 1 siguiendo el procedimiento del Ejemplo 3 excepto ferf-butilo 3-aminoazetidina-1-carboxilato se sustituyó por hidrocloreuro de metilamina. *R_f* = 0.40 in (25:75 etilo acetato: hexanos); ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) 8 7.10 (s, 1H), 6.49 (d, *J* = Hz, 1H), 5.13 (d, *J* = 16.0 Hz, 1 H), 3.80 (m, 1 H), 3.42 (m, 2H), 3.01 (m, 2H), 1.28 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 0.95 (s, 3H), 0.89-0.80 (m, 2H), 0.70 (m, 2H), 0.63 (s, 9H), 0.26 (s, 6H) ppm; Espectro de masa (ESI +ve) *m/z* 349 (MH⁺).

15

99b. (E)-3-(3-(2,6,6-Trimetilciclohex-1-en-1-ilo)acrilamida)azetidina-1-carboxamida

20 El compuesto titular, obtenido como un sólido blanco (17 mg, 12%), se preparó como el producto del Ejemplo 99a siguiendo el procedimiento del Ejemplo 71d. *M_p* = 185-186°C (decomp); *R_f* = 0.30 in (10:90 metanol: diclorometano); ¹H-NMR (400 MHz, MeOD) 8 7.91 (s, 1H), 7.30 (d, *J* = 16.0 Hz, 1 H), 5.96 (d, *J* = 16.0 Hz, 1 H), 4.70-4.59 (m, 1 H), 4.25 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 3.84 (dd, *J* = 8.5, 5.50 Hz, 2H), 2.08 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 1.77 (s, 3H), 1.66 (m, 2H), 1.51 (m, 2H), 1.07 (s, 6H) ppm; Espectro de masa (ESI +ve) *m/z* 292 (MH⁺).

Ejemplo 100: (E)-3-(2,6,6-Trimetilciclohex-1-en-1-ilo)-W-(2-ureidoetil)acrilamida

25

100a. (E)-fert-Butilo (2-(3-(2,6,6-trimetilciclohex-1-en-1-ilo) acrilamido) etil)carbomato

30 El compuesto titular, obtenido como un sólido blanco (262 mg, 77%), se preparó como el producto del Ejemplo 1 siguiendo el procedimiento del Ejemplo 3 excepto ferf-butil (2-aminoetil) carbomato se sustituyó por hidrocloreuro de metilamina. *R_f* = 0.34 in (50:50 etilo acetato: hexanos); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 8 7.28 (d, *J* = 15.5 Hz, 1 H), 6.29 (br s, 1 H), 5.74 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H), 5.01 (br s, 1H), 3.45 (dd, *J* = 11.0, 5.5 Hz, 2H), 3.32 (d, *J* = 5.5 Hz, 2H), 2.02 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.71 (s, 3H), 1.65-1.56 (m, 2H), 1.49-1.38 (m, 11H), 1.03 (s, 6H) ppm; Espectro de masa (ESI +ve) *m/z* 337 (MH⁺).

100b. (E)-3-(2,6,6-Trimetilciclohex-1-en-1-ilo)-W-(2-ureidoetil)acrilamida

40 El compuesto titular, obtenido como un sólido blanco (40.0 mg, 24%), se preparó como el producto del Ejemplo 100a siguiendo el procedimiento del Ejemplo 71d. *M_p* = 165-167°C; *R_f* = 0.30 in (10:90 metanol: diclorometano); ¹H-NMR (400 MHz, MeOD) 8 7.29 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 5.95 (d, *J* = 16.0 Hz, 1 H), 3.44-3.18 (m, 4H), 2.10 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 1.78 (s, 3H), 1.73-1.61 (m, 2H), 1.53 (m, 2H), 1.09 (s, 6H) ppm; Espectro de masa (ESI +ve) *m/z* 280 (MH⁺).

100c. (E)-W-(2-(2,2,2-Trifluoroacetamido)etilo)-3-(2,6,6-trimetilciclohex-1-en-1-ilo) acrilamida

45 El compuesto titular, obtenido como un sólido blanco (45.0 mg, 23%), se aisló como un sub-producto de dicha reacción: Example 100b. *R_f* = 0.50 in (10:90 metanol: cloroformo); ¹H-NMR (400 MHz, MeOD) 8 7.29 (d, *J* = 16.0 Hz, 1 H), 5.93 (d, *J* = 16.0 Hz, 1 H), 3.46 (s, 4H), 2.10 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 1.77 (s, 3H), 1.67 (m, 2H), 1.52 (m, 2H), 1.08 (s, 6H) ppm; ¹⁹F-NMR (376 MHz, CDCl₃) 8 -77.4 (s) ppm; Espectro de masa (ESI +ve) *m/z* 333 (MH⁺).

50 El compuesto titular, obtenido como un sólido blanco (45.0 mg, 23%), se aisló como un sub-producto de dicha reacción: Example 100b. *R_f* = 0.50 in (10:90 metanol: cloroformo); ¹H-NMR (400 MHz, MeOD) 8 7.29 (d, *J* = 16.0 Hz, 1 H), 5.93 (d, *J* = 16.0 Hz, 1 H), 3.46 (s, 4H), 2.10 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 1.77 (s, 3H), 1.67 (m, 2H), 1.52 (m, 2H), 1.08 (s, 6H) ppm; ¹⁹F-NMR (376 MHz, CDCl₃) 8 -77.4 (s) ppm; Espectro de masa (ESI +ve) *m/z* 333 (MH⁺).

Ejemplo 101: (E)-W-Metil-W-(2-(1-metilureido)etilo)-3-(2,6,6-trimetilciclohex-1-en-1-ilo) acrilamida

101a. (E)-W-Metil-W-(2-(metilamo)etilo)-3-(2,6,6-trimetilciclohex-1-en-1-ilo)acrilamida

60 El compuesto titular, obtenido como un sólido blanco (200 mg, 75%), se preparó como el producto del Ejemplo 1 siguiendo el procedimiento del Ejemplo 3 excepto W¹,W²-dimetiletano-1,2-diamina (10 equiv) se sustituyó por hidrocloreuro de metil- amina. *R_f* = 0.20 in (10:90 metanol: diclorometano); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 8 7.31 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H), 6.21 (d, *J* = 15.5 Hz, 1 H), 3.74 (m, 2H), 3.36 (m, 2H), 3.16 (s, 3H), 2.86 (s, 3H), 2.05 (m, 2H), 1.76 (s, 3H), 1.67-1.56 (m, 2H), 1.51-1.42 (m, 2H), 1.05 (s, 6H) ppm; Espectro de masa (ESI +ve) *m/z* 265 (MH⁺).

101b. (E)-W-Metil-W-(2-(1-metilureido)etilo)-3-(2,6,6-trimetilciclohex-1-en-1-ilo) acrilamide

65 El compuesto titular, obtenido como un sólido blanco (36.0 mg, 26%), se preparó como el producto del Ejemplo 101a siguiendo el procedimiento del Ejemplo 71d. *M_p* = 118-120°C; *R_f* = 0.18 in (5:95 metanol: diclorometano); ¹H-NMR

(400 MHz, CDCl₃) 8 7.33 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H), 6.20 (d, *J* = 15.5 Hz, 1 H), 5.01 (br s, 2H), 3.55 (m, 2H), 3.47-3.38 (m, 2H), 3.13 (s, 3H), 2.96 (s, 3H), 2.04 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 1.75 (s, 3H), 1.62 (m, 2H), 1.50-1.43 (m, 2H), 1.05 (s, 6H) ppm; Estructura de masa (ESI +ve) *m/z* 308 (MH⁺).

5 **Ejemplo 102: (E)-4-(3-(2,2,6,6-Tetrametilciclohexilo)acril) piperazina-1-carboxamida**

102a. (E)-Etilo 3-(2,2,6,6-tetrametilciclohexilo)acrilato

10 El compuesto titular, obtenido como un aceite incoloro (0.901 g, 80%), siguiendo el procedimiento del Ejemplo 71a excepto 2,2,6,6-tetrametilciclohexanocarbaldehido se sustituyó por (1,6-anf)-2,2,6-trimetilciclohexanocarbaldehido. *R_f* = 0.66 (5:95 etilo acetato: hexanos); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8 6.96 (dd, *J* = 15.5, 11.0 Hz, 1 H), 5.77 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H), 4.19 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.68-1.56 (m, 2H), 1.50-1.43 (m, 3H), 1.30 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.19-1.10 (m, 2H), 0.97 (s, 6H), 0.79 (m, 6H) ppm; Espectro de masa (ESI +ve) *m/z* 239 (MH⁺).

15 **102b. (E)-3-(2,2,6,6-Tetrametilciclohexil)ácido acrílico**

El compuesto titular, obtenido como un sólido blanco (0.720 g, 93%), se preparó como el producto del Ejemplo 102a siguiendo el procedimiento del Ejemplo 60c. Mp = 138-140°C; *R_f* = 0.20 (10:90 etilo acetato: hexanos); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8 7.10 (dd, *J* = 15.5, 11.0 Hz, 1 H), 5.80 (d, *J* = 15.5 Hz, 1 H), 1.70 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 1.59 (m, 1H), 1.47 (m, 3H), 1.21-1.11 (m, 2H), 0.98 (s, 6H), 0.80 (s, 6H) ppm; Espectro de masa (ESI +ve) *m/z* 211 (MH⁺).

102c. (E)-tert-Butilo 4-(3-(2,2,6,6-tetrametilciclohexilo)acril) piperazina-1-carboxilato

25 El compuesto titular, obtenido como un sólido blanco (210 mg, 88%), se preparó como el producto del Ejemplo 102b siguiendo el procedimiento del Ejemplo 3 excepto ferf-butilo piperazina-1-carboxilato se sustituyó por hidrocloreto de metilamina. *R_f* = 0.40 in (25:75 etilo acetato: hexanos); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 8 6.91 (dd, *J* = 15.0, 11.0 Hz, 1 H), 6.15 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 3.73-3.37 (m, 8H), 1.62 (m, 2H), 1.52-1.36 (m, 11H), 1.21-1.06 (m, 2H), 0.97 (s, 6H), 0.79 (s, 6H) ppm; Espectro de masa (ESI +ve) *m/z* 379 (MH⁺).

30 **102d. (E)-4-(3-(2,2,6,6-tetrametilciclohex-2-en-1-ilo)acril) piperazina-1-carboxamida***

35 El compuesto titular, obtenido como un sólido blanco (111 mg, 74%), se preparó como el producto del Ejemplo 102c siguiendo el procedimiento del Ejemplo 71d. Mp = 172-174°C; *R_f* = 0.34 in (10:90 metanol: cloroformo); ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8 6.65 (dd, *J* = 15.0, 11.0 Hz, 1 H), 6.42 (d, *J* = 15.0 Hz, 1 H), 6.04 (s, 2H), 3.48 (m, 4H), 3.35-3.26 (m, 4H), 1.73 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 1.57 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H), 1.42 (m, 3H), 1.14 (m, 2H), 0.91 (s, 6H), 0.76 (s, 6H) ppm; Espectro de masa (ESI +ve) *m/z* 322 (MH⁺).

Ejemplo 103: (E)-1-Morfolino-3-(2,2,6,6-tetrametilciclohexilo)prop-2-en-1-uno

40 El compuesto titular, obtenido como un sólido blanco (42.1 mg, 51%), se preparó como el producto del Ejemplo 102 siguiendo el procedimiento del Ejemplo 3 excepto la morfolina se sustituyó por hidrocloreto de metilamina. Mp = 84-85°C; *R_f* = 0.35 in (30:70 etilo acetato: hexanos); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 8 6.92 (dd, *J* = 15.0, 11.0 Hz, 1H), 6.13 (d, *J* = Hz, 1H), 3.63 (m, 8H), 1.63 (m, 2H), 1.51-1.40 (m, 3H), 1.15 (m, 2H), 0.97 (s, 6H), 0.79 (s, 6H) ppm; Espectro de masa (ESI +ve) *m/z* 280 (MH⁺).

Ejemplo 104: W-((2,6,6-Trimetilciclohex-1-en-1-ilo)metil) morfolino-4-carboxamida

50 El compuesto titular, obtenido como un sólido blanco (337 mg, 77%), se preparó como 2-(2,6,6-trimetilciclohex-1-en-1-ilo)ácido acético acid siguiendo el procedimiento del Ejemplo 55a excepto la morfolina se sustituyó por el ferf-butil piperazina-1-carboxilato. Mp = 89-91°C; *R_f* = 0.20 in (25:75 etilo acetato: hexanos); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 8 3.99 (br s, 1H), 3.79 (d, *J* = 3.5 Hz, 2H), 3.69-3.62 (m, 4H), 3.32-3.25 (m, 4H), 1.93 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 1.64 (s, 3H), 1.60-1.53 (m, 3H), 1.45-1.37 (m, 2H), 0.98 (s, 6H) ppm; Espectro de masa (ESI +ve) *m/z* 267 (MH⁺).

Ejemplo 105: (E)-4-(3-(2,6,6-Trimetilciclohex-1-en-1-ilo)acril) piperazina-1-carbotiamida

55 El producto del Ejemplo 28b (865 mg, 2.39 mmol) se disolvió en diclorometano (18 mL) se añadió por goteo a una solución de 4.0 M de ácido hidrocloreto, en 1,4-dioxano (6.0 mL, 23.9 mmol). La mezcla de reacción se mezcló a temperatura ambiente por 18 horas y después se concentró *in vacuo*.

60 El material crudo se disolvió en diclorometano (100 mL) y se extrajo con un 1M de hidróxido de sodio (3 x 50 mL) y después se enjuagó con solución salina (50 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, filtró y concentró *in vacuo* para proporcionar un aceite crudo.

65 El aceite crudo se disolvió en tetrahidrofurano (20 mL) y se añadió trifenilmetilisotiocianato (719 mg, 2.39 mmol) a la solución. La reacción se calentó por reflujo durante 7 días, y después se concentró para el secado. La purificación por medio de la placa de preparación de una delgada capa de cromatografía (7:93 metanol: cloroformo) convirtió el

compuesto titular en un sólido blanco (42.0 mg, 5%). $R_f = 0.35$ (10:90 metanol: diclorometano) $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 8 7.40 (d, $J = 15.5$ Hz, 1 H), 6.17 (d, $J = 15.5$ Hz, 1 H), 5.82 (s, 2H), 4.12 (s, 2H), 3.91-3.67 (m, 6H), 2.04 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 1.75 (s, 3H), 1.66-1.59 (m, 2H), 1.52-1.42 (m, 2H), 1.05 (s, 6H) ppm; Espectro de masa (ESI +ve) m/z 322 (MH+).

5

Ejemplo 106: (E)-2-Etinil-4-(3-(2,6,6-trimetilciclohex-1-en-1-ilo)acril) piperazmina-1-carboxamida

106a. ferf-Butilo 4-tritilpiperazina-1-carboxilato

10 Una solución de Boc-piperazina (14.3 g, 77.0 mmol) y trietilamina (11.0 mL, 77.0 mmol) en diclorometano (300 mL) se mezcló a temperatura ambiente bajo argón. Al matraz de la reacción se le añadió cloruro de tritilo (21.5 g, 77.0 mmol) y la mezcla de la reacción se revolvió por 1 hora a temperatura ambiente. Después la solución se enjuagó con cloruro de amonio saturado (100 mL), agua (100 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y concentró in vacuo. El compuesto titular se aisló como un sólido blanco (11.8 g, 36%). $R_f = 0.86$ (20:80 etilo acetato: hexano); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 8 7.49 (m, 6H), 7.34-7.24 (m, 6H), 7.18 (m, 3H), 3.63-3.49 (m, 4H), 2.57-1.93 (m, 4H), 1.42 (s, 9H) ppm; Espectro de masa (ESI +ve) m/z 329 (MH+ - fBu).

15

106b. ferf-Butilo 2-formil-4-tritilpiperazina-1-carboxilato

20 Una solución del producto del Ejemplo 106a (7.30 g, 170 mmol) y $\text{N}^1, \text{N}^1, \text{N}^2, \text{N}^2$ -tetrametiletileno-1,2-diamina (3.90 mL, 26.0 mmol) en eter dietil anhidrido (250 mL) se mezcló a -78°C bajo argón. A esta solución mezclada se le añadió sec-butilitio (1.4 M en ciclohexano, 18.5 mL, 26.0 mmol) durante 10 minutos. La mezcla de la reacción se revolvió por 1 hora a -78°C , después se añadió DMF (2.00 mL, 26.0 mmol) una porción y la mezcla se revolvió durante 1 hora a -78°C .

25

La reacción se concluyó añadiendo cloruro de amonio saturado (30 mL) a -78°C . La solución se agitó vigorosamente y se permitió que se calentara a temperatura ambiente por 40 minutos. La mezcla de la reacción se concentró in vacuo, y el residuo se diluyó con solución salina (60 mL) y se extrajo con cloroformo (3 x 100 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y concentraron. El compuesto titular se aisló como un sólido blanco (7.42 g, 96%). $^1\text{H NMR}$ muestra una mezcla de rotameros. $R_f = 0.33$ (10:90 etilo acetato: hexano); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 8 9.85 (m, 2H), 7.45 (m, 12H), 7.36-7.25 (m, 12H), 7.20 (m, 6H), 4.60 (s, 1H), 4.41 (s, 1H), 3.93-3.71 (m, 2H), 3.69-3.32 (m, 4H), 2.98 (m, 2H), 1.98 (s, 2H), 1.56-1.35 (m, 22H) ppm; Espectro de masa (ESI +ve) m/z 401 (MH+ - tBu).

30

Example 106c. ferf-Butilo 2-etinil-4-tritilpiperazina-1-carboxilato

El reactivo Ohira-Bestmann se preparó *in situ* mezclando dimetil (2-oxopropil) fosfato (0.720 mL, 5.30 mmol), 4-acetamidobenzesulfonil azida (1.30 g, 5.30 mmol) y carbonato de potasio (1.82 g, 13.0 mmol) en acetonitrilo (60 mL) a temperatura ambiente por 18 horas. Una muestra del producto del Ejemplo 106b (2.00 g, 4.40 mmol) en metanol (12 mL) se añadió y la mezcla se revolvió y la mezcla se revolvió a temperatura ambiente por 18 horas. La mezcla de la reacción se concentró in vacuo, y el residuo se llevó al etil acetato (150 mL) y se enjuagó con solución salina (100 mL). La fase acuosa se extrajo con etil acetato (2 x 100 mL). Las fases orgánicas combinadas se enjuagaron con bicarbonato de sodio saturado (150 mL), solución salina (100 mL), secado sobre sulfato de sodio, filtrado y concentrado in vacuo. El producto se purificó por columna de cromatografía (alúmina neutral, elución isocrática 40:60 diclorometano:hexano). El compuesto titular se aisló como una espuma blanca (0.80 g, 40%). $R_f = 0.57$ (20:80 etilo acetato: hexano); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 8 7.90-7.39 (m, 6H), 7.30 (m, 6H), 7.17 (m, 3H), 4.98-4.68 (m, 1H), 3.80-3.73 (m, 1H), 3.63-3.41 (m, 1H), 3.35 (m, 1H), 3.17-2.99 (m, 1H), 2.54 (s, 1H), 1.75-1.64 (m, 1H), 1.42 (s, 9H) ppm; Espectro de masa (ESI +ve) m/z 211 (MH+ - tritilo).

45

Ejemplo 106d. ferf-Butilo 2-etinilpiperazina-1-carboxilato

A una solución del producto del Ejemplo 106c (0.350 g, 0.800 mmol) en diclorometano (5.0 mL) a 0°C se añadió un ácido tricloroacético (2% w/v en diclorometano, 5.0 mL). La mezcla se revolvió a 0°C por 25 minutos y se obtuvo con hidróxido de sodio acuoso (1 N, 10 mL). La fase orgánica se removió y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 10 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y concentraron in vacuo. El producto se purificó por columna de cromatografía (40 g gel de sílica, elución gradiente 5:95:0.1 metanol: diclorometano: hidróxido de amonio al 10:90:0.1 metanol: diclorometano: hidróxido de amonio). Esto proporciona el compuesto titular como un aceite transparente (48 mg, 29%). $R_f = 0.5$ (10:90 etilo acetato: hexano); Espectro de masa Mass spectrum (ESI +ve) m/z 211 (MH+).

50

Ejemplo 106e. (E)-ferf-Butilo 2-etinilo-4-(3-(2,6,6-trimetilciclohex-1-en-1-ilo)acril) piperazina-1-carboxilato

El compuesto titular obtenido como un sólido blanco (60 mg, 68%), se preparó del producto del Ejemplo 1 siguiendo el procedimiento del Ejemplo 3 excepto el producto del Ejemplo 106d se sustituyó por hidrocloreto de metilamina. $R_f = 0.32$ (30:70 etilo acetato: hexano); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 8 7.38 (d, $J = 15.5$ Hz, 1 H), 6.24 (d, $J = 15.5$ Hz, 1 H), 5.13-4.60 (m, 2H), 3.90 (m, 2H), 3.21 (m, 2H), 2.26 (s, 1 H), 2.05 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 1.75 (s, 3H), 1.62 (m, 2H),

55

60

1.35-1.13 (m, 2H), 1.06 (m, 6H) ppm; Espectro de masa (ESI +ve) m/z 387 (MH+).

Ejemplo 106f. (E)-2-Etil-4-(3-(2,6,6-trimetilciclohex-1-en-1-ilo)acrilo) piperazina-1-carboxamida

5 El compuesto titular se obtuvo como un aceite transparente (12 mg, 23%), se preparó del producto del Ejemplo 106e siguiendo el procedimiento del Ejemplo 71 d. El ^1H NMR exhibe una mezcla de rotameros. $R_f = 0.20$ in (10:90 metanol: cloroformo); ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.41-7.31 (m, 1 H), 6.29-6.13 (m, 1H), 5.13-4.99 (m, 1H), 4.87 (s, 2H), 4.78-4.64 (m, 1 H), 4.16-4.01 (m, 1 H), 3.60-3.46 (m, 1 H), 3.38 (s, 2H), 2.86-2.73 (m, 1 H), 2.32-2.26 (m, 1 H), 2.06-2.00 (m, 2H), 1.73 (s, 3H), 1.60 (d, $J = 5.54$ Hz, 2H), 1.49-1.42 (m, 2H), 1.21 (m, 3H), 1.04 (m, 6H) ppm; Espectro de masa (ESI +ve) m/z 330 (MH+).

Ejemplo 107: (E)-1-morfolmo-3-(3,3,6,6-tetrametilciclohex-1-enilo)prop-2-en-1-uno Ejemplo 107a. 1,4,4-trimetilciclohex-2-enol

15 El compuesto titular obtenido como un aceite amarillo claro (41 g, 90%), se preparó de 4,4-dimetilciclohex-2-enone (40 g, 0.3 mol) de acuerdo al procedimiento de [Dauben, W.; Michno, D.J. Org. Química 1977, 42, 682-685]. $R_f = 0.5$ (5:1 éter petroleum: etilo acetato) ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5.46 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 5.43 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 1.73-1.70 (m, 2H), 1.59-1.56 (m, 1H), 1.50-1.45 (m, 1H), 1.27 (s, 3H), 1.01 (s, 3H), 0.95 (s, 3H) ppm; Espectro de masa (ESI +ve) m/z 123 (MH-H₂O)+.

Ejemplo 107b. 3,6,6-trimetilciclohex-2-enone

20 El compuesto titular obtenido es un aceite incoloro (14 g, 35%), se preparó del producto del Ejemplo 107a (40 g, 0.3 mol) de acuerdo con el procedimiento de [Dauben, W.; Michno, D.J. Org. Química 1977, 42, 682-685]. $R_f = 0.4$ (5:1 éter petroleum: etilo acetato) ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5.77 (s, 1H), 2.29 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 1.93 (s, 3H), 1.80 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H), 1.09 (s, 6H) ppm; Espectro de masa (ESI +ve) m/z 139 (MH+).

Ejemplo 107c. 2,2,5,5-Tetrametilciclohexanone

30 Se añadió cul (6.9 g, 36.2 mmol) a un matraz seco de fondo redondo de 250-mL equipado con una barra agitadora y sellado con argón con un septum. El matraz se evacuó con una bomba de vacío y se purgó con argón. Este proceso se repite tres veces. Se inyectó THF (75 mL) y el depósito se enfrió a 78 °C, donde MeLi (45 mL, 72 mmol) se agregó gota a gota. La mezcla se calentó hasta estar homogénea y se enfrió a -78 °C, donde $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (8.9 mL, 72 mmol) se añadió por medio de una jeringa. El producto del Ejemplo 107b (5.0 g, 36.2 mmol) se añadió limpiamente y la mezcla de la reacción se agitó por 1.5 hora. La reacción se completó con 250 mL de un 10% $\text{NH}_4\text{OH}/90\%$ saturada solución NH_4Cl y después se extrajo con etilo acetato (250 mL), la capa orgánica se enjuagó con bicarbonato de sodio saturado acuoso (50 mL x 2), solución salina (50 mL), secado sobre sulfato de sodio y concentrado para crear un aceite incoloro (3.5 g) que tiene una mezcla del producto y del material inicial. La mezcla se cromatografía para lograr la composición del titular como ed colores sólidos (1.5 g 26%).

40 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 2.21 (s, 2H), 1.69-1.65 (m, 2H), 1.61-1.57 (m, 2H), 1.09 (s, 6H), 0.94 (s, 6H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 216.36, 51.32, 44.00, 36.89, 36.62, 34.69, 28.5, 25.15; Espectro de masa (ESI +ve) m/z 155 (MH+).

Ejemplo 107d. Metilo 3-(1-hidroxi-2,2,5,5-tetrametilciclohexil)propionato

45 a una solución de litio disopropil amino (3.1 mL, 2M en éter dietilo, 6.2 mmol) en THF (5 mL), enfriado a -78 °C, se añadió metil propionato (520 mg, 6.2 mmol en THF (1 mL) por medio de gotas. La mezcla se revolvió a esta temperatura por 1 hora y una solución del producto del Ejemplo 107c (420 mg, 3.0 mmol) en THF (2 mL) se añadió por goteo. La mezcla se revolvió a -78 °C por 1 hora. La mezcla se terminó con cloruro de amonio acuoso (10 mL), extraído con etilo acetato (50 mL), enjuagado con bicarbonato de sodio (10 mL), solución salina (10 mL), secado sobre sulfato de sodio y concentrado. El residuo se purificó por columna de cromatografía (10:1 éter petróleo: etil acetato) para dar al compuesto titular como un aceite amarillo claro (600 mg, se produjo: 40%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.79 (s, 3H), 1.92 (s, 1 H), 1.81 (d, $J = 14.3$ Hz, 1 H), 1.70 (d, $J = 14.3$ Hz, 1 H), 1.66 - 1.62 (m, 1 H), 1.43 - 1.31 (m, 3H), 1.12 (s, 3H), 1.055 (s, 3H), 1.050 (s, 3H), 1.02 (s, 3H); Espectro de masa (ESI +ve) m/z 221 (MH-H₂O)+.

Ejemplo 107e. (E)-metil 3-(1-hidroxi-2,2,5,5-tetrametilciclohexilo)acrilato

60 El producto del Ejemplo 107d (589 mg, 2.47 mmol) en THF (10.0 mL) se añadió a la solución de Red-Al (4.95 mmol, 3.5 M en tolueno, 1.4 mL) en THF (8 mL) por gotas a -72 °C (hielo seco - baño de etanol) bajo atmósfera de nitrógeno. Después de mezclar a la misma temperatura por 30 minutos, la mezcla estaba lista con 0.1 M HCl (5 mL), extraído con etil acetato (50 mL), enjuagado con 0.1 M HCl (20 mL x 3), bicarbonato de sodio acuoso (20 mL) y solución salina (20 mL), secado sobre sulfato de sodio y concentrado bajo presión reducida. El residuo resultante se purifica por columna cromatográfica (10:1 éter de petróleo:etil acetato) para dar al producto deseado el blanco sólido (380 mg, se produjo: 64%). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.10 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 6.07 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 1.88 (td, $J = 13.6, 4.0$ Hz, 1 H), 1.73 (d, $J = 14.6$ Hz, 1 H), 1.48 (td, $J = 13.6, 4.0$ Hz, 1 H), 1.34 (td, $J = 4.0,$

2.0 Hz, 1 H), 1.31 (s, 1H), 1.25 (dd, $J = 14.6, 1.9$ Hz, 1H), 1.17 (dt, $J = 13.6, 4.0$ Hz, 1H), 1.11 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.94 (s, 3H), 0.89 (s, 3H); Espectro de masa (ESI +ve) m/z 241 (MH)+.

Ejemplo 107f. (E)-metil 3-(3,3,6,6-tetrametilciclohex-1-enil)acrilato

A una solución del compuesto del Ejemplo 107e (380 mg, 1.58 mmol) en ácido acético (1.8 mL) se le añadió ácido anhídrido (0.6 mL) seguido de cloruro de acetilo (0.6 mL). La mezcla se dejó regurgitar por 2 horas. La solución de la reacción estaba concentrada. El residuo se tomó en etil acetato (50 mL), se enjuagó con bicarbonato de sodio acuoso (30 mL x 3) y solución salina (30 mL), se secó sobre sulfato de sodio y concentrado. El producto crudo se purificó con una columna de cromatografía (10:1 éter de petróleo:etil acetato) para dar al compuesto titular como aceite amarillo claro (230 mg, se produjo: 65%). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, MeOD) δ 7.33 (d, $J = 15.8$ Hz, 1 H), 6.03 (d, $J = 15.8$ Hz, 1 H), 5.78 (s, 1 H), 3.76 (s, 3H), 1.57 - 1.51 (m, 2H), 1.51 - 1.45 (m, 2H), 1.11 (s, 6H), 1.02 (s, 6H); Espectro de masa (ESI +ve) m/z 223 (MH)+.

Ejemplo 107g. (E)-3-(3,3,6,6-tetrametilciclohex-1-enil)ácido acrílico

a una solución del compuesto del Ejemplo 107f (150 mg, 0.67 mmol) en metanol (5 mL) y agua (1 mL) se agregó hidróxido de sodio (80 mg, 2.0 mmol). La mezcla se dejó regurgitar por 2 horas. La solución de la reacción estaba concentrada, se acidificó el pH ~ 2-3, se extrajo con etil acetato (50 mL), se secó sobre sulfato de sodio y concentrado. El residuo se secó al vacío para dar al compuesto titular un aceite incoloro (130 mg, se produjo: 93%). El compuesto crudo se usó en el siguiente paso de purificación. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.42 (d, $J = 15.8$ Hz, 1 H), 6.04 (d, $J = 15.8$ Hz, 1 H), 5.86 (s, 1 H), 1.58 - 1.52 (m, 2H), 1.52 - 1.45 (m, 2H), 1.12 (s, 6H), 1.04 (s, 6H).

Ejemplo 107h. (E)-1-morfolino-3-(3,3,6,6-tetrametilciclohex-1-enil)prop-2-en-1-uno

Una solución del compuesto del Ejemplo 107g (60 mg, 0.29 mmol), HATU (165 mg, 0.435 mmol), amino disopropiletil (112 mg, 0.87 mmol) en DMF (2 mL) se mezcló durante 0.5 horas. Se agregó morfolina (25 mg, 0.29 mmol). La mezcla se revolvió por 3 horas. Después de la dilución con agua (10 mL), la mezcla se extrajo con etil acetato (50 mL), se enjuagó con agua (20 mL x 2), solución salina (20 mL x 2), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se purificó con una columna de cromatografía (2:1 éter de petróleo; etil acetato) para dar al compuesto titular un aspecto de jarabe incoloro (65 mg, se produjo: 81%). El preparado HPLC dió 30 mg del producto titular como sólido blanco (30 mg). Se dió mayor purificación con el prep- HPLC 8 mg del puro compuesto titular como sólido amarillo claro, $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.36 (d, $J = 15.1$ Hz, 1H), 6.41 (d, $J = 15.1$ Hz, 1H), 5.71 (s, 1H), 3.79 - 3.54 (m, 8H), 1.57 - 1.51 (m, 2H), 1.51 - 1.45 (m, 2H), 1.10 (s, 6H), 1.03 (s, 6H); Espectro de masa (ESI +ve) m/z 278 (MH)+.

Ejemplo 108 (E)-4-(3-(3,3,6,6-tetrametilciclohex-1-enil)acrilato) piperazina-1-carboxamida

Ejemplo 108a. Tert-Butilo 4-carbamoilpiperazina-1-carboxilato

A una solución de ferf-butilo piperazina-1-carboxilato (5.0 g, 26.8 mmol) en ácido acético (15 mL) y agua (25 mL) se añadió una solución de cianato de potasio (11.25 g, 138.9 mmol) en agua (25 mL) por goteo. Después de la adición se revolvió la mezcla por 4 horas, durante el cual se precipitó un sólido. El sólido se colectó por filtración, se redisolvió en diclorometano (20 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se filtró. El filtrado se concentró para dar un compuesto titular como sólido blanco (3.3 g, se produjo: 53%), el cual se usó en el siguiente paso con mayor purificación. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 6.04 (s, 2H), 3.26 (s, 8H), 1.41 (s, 9H).

Ejemplo 108b. Piperazina-1-carboxamida sal de trifluoroacetato

Una solución de un producto del Ejemplo 108a (1.5 g, 6.5 mmol) en ácido trifluoroacético (5 mL) y diclorometano (15 mL) se revolvió durante 3 horas. La mezcla estaba concentrada. El residuo se trituró con etil acetato (5 mL x 2) y dietilo éter (5 mL x 2), se secó al vacío para dar al compuesto titular un aspecto de jarabe incoloro (1.5 g, se produjo: 95%). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.11 (s, 2H), 7.04 - 5.66 (br, s, 2H), 3.57 - 3.45 (m, 4H), 3.06 (s, 4H).

Ejemplo 108c. (E)-4-(3-(3,3,6,6-tetrametilciclohex-1-enil)acrilato) piperazina-1-carboxamida

Una solución del producto del Ejemplo 107g (65 mg, 0.31 mmol), HATU (178 mg, 0.47 mmol), disopropiletil amino (120 mg, 0.93 mmol) en DMF (2 mL) se mezcló a temperatura ambiente por 0.5 horas. El producto del Ejemplo 108b (75 mg, 0.31 mmol) se añadió. La mezcla se revolvió a temperatura ambiente por 3 horas. Después de la dilución con agua (10 mL), la mezcla se extrajo con etil acetato (50 mL), se lavó con agua (20 mL x 2), solución salina (20 mL x 2), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se purificó por columna de cromatografía (10:1 metanol diclorometano) para obtener la composición titular como sólido blanco (70 mg, produjeron: 70%). Una mayor purificación con prep-HPLC dió un sólido blanco (23 mg, 23%). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.37 (d, $J = 15.0$ Hz, 1 H), 6.42 (d, $J = 14.8$ Hz, 1 H), 5.74 (s, 1 H), 4.59 (s, 2H), 3.90 - 3.32 (m, 8H), 1.58 - 1.52 (m, 2H), 1.52 - 1.46 (m, 2H), 1.10 (s, 6H), 1.04 (s, 6H); Espectro de masa (ESI +ve) m/z 320 (MH)+.

Ejemplo 109 (E)-4-(3-(3,6,6-trimetilciclohex-1-enilo)acrilo)piperazina-1-carboxamida**Ejemplo 109a. 2,5,5-Trimetilciclohexanona**

5 A una solución del producto del Ejemplo 107b (1.0 g, 7.24 mmol) en metanol (20 mL) se añadió Pd/C (0.2 g). La mezcla se revolvió a 25 °C bajo una atmósfera de hidrógeno durante la noche. La mezcla de la reacción se filtró por medio de celita y el filtrado se concentró bajo presión reducida para dar un aceite incoloro que se purificó por cromatografía para dar al compuesto titular un aceite incoloro (300 mg, 30%). R_f = 0.6 (5:1 éter petróleo: etilo acetato);
 10 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8 5.77 (s, 1H), 2.29 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 1.93 (s, 3H), 1.80 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 1.09 (s, 6H);
¹³CNMR (100 MHz, CDCl₃) 8 215.49, 46.21, 44.09, 39.53, 34.72, 29.70, 25.02, 24.95, 21.89; Espectro de masa (ESI +ve) m/z 141 (MH)⁺.

Ejemplo 109b. Metil 3-(1-hidroxi-2,2,5-trimetilciclohexilo)propionato

15 A una solución de metil propionato (0.6 g, 7.13 mmol) en THF (12 mL), enfriada a -78 °C, se añadió por goteo una solución de litio disopropil amino (3.6 mL, 2M in ether, 7.13 mmol). La mezcla se revolvió a esta temperatura durante 1 hora, y una solución del producto del Ejemplo 109a (1.0 g, 7.13 mmol) en THF (12 mL) se añadió por goteo. La mezcla se revolvió a -78 °C por 1 hora. La mezcla se adicionó con cloruro de amonio (aq. 5 mL), extracto con etil acetato (30 mL), se enjuagó con bicarbonato de sodio (aq. 10 mL), solución salina (10 mL), se secó sobre sulfato de sodio y concentrado. El residuo se purificó con columna de cromatografía (10:1 éter de petróleo:etil acetato) para
 20 obtener un aceite amarillo claro (0.76 g, 48%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8 3.80 (s, 3H), 2.04 (s, 1H), 1.86 - 1.77 (m, 2H), 1.66 - 1.57 (m, 2H), 1.55 - 1.48 (m, 1H), 1.44 - 1.37 (m, 1H), 1.28 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 1.16 - 1.12 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 0.97 (d, J = 6.3 Hz, 3H).

Ejemplo 109c. (E)-metil 3-(1-hidroxi-2,2,5-trimetilciclohexilo)acrilato

A una solución de Red-Al (1.9 mL, 6.7 mmol) en THF (11 mL) bajo argón, se enfrió a -72 °C, se añadió por goteo el producto del Ejemplo 109b (0.75 g, 3.35 mmol) en THF (14 mL). La mezcla se revolvió a esta temperatura por 1 hora. La mezcla se adicionó con 0.1 M HCl (150 mL). La solución se concentró bajo presión reducida y después se diluyó con etil acetato (60 mL). La mezcla se separó y la capa acuosa se extrajo con etil acetato (60 mL). Las capas orgánicas combinadas se enjuagaron con bicarbonato de sodio saturado (15 mL), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida. La presión resultante se purificó por columna de cromatografía (10:1 éter de petróleo; etil acetato) para dar al compuesto titular el aspecto de aceite amarillo claro (0.55 g, 73%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8 7.45 (d, J = 15.5 Hz, 1 H), 6.17 (d, J = 15.5 Hz, 1 H), 3.77 (s, 3H), 1.68 (m, 1 H), 1.65 (s, 2H), 1.60 (d, J = 1.9 Hz, 1 H), 1.57 (t, J = 3.4 Hz, 1 H), 1.51 (d, J = 3.0 Hz, 1 H), 1.46 (dd, J = 4.2, 2.1 Hz, 1 H), 1.43 (d, J = 3.9 Hz, 1 H), 1.28 - 1.19 (m, 3H), 1.03 (s, 3H), 0.94 (d, J = 7.9 Hz, 3H), 0.85 (s, 3H); Espectro de masa (ESI + ve) m/z 209 (MH-H₂O)⁺.

Ejemplo 109d. (E)-metil 3-(3,6,6-trimetilciclohex-1-enilo)acrilato

40 a una solución del producto del Ejemplo 109c (120 mg, 0.53 mmol) en tetracloruro de carbono (5 mL) a 0 °C se añadió una solución de sulfuro de Martin (0.9 g, 1.33 mmol) en tetracloruro de carbono (7.5 mL) bajo argón. Después de la adición, el baño enfriador se retira y la mezcla se revuelve a temperatura ambiente por 1.5 horas. Se añadió hielo triturado y agua (15 mL) y después de mover por 20 minutos, la mezcla se extrajo con diclorometano
 45 (50 mL). Las fases orgánicas se enjuagaron con agua (5 mL) y solución salina (5 mL), secado sobre sulfato de sodio y concentrado para retirar humedad. El residuo se purificó con placa de preparación con una capa delgada de cromatografía para obtener del compuesto titular un aceite incoloro (75 mg, 68%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8 7.22 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 6.00 (d, J = 15.8 Hz, 1 H), 5.89 (d, J = 2.9 Hz, 1 H), 3.70 (s, 3H), 2.22 (m, 1 H), 1.76 - 1.65 (m, 1H), 1.61 (s, 1H), 1.58 - 1.46 (m, 1H), 1.49 - 1.37 (m, 1H), 1.30 - 1.17 (m, 1 H), 1.07 (d, J = 2.7 Hz, 6H), 0.98 (d, J = 6.7 Hz, 3H).

Ejemplo 109e. (E)-3-(3,6,6-trimetilciclohex-1-enil)ácido acrílico

55 A una solución del producto del Ejemplo 109d (200 mg, 0.96 mmol) en metanol (7 mL) y agua (1 mL) se añadió hidróxido de sodio (115 mg, 2.88 mmol). La mezcla se dejó regurgitar por 2 horas. La mezcla de la reacción se concentró bajo presión y después se diluyó con agua (5 mL). Se añadió 3N HCl para ajustar el pH a 2. La capa acuosa se extrajo con etil acetato (3 x 10 mL), se enjuagó con solución salina (5 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró bajo presión reducida para dar al producto titular crudo el aspecto de aceite café. (170 mg) el cual se
 60 continuó elaborando sin mayor purificación. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) 8 12.25 (s, 1 H), 7.16 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 6.05 - 5.93 (m, 2H), 2.25 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 1.75 - 1.65 (m, 1H), 1.57 - 1.51 (m, 1H), 1.47 - 1.38 (m, 1H), 1.26 - 1.18 (m, 1H), 1.06 (d, J = 6.4 Hz, 6H), 0.98 (d, J = 7.2 Hz, 3H); Espectro de masa (ESI +ve) m/z 195 (MH)⁺.

Ejemplo 109f. (E)-4-(3-(3,6,6-trimetilciclohex-1-enilo)acrilo)piperazina-1-carboxamida

65 A una solución del producto del Ejemplo 109e (85 mg, 0.44 mmol) y HATU (250 mg, 0.66 mmol) en DMF (3 mL) se añadió el producto del Ejemplo 108b (107 mg, 0.44 mmol) seguido por amino disopropil etileno (171 mg, 1.32 mmol).

La mezcla se revolvió a temperatura ambiente por 2 horas. Se añadió agua (20 mL) a la mezcla de la reacción y se extrajo con etil acetato (3 x 10 mL). La capa orgánica se enjuagó con solución salina (5 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó por una placa preparativa con una capa delgada de cromatografía para proporcionar un jarabe incoloro. Se dió mayor purificación por medio de columna de cromatografía (20:1 diclorometano:metanol) al compuesto titular como sólido blanco. (36 mg, 27%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8 7.38 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 6.44 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 5.88 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 4.60 (s, 2H), 3.71 (d, *J* = 26.5 Hz, 4H), 3.52 (s, 4H), 2.26 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 1.82 - 1.68 (m, 1H), 1.58 (ddd, *J* = 13.1, 6.0, 3.0 Hz, 1H), 1.54 - 1.44 (m, 1H), 1.34 - 1.20 (m, 1H), 1.11 (d, *J* = 5.1 Hz, 6H), 1.05 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H); Espectro de masa (ESI +ve) *m/z* 306 (MH)⁺

Ejemplo 110. (E)-1-morfolino-3-(3,6,6-trimetilciclohex-1-enilo)prop-2-en-1-uno

A una solución del producto del Ejemplo 109e (90 mg, 0.46 mmol) y HATU (266 mg, 0.7 mmol) en DMF (2 mL) se añadió morfolina (40 mg, 0.46 mmol) seguido de disopropiletilo amino (178 mg, 1.38 mmol). La mezcla se revolvió a temperatura ambiente por 2 horas. Se añadió agua (20 mL) a la mezcla de la reacción y se extrajo con etil acetato (3 x 10 mL). La capa orgánica se enjuagó con solución salina (5 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó por placa preparativa con una delgada capa de cromatografía y después una columna de cromatografía (2:1 eter de petróleo:etil acetato) para dar al compuesto titular semi puro la forma de aceite amarillo claro (85 mg). La preparación HPLC dio 36 mg del producto deseado como jarabe incoloro (36 mg). Purificación adicional por columna de cromatografía (2:1 éter de petróleo:etil acetato) dio al compuesto titular (10 mg, 8%) de ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8 7.37 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 6.43 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 5.86 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 3.68 (d, *J* = 34.3 Hz, 8H), 2.25 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 1.74 (ddd, *J* = 13.2, 6.3, 3.0 Hz, 1H), 1.62 - 1.40 (m, 1H), 1.33 - 1.16 (m, 2H), 1.10 (t, *J* = 6.7 Hz, 6H), 1.03 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H); Espectro e masa (ESI +ve) *m/z* 264 (MH)⁺.

Ejemplos de Biología

Al llevar a cabo los procedimientos de este invento se entiende por supuesto la referencia a determinados tapones, medios, reactivos, células, condiciones culturales y similares que no se pretende que sean limitantes, pero deben ser condierados como tal para icluir todos los materiales relacionados a aquel con una habilidad extraordinaria en el medio para reconocer el interés o valor del contexto en particular en el cual la discusión se presenta. Por ejemplo, en ocasiones es posible sustituir un sistema de tapones o medio de cultivo por otro y aun así obtener resultados, aunque no idénticos, si similares. Aquellos con conocimiento en el tema tendrán suficiente conocimiento de dichos sistemas y metodologías para poder, sin tener que pasare por experimentación, realizar dichas sustituciones que servirán de manera óptima a sus propósitos al utilizar los métodos y procedimientos aquí comentados.

El invento se describe con más detalle en los siguientes ejemplos, no de manera limitativa. Se entiende que estos métodos y ejemplos en especial no limitan de forma alguna el invento de las materializaciones aquí descritas y que otros usos y materialiaciones no dudarían en sugerirse a sí mismos como capacitados en este arte.

Reactivos

Anticuerpo 1 D4 monoclonal anti-rodopsina, se puede adquirir en la Universidad de British Columbia.

Lineas de celulas y condiciones de cultivos

Lineas de células estables expresando la proteína opsina se gerearon usando el sistema de Voltrear de cabeza de T-Rex. Las células estables crecieron en medios de alta glucosa DMBM suplementados con 10% (v/v) de suero fetal de bovino, solución antibiótica/antimicótica, presencia de 5 m/ml de blasticidina e higromicina a 37°C en presencia del 5% del CO₂. Para todos los experimentos se permitió a las células alcanzar la confluencia y se les indujo a producir opsina con 1 mg/ml de tetraciclina después de cambiar el medio y después se añadieron los compuestos. Las placas se incubaron por 48 horas después de las cuales se cosehcaron las células.

SDS-PAGE y técnica Western Blot

Las proteínas se separaron en geles SDS-PAGE y de la técnica Western Blot como se describe en (Noorwez et al., J. Biol. Química 279,16278-16284 (2004)).

La eficacia *in vivo* de los compuestos el invento en tratar la degeneración macular se puede demostrar por varios exámenes muy conocidos en el medio. Por ejemplo, los pacientes humanos se seleccionan en base al diagnóstico de la degeneración macular (donde está el diagnóstico amplio de esta condición o donde han podido mostrar la acumulación de productos tóxicos el ciclo visual, tales como A2E, lipofuscina o drusen en los ojos. Un compuesto el invento, tal como la Fórmula I y/o II, se administra a un grupo de prueba como placebo, tal como el PBS o DMSO, se administra al grupo de control que puede ser tan grande o puede ser más pequeño que este grupo de prueba. El compuesto de prueba se administra ya sea en base a una única vez o en una base secuencial (por ejemplo, diariamente o semanalmente) o de acuerdo a algún otro programa predeterminado

La administración del compuesto de prueba es normalmente por medios orales o parenteral y en una cantidad efectiva para retrasar el desarrollo y/o recurrencia de la degeneración macular. Una cantidad de dosis efectiva está generalmente en el rango de cerca de 1 a 5,000 mg o en el rango de 10 a 2,000 mg/kg. La administración puede incluir múltiples dosis al día.

5 La eficacia del compuesto de prueba en retrasar la progresión de la degeneración macular se hace generalmente midiendo el aumento de la agudeza visual (por ejemplo, usando tablas de Tratamiento Temprano de RP en Diabéticos (ETDRS) (Lighthouse, Long Island, N.Y.). Otros medios de seguir y evaluar la eficacia es midiendo/monitoreando la autofluorescencia o espectro de absorción de dichos indicadores tales como N-retiniledina-fosfatidiletanolamina, dehidro-N-retiniledina-N-retinil- fosfatidiletanolamina, N-retiniledina-N-retinil- fosfatidiletanolamina, dehidro-N-retiniledina-N-retinil-eth- anolamina, y/o N-retiniledina-fosfatidiletanolamina en el ojo el paciente. La autofluorescencia se monitorea usando diferentes tipos de instrumento, por ejemplo, un oftalmoscopio laser de escaneo confocal.

15 La acumulación de lipofuscina en el epitelio de pigmentación retinal (RPE) es una característica patológica común que se observa en varias enfermedades degenerativas de la retina. Una vitamina tóxica basada en A fluoroforo (A2E) presente cuando los granulados de lipofuscina se han visto implicados en la muerte de RPE y foto receptor de celdas. Dichos experimentos pueden emplearse en animales que manifiestan acumulación acelerada de lipofuscina para evaluar la eficacia del acercamiento terapéutico ba en la reducción del suero de la vitamina A retinol). La administración de los compuestos de prueba con ratones albergando una mutación nula del gen de la enfermedad de Stargard (ABCA4) produce reducciones en el suero retinol/ y las uniones e la proteína retinol y detiene la acumulación de A2E y la lipofuscina autofluorescente en el RPE.

20 Los animales de prueba están disponibles para usarse para comprobar la eficacia de un compuesto de prueba para reducir la acumulación de pigmentos tóxicos tales como la lipofuscina. Por ejemplo, los ratones han mostrado el aumento de la producción de productos tóxicos de la enfermedad. Dichos ratones han sido mencionados en la literatura (vea por ejemplo, Widder et al., U.S. Pub). 2006/0167088) y su valor y utilidad son bien conocidos en el medio.

25 Mostrando la eficacia de los compuestos del invento en la protección contra la toxicidad a la luz se desarrolla de manera conveniente por métodos bien conocidos en el ramo (ver, por ejemplo, Sieving et al, PNAS, Vol. 98, pp 1835-40 (2001)).

35 **Biología Ejemplo 1**

SDS-PAGE y técnica Western Blot

Las proteínas se separaron en geles SDS-PAGE y de la técnica Western Blot como se describe en (Noorwez et al., J. Biol. Química 279,16278-16284 (2004)). La expresión de la célula opsina HEK-P23H se dedujo como se describe nteriormente por 16 a 24 horas en presencia del DMSO (blanco) o varias concentraciones del compuesto de prueba (por lo general de 1 a 40 μ M). Después de que las células e incubación fueron lisadas en frio con un tapón de fosfato salino con 1% de docecil maltoside (PBD-D) por 1 hora, y el lisado se llevó a cabo por centrifugado. El total de proteína («10 μ g) se abasteció con 4-20% de geles de poliacrilamida SDS (BioRad) y el total de opsinas fue cuantificado por el sistema de West Blot usndo el anticuerpo monoclonal 1 D4 (2.5 μ g /mL) anti-rodopsina como el anticuerpo primario y el IRDye- (licor) etiquetado como anti-ratones, como el segundo anticuerpo por detección. Las manchas se escanearon y los niveles de opsina cuantificados usando el escaner infrarrojo Odyssey y los programas (Licor Biosystems).

50 Aquí, se añadió un compuesto de prueba a la selección de la concentración final (20 μ M los resultados se reportan en la Tabla 1). Los resultados se calcularon como el porcentaje de opsina P23H madura (~ 52kDA) producida en las 293 células HEK relativas al control 9-cis retinal definiéndose 20 μ M como el 100% de respuesta de producción

Tabla 1. Actividad en el ensayo de West Blot:

55

60

65

Compuesto nó.	Aumento en la madurez de Opsina P23H
6	113% @ 20 μ M
14	144% @ 20 μ M
15	113% @ 20 μ M
17	132% @ 20 μ M
21	89% @ 20 μ M
29	97% @ 20 μ M
34	155% @ 20 μ M
37	136% @ 20 μ M
44	136% @ 20 μ M
45	122% @ 20 μ M

Los resultados del West Blot muestran la cantidad total de proteína opsina producida (como cantidad en el gel). Una banda 52kDA es la proteína completamente madura. Los datos de generación de rodopsina permiten entonces determinar cuando es conveniente doblar para formar la rodopsina cuando se expone al retinal. Los datos han demostrado que no todas las proteínas maduras se deben doblar necesariamente para aceptar en retinal y formar el pigmento, pero la proteína mutante en presencia del chaperón no aparece como traficando normalmente fuera del retículo endoplásmico.

Biología Ejemplo 2

Purificación y regeneración de rodopsina

La expresión de la célula de opsina P23H es inducida en 48 horas en presencia de DMSO (blanco) o varias concentraciones o compuestos de prueba (por lo general de 1 a 40 μ M). Las células de producción de opsina P23H se enjuagan con PBS y se lisand en PBS_D frio por 1 hora. El lisado se despeja por centrifugación y se añade a las perlas de sefarosa y se incuba por 1 hora a 4°C. La opsina se eluye de las perlas del anticuerpo con un peptido competidor correspondiente a lo últimos 18 aminoácidos o rodopsinas en el mismo tapón. La opsina purificada se usa inmediatamente para los estudios de regeneración de rodopsina usando 9-cis-retinal como cromóforo. La opsina ($\ll 25 \mu$ M) se mezcla con 10 μ M de 9-cis retinal y la absorbencia se determina en el rango de 250-650 nm cada dos minutos en un espectrofotómetro Cary 50 (Varian) hasta que no se regenere más rodopsina según medidas de los incrementos en la absorbencia de 480-500 nm. Las imágenes 2-17 son los resultados espectrales usando compuestos seleccionados de acuerdo con el Ejemplo de Biología 2.

Otras materializaciones

Con la descripción anterior, sería aparente que algunas variaciones y modificaciones se pueden hacer al invento, aquí descritas y las cuales se pueden adaptar a varios usos y condiciones. Tales materializaciones están también dentro del rango de las siguientes reclamacions.

La lectura de una lista de elementos en cualquier definición o variable de las definiciones aquí incluidas de dicha variable como cualquier elemento simple o combinación (o subcombinación) de los elementos enlistados. La lectura de una materialización, aquí incluye la materialización como cualquier forma individual o en combinación con otras materializaciones o porciones de la misma. .

Reivindicaciones

1. Un compuesto con la estructura de la Fórmula I A-B-Q-V

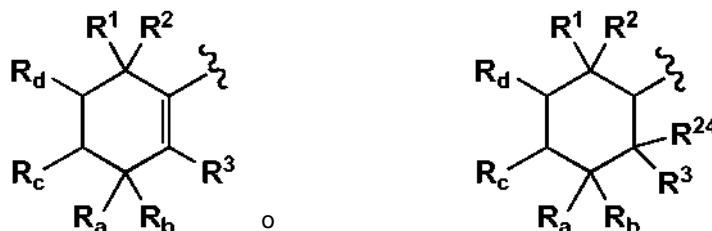
5

donde A es:

Fórmula I

10

15

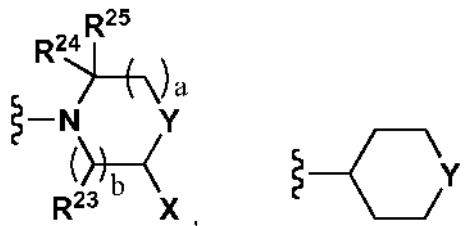


20

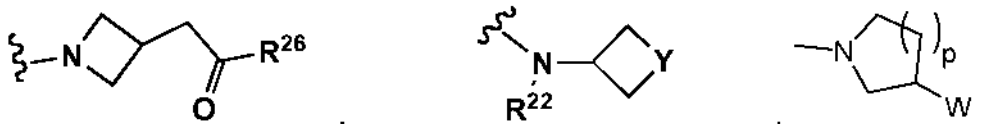
B es -CH=CH-, -CH₂-N(R²²)- or -CH₂-CH₂-,
Q es -C(O)- or -CH₂-;
V es

25

30



35

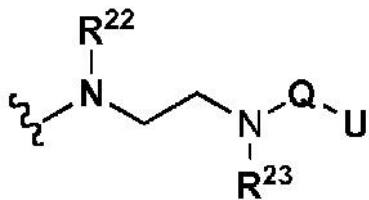


40

O

45

50



55

donde b es 1 o 2 y a es 1 o 2;
Y es NR²², N-Q-U, CR²²R²³, oxígeno, S(O)_n, N-C(S)-NR²²R²³; N-(C=N-CN)-NR²²R²³, N-(C=N-SO₂CH₃)-NR²²R²³,
C=NOR²², C=N-NR²²R²³ o C-Q-U, n es 0, 1 o 2;
U es NR²²R²³, alquilo bajo, haloalquilo, OR²² o hidrógeno;
X es hidrógeno, alquilo o -C=CR⁹;
W es -OR²², -NR²²R²³, -N(R²²)-C(O)-NR²²R²³, -O-C(O)-NR²²R²³, -N(R²²)-C(S)-NR²²R²³, -O-C(S)-NR²²R²³, -S-C(O)-
NR²²R²³, -N(R²²)-(C=N-CN)-NR²²R²³, -N(R²²)-(C=N-SO₂Me)-NR²²R²³, or -C(O)N(R⁹)N(R¹⁴)(R¹⁶);

60

Donde p es = o 1;

R¹⁴ y R¹⁶ son cada uno independientemente hidrógeno o -CH₃; R¹ y R¹ son independientemente -CH₃ o -CH₂CH₃;
 R³ es hidrogeno, -CH₃ o -CH₂CH₃;

R_a, y R_b, son independientemente cada uno hidrogeno, deuterio o -CH₃;

R_c, y R_d, son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, alquilo bajo o alquenil;

5 R⁹ es hidrogeno, o -CH₃;

R²² y R²³ son cada uno independientemente hidrogeno; o alquilo bajo;

R²⁴ y R²⁵ son cada uno independientemente hidrógeno o -CH₃;

R²⁶ es NR²²R²³ o alquilóxido;

y cuando R¹ y R² se toman juntos o R_a y R_b se toman junto con el carbono al cual están unidos son ciclopropil;

10 R²⁴ y R²⁵ juntos con el carbono al que están unidas son ciclopropil:

R²⁴ y R²⁵ juntos son oxo;

Incluyendo sales farmacéuticamente aceptadas solvatos e hidratos también;

15 y cuando el alquilo bajo es una rama o cadena recta de un grupo acíclico alquilo incluyendo de uno a diez atomos de carbono; haloalquilo es un grupo alquilo bajo, un grupo alquenilo, un grupo alquinilo, un grupo cicloalquil unido, un grupo cicloalquilo al cual estan unidos uno o más halógenos; Alcoxy es R₅₀O-, donde R₅₀ es un grupo alquilo;

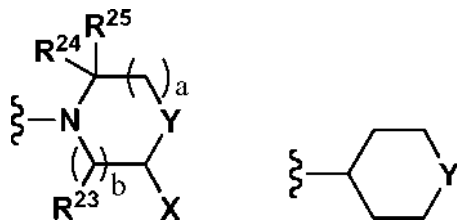
Alquilo es una cadena no rota no cíclica de átoos de carbono que pueden estar divididos, no divididos, sustituidos por otros grupos químicosmore tales como alquil bajo, hidroxil, ester, amidil, oxo carboxilo, carboxamido, halo, ciano, nitrato, nitrito, tionitrato, tionitrilo, sulfilhidril y amino, o sin sustituir.

Alquenilo es una rama o cadena recta C₂-C₁₀ hidrocarbano que comprenden uno o más de las uniones dobles de carbono ;

25 Alquenilo es un acrílico no saturado hidrocarbano C₂-C₁₀ que puede contener uno o mas uniones triples de carbono-carbono; cicloalquilo es un hidrocarbano cíclico saturado o no saturado que comprende de 3 a 10 átomos de carbono; anillo heterocíclico es un grupo hidcarbano cíclico o policíclico saturado o no saturado que puede tener de 2 a 12 átomos de carbono donde de 1 a 4 átomos de carbono se reemplazan por uno o mas nitrógenos, oxígenos y/o átomos de azufre.

30 2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que cada uno de R¹ R²y R³ es metilo, o en el que cada uno de R²⁴ es hidrógeno, Ra y Rb son cada uno independientemente hidrógeno o metilo, o en donde Ra y Rb son cada uno metilo, o donde Rc y Rd son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo inferior, o en donde Rc y Rd son cada uno alquilo inferior o donde Rc y Rd son cada uno hidrógeno;Y en la que V es:

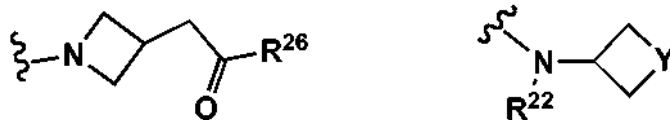
35



40

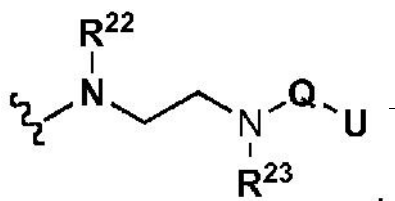
45

50



55

60

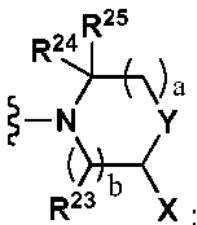


y donde alquilo bajo se define en las definiciones 1.

5

3. El compuesto de la descripción 1, donde V es:

10

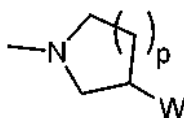


15

20 o donde B es CH=CH, o donde Q es -C(O)-, o donde X es H, o alquilo bajo o -C=CR⁹, o donde X es H o metil, o donde Y es O o N-C(O)-NR²²R²³; y donde alquilo bajo es según se describe en las descripciones 1.

4. El compuesto de la descripción 1, donde V es

25

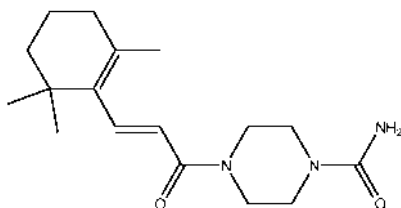


30

y donde R_a y R_b son cada uno independientemente hidrogeno, deutero o metil, o donde R_a o R_b son cada uno hidrógeno, o donde R_c y R_d don cada uno independientemente hidrógeno, alquilóxido o alquilo bajo, y donde alquilóxido y alquilo bajo se definen como establece la descripción 1.

35 5. Un compuesto de descripción 1, con la estructura

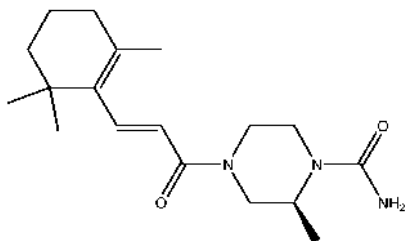
40



45

(E)-4-(3-(2,6,6-Trimetilciclohex-1-enilo)acrililo)piperazina-1-carboxamida (Compuesto 33);

50



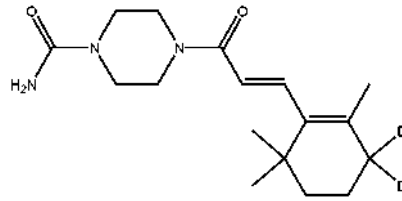
55

60

(E)-2-(3-(2,6,6-Trimetilciclohex-1-enilo)acriloil)-piperazina-1-carboxamida (Compuesto 52);

65

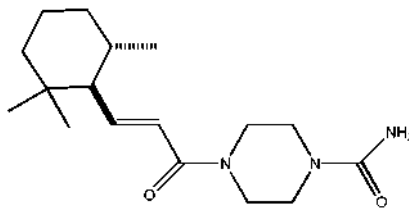
5



10

(E)-4-(3-(3,3-Dideutero-2,2,6-trimetilciclohex-1-en-1-ilo)acril) piperazina-1-carboxamida (Compuesto 63);

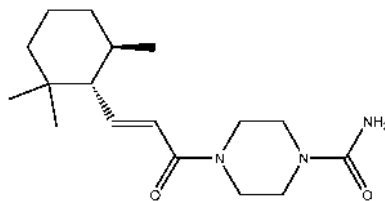
15



20

(±)-4-((E)-3-((1,6-anf)-2,2,6-trimetilciclohexil)acril) piperazina-1-carboxamida (Compuesto 71);

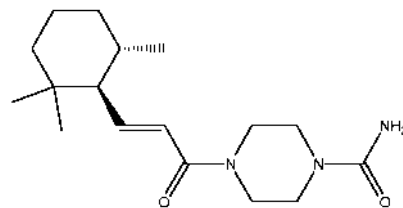
25



30

(-)-4-((E)-3-((1R,6R)-2,2,6-trimetilciclohexil)acril) piperazina-1-carboxamida (Compuesto 72);

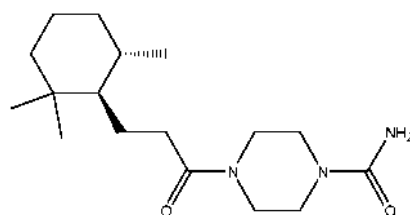
35



40

(+)-4-((E)-3-((1S,6S)-2,2,6-trimetilciclohexil)acril) piperazina-1-carboxamida (Compuesto 73); o

50

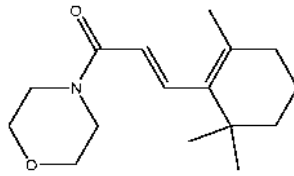


55

4-(3-((1R,6S)-2,2,6-trimetilciclohexil)propanoil) piperazina-1-carboxamida (Compuesto 80); incluyendo sales aceptadas farmacéuticamente, solvatos e hidratos del mismo.

6. Un compuesto de descripción 1, con la estructura

5

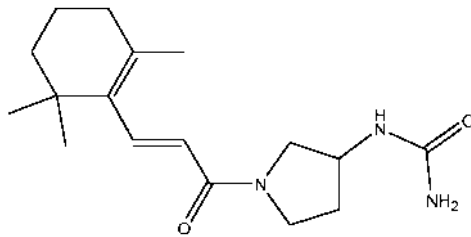


10

(E)-1-Morfolino-3-(2,6,6-trimetilciclohex-1-enilo)prop-2-en-1-uno (Compuesto 6);

15

20

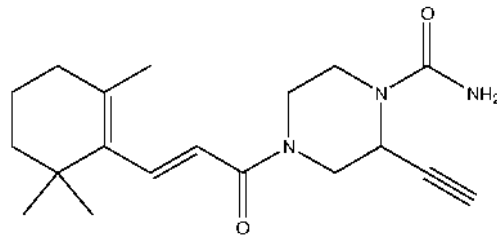


25

(E)-1-(1-(3-(2,6,6-Trimetilciclohex-1-enilo)acril) pirrolidin-3-il) urea (Compuesto 50); o

30

35



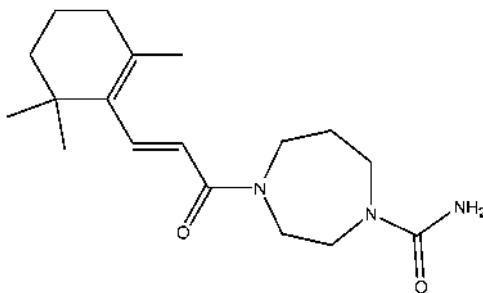
40

(E)-2-Etínil-4-(3-(2,6,6-trimetilciclohex-1-en-1-ilo)acril) piperazina-1-carboxamida (Compuesto 106); incluido sales farmacéuticamente aceptadas, solvatos e hidratos del mismo.

45

7. Un compuesto de descripción 1, con la estructura

50



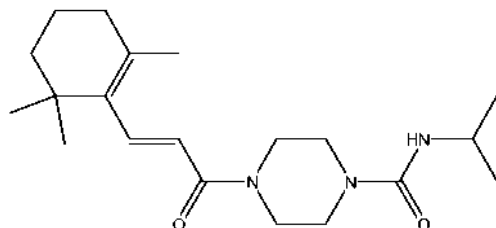
55

60

(E)-4-(3-(2,6,6-Trimetilciclohex-1-enilo)acril)-1,4-diazepan-1-carboxamid (Compuesto 13);

65

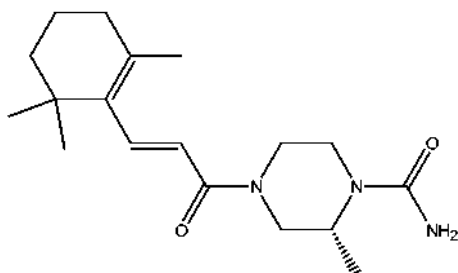
5



10

15 (E)-N-Isopropil-4-(3-(2,6,6-trimetilciclohex-1-enilo)acril) piperazina-1- carboxamida (Compuesto 37);

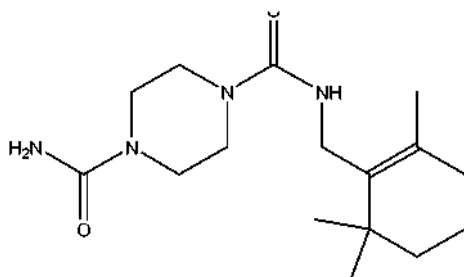
20



25

30 (R,E)-2-Metil-4-(3-(2,6,6-trimetilciclohex-1-enilo)acril) piperazina-1-carboxamida (Compuesto 53);o

35



40

45 N¹-((2,6,6- Trimetilciclohex-1-en-1-ilo)metil) piperazina-1 ,4-dicarboxamida (Compuesto 55); incluyendo sales farmacéuticamente aceptadas, solvatos e hidratos el mismo.

50

8. Una composición para usar en inhibir la formación o acumulación de condiciones de productos tóxicos del ciclo visual en un sujeto a riesgo del mismo o afectado por el, comprendiendo una gran cantidad de la descripción 1.5, 6 o 7.

9. La composición para usarse como definición de las declaraciones 8, donde dice ocurre inhibición en una célula.

55

10. La composición para usarse como definición de las declaraciones 8, ya sea productos el ciclo visual como lipofuscina o N-retinilideno-N- retiniletanolamina (A2E).

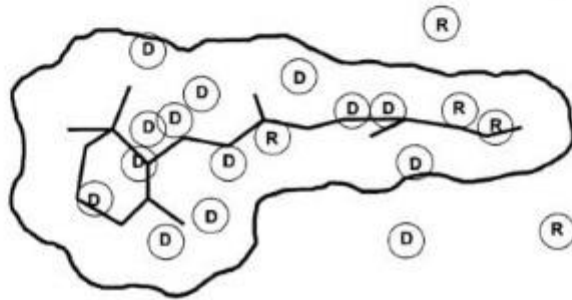
60

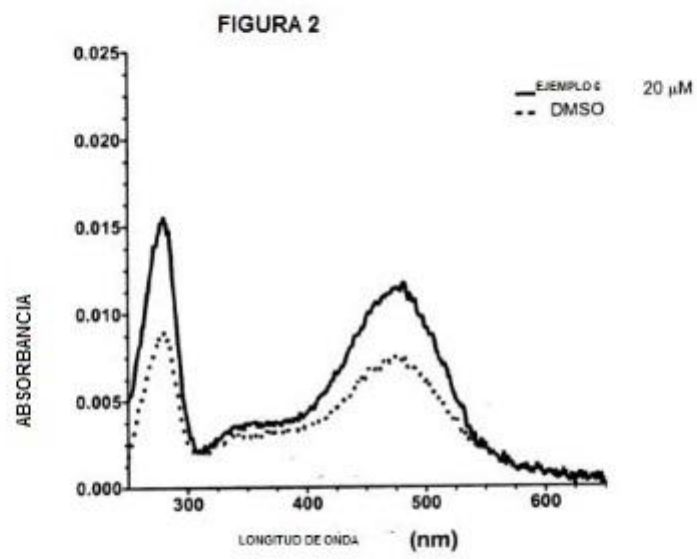
11. Una composición para usarse en el tratamiento o prevención de la condición oftálmica en un sujeto a riesgo del mismo o afectado o infringido por dicha condición, comprendiendo una cantidad efectiva de un compuesto de la descripción 1,5, 6 o 7.

65

12. La composición para el uso según se menciona en la declaración 11, cuando menciona condición oftálmica, se refiere al grupo que consiste en la degeneración macular seca o húmeda relacionada con la edad (ARMD), retinitis pigmentosa (RP), una distrofia retinal o macular, enfermedad de Stargardt, distrofia de Sorsby, drusen dominante autosomático, distrofia de Best, mutación periférica asociada con distrofia macular, forma dominante de la enfermedad de Stargardt, distrofia macular de Carolina del Norte, toxicidad a la luz, pérdida normal de la visión ocasionada por el envejecimiento y pérdida normal de la visión nocturna ocasionada por el envejecimiento.

FIGURA 1





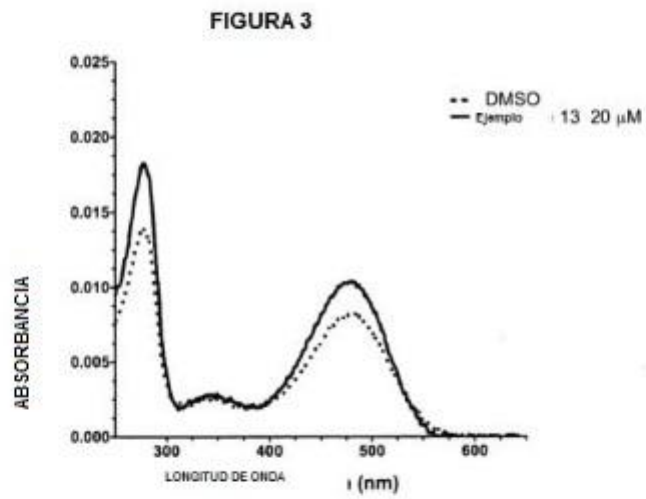
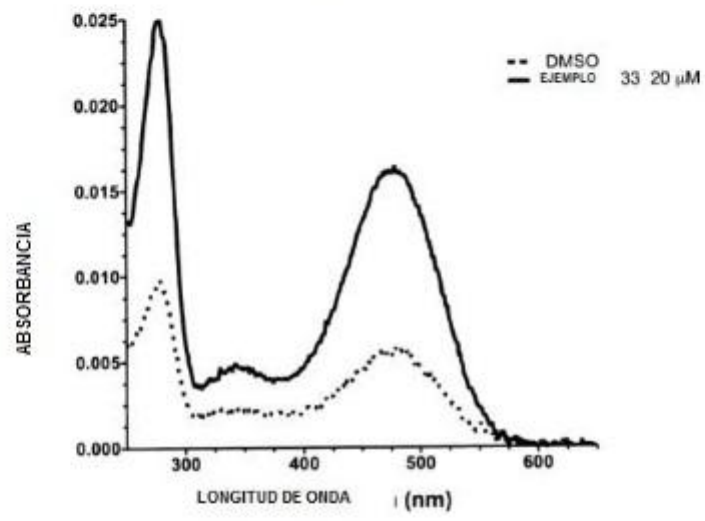
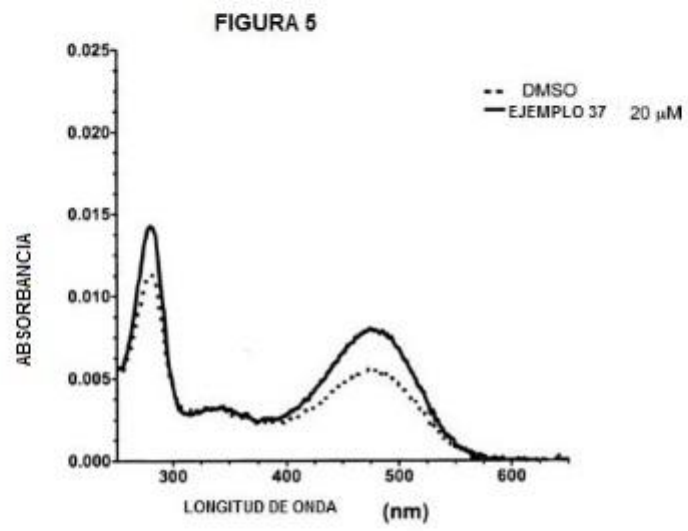
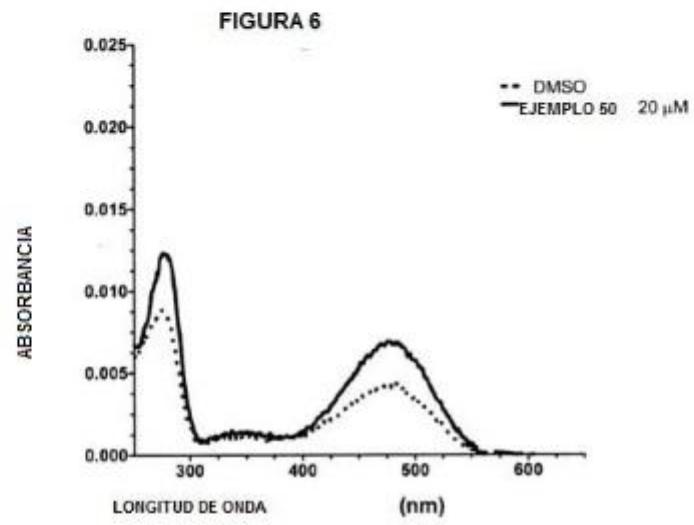


FIGURA 4







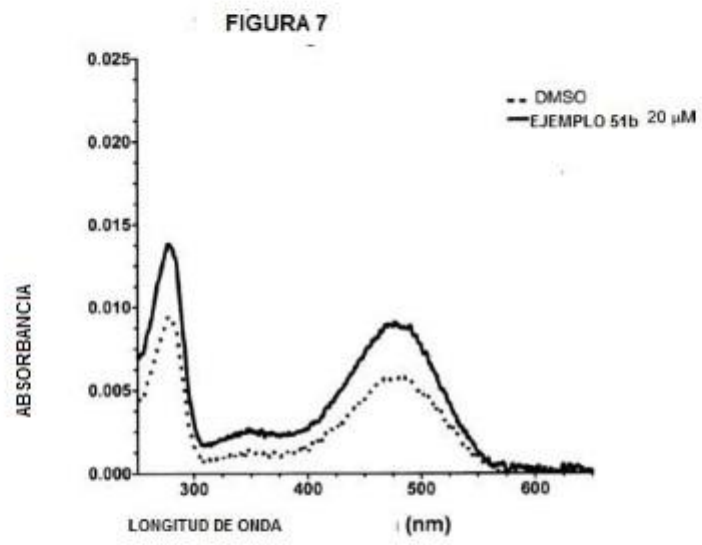
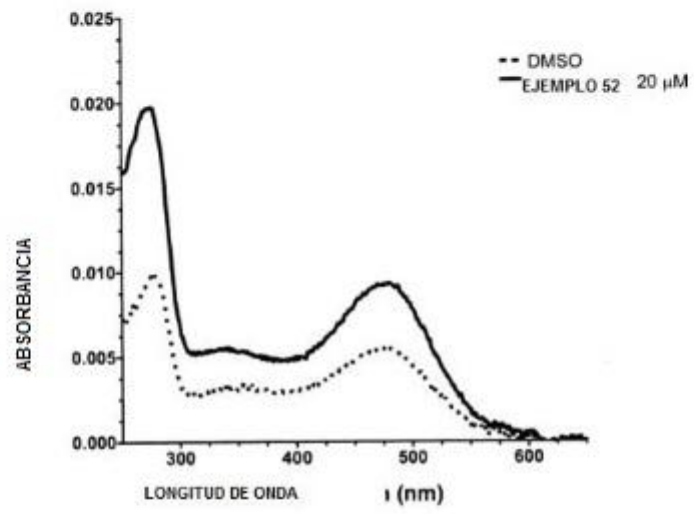


FIGURA 8



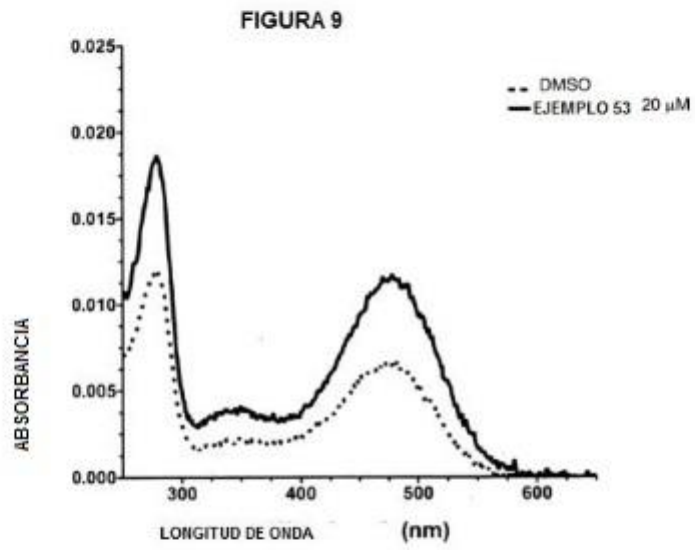


FIGURA 10

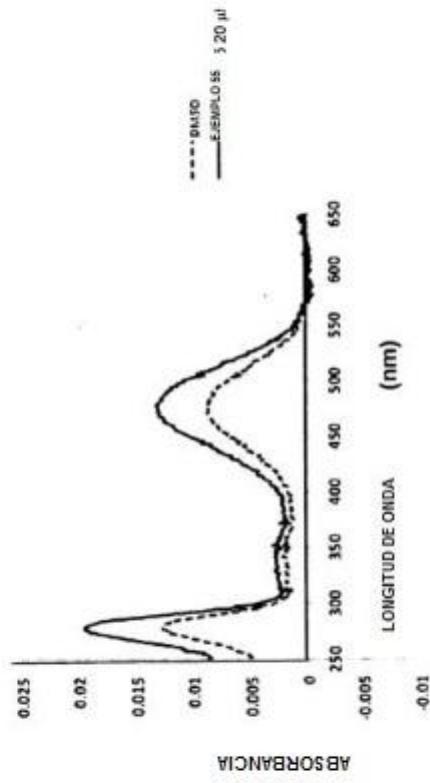


FIGURA 11

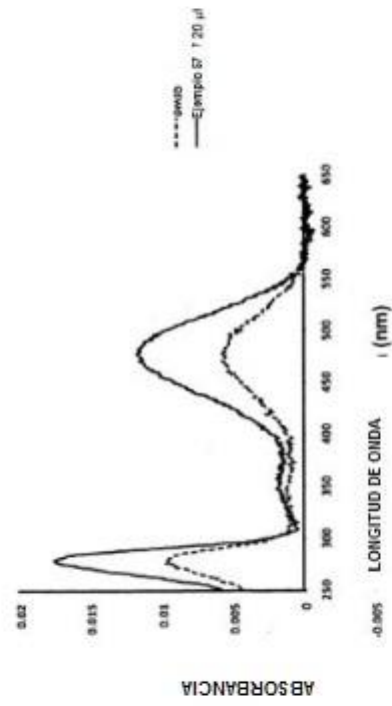


FIGURA 12

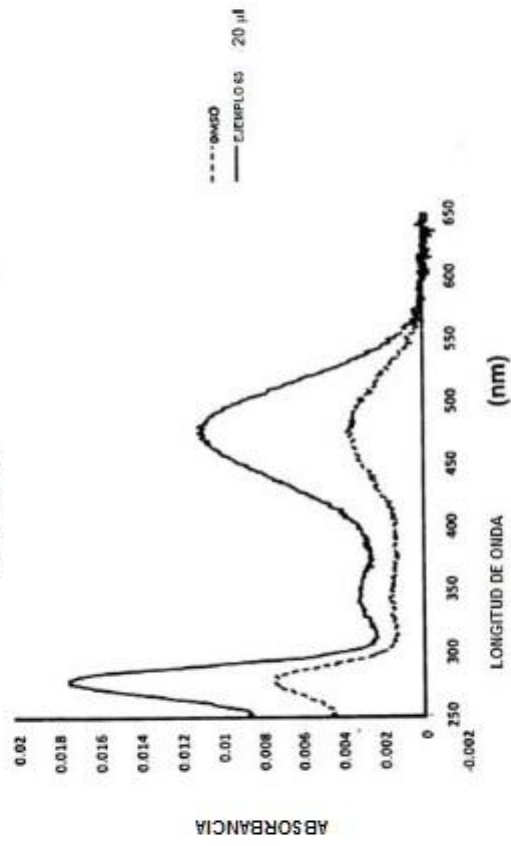
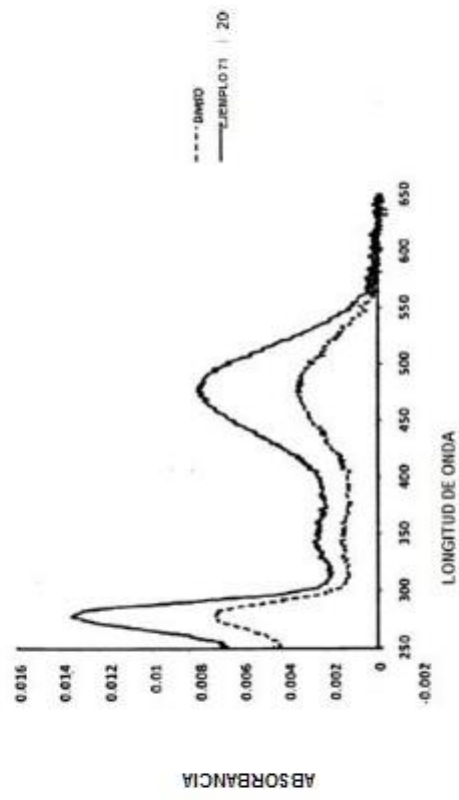
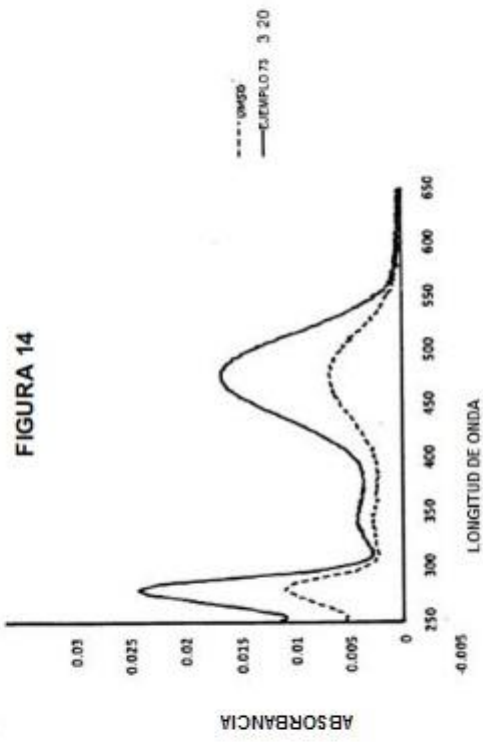


FIGURA 13





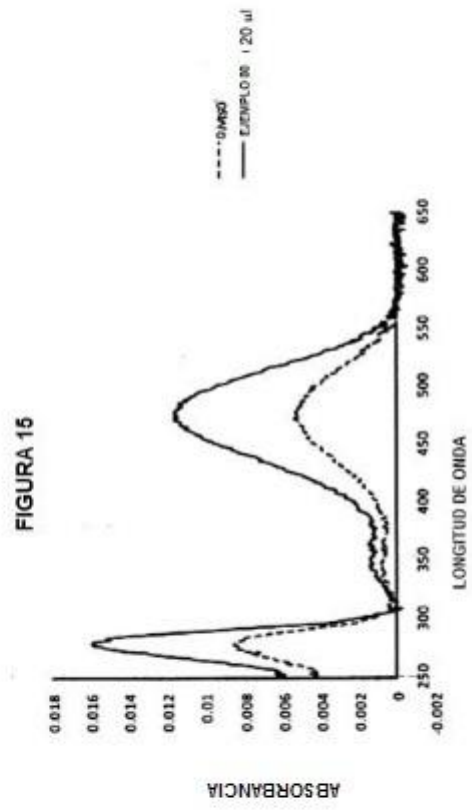


FIGURA 16

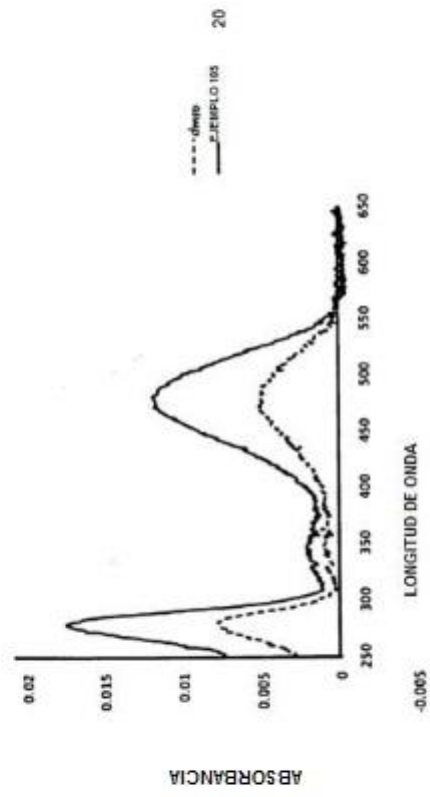


FIGURA 17

