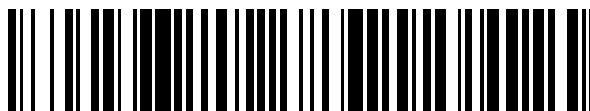


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 630 036**

51 Int. Cl.:

A61K 31/69 (2006.01)

C07F 5/02 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.03.2009 E 12178640 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.05.2017 EP 2564857**

54 Título: **Moléculas pequeñas que contienen boro como agentes antiinflamatorios**

30 Prioridad:

06.03.2008 US 34371 P

12.05.2008 US 52637 P

04.09.2008 US 94406 P

16.10.2008 US 105990 P

03.11.2008 US 110903 P

09.01.2009 US 143700 P

30.01.2009 US 148731 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
17.08.2017

73 Titular/es:

ANACOR PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)

1020 East Meadow Circle

Palo Alto, CA 94303, US

72 Inventor/es:

AKAMA, TSUTOMU;

ZHANG, YONG-KANG;

DING, CHARLES Z;

PLATTNER, JACOB J;

MAPLES, KIRK, R;

FREUND, YVONNE;

SANDERS, VIRGINIA;

XIA, YI;

BAKER, STEPHEN, J;

NIEMANN, JAMES, A;

LU, XIAOSONG;

SALES, MARCELO;

SHARMA, RASHMI;

SINGH, RAJESHWAR;

JACOBS, ROBERT;

CHEN, DAITAO y

ALLEY, MICHAEL, RICHARD KEVIN

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

Observaciones:

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

ES 2 630 036 T3

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

DESCRIPCIÓN

Moléculas pequeñas que contienen boro como agentes antiinflamatorios

La inflamación irregular es un componente principal de una amplia gama de enfermedades humanas. La gente que padece trastornos degenerativos a menudo exhibe niveles de reguladores proinflamatorios en la sangre. Un tipo de dichos reguladores pro-inflamatorios son las citocinas, incluidas IL-1 α , β , IL-2, IL-3, IL-6, IL-7, IL-9, IL-12, IL-17, IL-18, IL-23, TNF- α , LT, LIF, Oncostatina e IFN γ , β , γ .

Una lista no limitativa de problemas médicos comunes causados directamente por las citocinas inflamatorias incluyen: artritis en donde las citocinas inflamatorias pueden producir lesiones en la membrana sinovial y destrucción del cartílago articular y el hueso; insuficiencia renal en donde las citocinas inflamatorias restringen la circulación y dañan las nefronas; lupus, en donde las citocinas inflamatorias exacerbaban la deposición y el daño del complejo inmunológico; asma, en donde las citocinas inflamatorias cierran las vías respiratorias; psoriasis, en donde las citocinas inflamatorias inducen la dermatitis; pancreatitis, en donde las citocinas inflamatorias inducen la lesión de las células pancreáticas; alergia, en donde las citocinas inflamatorias inducen la vasopermeabilidad y la congestión; fibrosis, en donde las citocinas inflamatorias atacan al tejido traumatizado; complicaciones quirúrgicas en donde las citocinas inflamatorias previenen la cicatrización; anemia, en donde las citocinas inflamatorias atacan a la producción de eritropoyetina; y fibromialgia, en donde las citocinas inflamatorias se elevan en los pacientes con fibromialgia.

Otras enfermedades asociadas con inflamación crónica incluyen cáncer; ataque cardíaco, en donde la inflamación crónica contribuye a aterosclerosis coronaria; enfermedad de Alzheimer, en donde la inflamación crónica destruye las células del cerebro; insuficiencia cardíaca congestiva, en donde la inflamación crónica causa atrofia del músculo cardíaco; accidente cerebrovascular, en donde la inflamación crónica promueve eventos tromboembólicos; y estenosis de la válvula aórtica, en donde la inflamación crónica daña las válvulas cardíacas. La arteriosclerosis, osteoporosis, enfermedad de Parkinson, infección, enfermedad inflamatoria de los intestinos como enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, además de esclerosis múltiple (una enfermedad inflamatoria autoinmune típica) también se asocian con inflamación (Bebo, B. F., Jr., J Neurosci Res, 45: 340-348, (1996); Mennicken, F., Trends Pharmacol Sci, 20: 73-78, (1999); Watanabe, T, Int J Cardiol, 66 Supl 1: S45-53; discussion S55, (1998); Sullivan, G. W., J Leukoc Biol, 67: 591-602, (2000); Franceschi, C., Ann N Y Acad Sci, 908: 244-254, (2000); Rogers, J, Ann N Y Acad Sci, 924: 132-135, (2000); Li, Y. J., Hum Mol Genet, 12: 3259-3267, (2003); Maccarrone, M., Curr Drug Targets Inflamm Allergy, 1: 53-63, (2002); Lindsberg, P. J., Stroke, 34: 2518-2532, (2003); DeGraba, T. J., Adv Neurol, 92: 29-42, (2003); Ito, H., Curr Drug Targets Inflamm Allergy, 2: 125-130, (2003); von der Thusen, J. H., Pharmacol Rev, 55: 133-166, (2003); Schmidt, M. I., Clin Chem Lab Med, 41: 1120-1130, (2003); Virdis, A., Curr Opin Nephrol Hypertens, 12: 181-187, (2003); Tracy, R. P., Int J Clin Pract, Supl 10-17, (2003); Haugeberg, G., Curr Opin Rheumatol, 15: 469-475, (2003); Tanaka, Y., J Bone Miner Metab, 21: 61-66, (2003); Williams, J. D., Clin Exp Dermatol, 27: 585-590, (2002)). El documento WO 2007/095638 describe métodos para tratar afecciones antiinflamatorias mediante el uso de moléculas pequeñas que contienen boro. Algunas enfermedades en estadio avanzado pueden ser potencialmente mortales. Están disponibles varias metodologías para el tratamiento de dichas enfermedades inflamatorias; los resultados, no obstante, en general son insatisfactorios según lo demuestran la falta de eficacia y los efectos secundarios relacionados con los fármacos a los que se asocian.

Enfermedad inflamatoria de los intestinos

La enfermedad inflamatoria de los intestinos (IBD) comprende enfermedad de Crohn (CD) y colitis ulcerosa (UC), ambas enfermedades crónicas idiopáticas que ocurren con un aumento de la frecuencia en muchas partes del mundo. En los Estados Unidos, más de 600.000 pacientes resultan afectados cada año. La IBD puede comprometer el intestino delgado, el intestino grueso o ambos. La CD puede implicar a cualquier parte del tubo digestivo, pero por lo general implica a la porción distal del intestino delgado y al colon. O bien evita el recto o causa inflamación o infección con drenaje alrededor del recto. La UC por lo general provoca úlceras en la parte inferior del intestino grueso, que a menudo comienza en el recto. Los pacientes con IBD tienen un funcionamiento anormal de la barrera epitelial intestinal, lo que da lugar a la colonización bacteriana epitelial. Como resultado, los productos bacterianos y las citocinas pro-inflamatorias (TNF- α , IL-1 y IL-6) causan estimulación inflamatoria persistente. Los antígenos bacterianos se introducen en el sistema inmune mediante las células dendríticas y las macrofases. En respuesta, los fagocitos del intestino (principalmente los monocitos y los neutrófilos) proliferan y aumentan la expresión y la segregación de las citocinas pro-inflamatorias. Los síntomas varían, pero pueden incluir diarrea, fiebre y dolor. Los pacientes con UC prolongada conllevan riesgo de presentar cáncer de colon. Actualmente no existe un tratamiento satisfactorio, ya que la causa de la IBD sigue sin esclarecerse, aunque se han propuesto mecanismos infecciosos e inmunológicos. Los tratamientos de la IBD apuntan a controlar los síntomas inflamatorios, convencionalmente usando corticosteroides, aminosalicilatos y agentes inmunosupresores estándar, tales como azatioprina (6-mercaptopurina), metotrexato y ciclosporina. De estos, las únicas terapias modificadoras de la enfermedad son los agentes inmunosupresores azatioprina y metotrexato, ambos tienen un bajo inicio de la acción y solamente una eficacia moderada de la acción y solamente una eficacia moderada. La terapia a largo plazo puede causar daño hepático (fibrosis o cirrosis) y supresión de la médula ósea. Además, los pacientes se vuelven resistentes a dicho tratamiento. Otros esquemas terapéuticos abordan únicamente los síntomas (Rutgeerts, P. A, J Gastroenterol Hepatol, 17 Supl: S176-185 (2002); Rutgeerts, P., Aliment Pharmacol Ther, 17: 185-192 (2003)).

Psoriasis

La psoriasis es una de las enfermedades crónicas de la piel mediadas por el sistema inmune más frecuentes en distintas formas y niveles de gravedad variables, que afecta exclusivamente al 2% de la población o a más de 4,5 millones de personas en los Estados Unidos, de las cuales 1,5 millones se consideran tener una forma moderada a grave de la enfermedad. Diez a treinta por ciento de los pacientes con psoriasis también desarrollan una forma de artritis--artritis psoriásica, que daña al hueso y al tejido conjuntivo alrededor de las articulaciones. La psoriasis aparece como parches de piel enrojecida en relieve cubiertos por una capa blanca escamosa. También puede tener un aspecto de grano (psoriasis pustular) o de quemadura (eritrodérmica). La psoriasis puede también causar comezón y ardor intensos. Los pacientes sufren psicológica y físicamente. Varias modalidades están actualmente disponibles para el tratamiento de la psoriasis, como el tratamiento tópico, la fototerapia y las aplicaciones sistémicas. No obstante, en general se consideran solamente supresoras y modificadoras de la enfermedad; ninguna de ellas se considera curativa. Asimismo, muchos tratamientos son o bien indeseables desde el punto de vista estético, incómodos para el uso a largo plazo, o se asocian con toxicidad importante.

Existen varios tipos de psoriasis. La psoriasis en placas (*psoriasis vulgaris*) es la forma más frecuente de psoriasis. Afecta del 80 al 90% de las personas con psoriasis. La psoriasis en placas habitualmente se presenta como zonas elevadas de piel inflamada cubiertas con piel escamosa de un color blanco a plateado. Estas zonas se denominan placas. La psoriasis flexural (psoriasis inversa) se presenta como parches lisos de piel inflamada. Ocurre en los pliegues de la piel, particularmente alrededor de los genitales (entre el muslo y la ingle), las axilas, debajo del estómago en caso de sobrepeso (pannus) y debajo de las mamas (pliegue inflamatorio). Se agrava con la fricción y la sudoración, y es vulnerable a las infecciones fúngicas. La psoriasis en gotas se caracteriza por numerosas manchas pequeñas de forma ovalada (con forma de gota). Estas numerosas manchas de psoriasis aparecen en grandes áreas del cuerpo, como el tronco, las extremidades y el cuero cabelludo. La psoriasis en gotas se asocia con la infección estreptocócica de garganta. La psoriasis pustular aparece como protuberancias llenas de pus no infecciosa (pústulas). La piel debajo y alrededor de las pústulas es roja y sensible. La psoriasis pustular puede ser localizada, comúnmente en las manos y los pies (pustulosis palmoplantar), o generalizada con parches extensos que aparecen aleatoriamente en cualquier parte del cuerpo. La psoriasis en las uñas produce una diversidad de cambios en el aspecto de las uñas de las manos y los pies. Estos cambios incluyen decoloración debajo de la lámina ungueal, hendiduras de las uñas, líneas que atraviesan las uñas, engrosamiento de la piel debajo de la uña y desprendimiento (onicólisis) y desmenuzamiento de la uña. La artritis psoriásica implica la inflamación de las articulaciones y el tejido conjuntivo. La artritis psoriásica puede afectar a cualquier articulación, pero es más frecuente en las articulaciones de los dedos de las manos y los pies. Esto puede provocar una inflamación con forma de salchicha en los dedos de las manos y los pies, que se conoce como dactilitis. La artritis psoriásica puede también afectar a las caderas, las rodillas y la columna vertebral (espondilitis). Aproximadamente 10-15% de las personas que padecen psoriasis también padecen artritis psoriásica. La psoriasis eritrodérmica implica una extensa inflamación y exfoliación de la piel en la mayor parte de la superficie corporal. Puede estar acompañada de comezón, inflamación y dolor intenso. Es a menudo el resultado de una exacerbación de psoriasis en placas inestable, particularmente que le sigue a la retirada abrupta del tratamiento sistémico. Esta forma de psoriasis puede ser fatal, ya que la inflamación y exfoliación extremas de todo el cuerpo alteran a capacidad del organismo de regular la temperatura y de que la piel realice sus funciones de barrera.

Con una mayor comprensión de las propiedades biológicas de la psoriasis durante las últimas dos décadas, se han obtenido terapias biológicas que abordan la actividad de los linfocitos T y las citocinas responsables de la naturaleza inflamatoria de esta enfermedad. Actualmente, los fármacos prescritos para la psoriasis incluyen inhibidores de TNF- α inicialmente utilizados para el tratamiento de la artritis reumatoidea (RA), ENBREL® (etanercept), REMICADE® (infliximab) y HUMIRA® (adalimumab), y el inhibidor de células T AMEVIVE® (alefacept) de Biogen aprobado en 2002 y RAPTIVA® (efalizumab) de Genentech/Xoma aprobado en 2003 (Weinberg, J. M., J Drugs Dermatol, 1: 303-310, (2002)). AMEVIVE® (alefacept) es una proteína de fusión a inmunoglobulina compuesta por el primer dominio extracelular de LFA-3 humano condensado a la bisagra, los dominios C(H)2 y C(H)3 de IgG(1) humana. Inhibe la proliferación de células T a través de los linfocitos citolíticos naturales (NK) (Cooper, J. C., Eur J Immunol, 33: 666-675, (2003)). RAPTIVA® también se conoce como anti-CD11a, un anticuerpo monoclonal humanizado que se dirige a la molécula de adhesión de células T, el antígeno asociado con la función de los leucocitos 1 (LFA-1). La prevención de la unión de LFA-1 a su ligando (ICAM-1, molécula de adhesión intercelular 1) inhibe la activación y migración de los linfocitos, lo que resulta en una reducción de la infiltración de linfocitos, limitando de este modo la cascada de eventos que eventualmente conducen a los signos y síntomas de la psoriasis (Cather, J. C., Expert Opin Biol Ther, 3: 361-370, (2003)). Los efectos colaterales potenciales de los inhibidores actuales de TNF- α de la técnica anterior, no obstante, son graves, como por ejemplo el desarrollo de linfoma (Brown, S. L., Arthritis Rheum, 46: 3151-3158, (2002)), el empeoramiento de la insuficiencia cardíaca congestiva, que resulta en una infección grave y septicemia, y exacerbaciones de la esclerosis múltiple y problemas del sistema nervioso central (Weisman, M. H., J Rheumatol Supl, 65: 33-38, (2002); Antoni, C., Clin Exp Rheumatol, 20: S152-157, (2002)). Si bien los efectos colaterales del inhibidor de células T de AMEVIVE®/RAPTIVA® pueden ser más tolerables en el tratamiento de la psoriasis, RAPTIVA® es un agente inmunosupresor. Los agentes inmunosupresores tienen el potencial de aumentar el riesgo de infección, reactivar las infecciones latentes y crónicas o incrementar el riesgo de desarrollar cáncer.

Aunque se han hecho muchos avances para entender las propiedades biológicas de la psoriasis en las últimas dos décadas y se ha puesto a disposición el tratamiento no convencional para la psoriasis anteriormente descrito, gran

parte de los efectos que produce hacen que todavía no pueda ser abordado en forma adecuada. Una encuesta a más de 40.000 pacientes estadounidenses con psoriasis realizada por la National Psoriasis Foundation en 1998 demostró que el 79% de los pacientes jóvenes se sentían frustrados por la ineficacia del tratamiento. De aquellos con enfermedad importante, 32% sentían que su tratamiento no era lo suficientemente agresivo (Mendonca, C. O., Pharmacol Ther, 99: 133-147, (2003); Schon, M. P., J Invest Dermatol, 112: 405-410, (1999)).

Artritis reumatoidea

La artritis reumatoidea (RA) representa otro ejemplo de trastornos inflamatorios problemáticos. Es una enfermedad inflamatoria crónica frecuente caracterizada por la inflamación crónica del revestimiento de la membrana (sinovia) de las articulaciones y/u otros órganos internos. Las células inflamatorias pueden también invadir y dañar el hueso y el cartilago. La articulación implicada puede perder su forma y alineación, lo que resulta en la pérdida del movimiento. Los pacientes con RA experimentan dolor, rigidez, calor, enrojecimiento e inflamación en la articulación y otros síntomas sistémicos como fiebre, fatiga y anemia. Aproximadamente 1% de la población o 2,1 millones en Estados Unidos están actualmente afectados, de los cuales son más mujeres (1,5 millones) que hombres (0,6 millones). La patología de RA no se entiende completamente, aunque la cascada de reacciones inmunológicas incorrectas se ha supuesto como un mecanismo. Lamentablemente, el tratamiento convencional es ineficiente en la RA (Bessis, N., J Gene Med, 4: 581-591, (2002)) (29). La enfermedad no responde completamente a los medicamentos sintomáticos como los corticosteroides y los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) utilizados desde la década de 1950. Además, estos medicamentos conllevan riesgo de efectos adversos graves. Los efectos terapéuticos de los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARD) tales como Metotrexato (MTX) a menudo son inconsistentes y efímeros.

La función de la red de citocinas en la mediación de la inflamación y la destrucción de las articulaciones en la RA se ha investigado ampliamente en los últimos años. Además de TNF- α , la IL-1 cumple una función pivotal en la patogénesis y las manifestaciones clínicas de la RA (54). La capacidad de la IL-1 de promover la inflamación y la erosión articular, y de inhibir los procesos de reparación de los tejidos se ha establecido claramente en sistemas *in vitro* y en modelos animales, y el alivio de los síntomas inflamatorios en pacientes con RA se ha logrado mediante el bloqueo de la IL-1 (Bresnihan, B., Arthritis Rheum, 41: 2196-2204, (1998)). La IL-6 es una citocina multifuncional que regula la respuesta inmunitaria, la hematopoyesis, la respuesta de la fase aguda y la inflamación. La desregulación de la producción de IL-6 está implicada en la patología de varias enfermedades, incluida la RA. Se ha puesto en práctica un planteamiento terapéutico para bloquear la señal de IL-6 mediante el uso de anticuerpo anti-IL-6R humanizado para la RA, entre otras enfermedades (Ito, H., Curr Drug Targets Inflamm Allergy, 2: 125-130, (2003); Ishihara, K Cytokine Growth Factor Rev, 13: 357-368, (2002)). La IL-10 es una citocina antiinflamatoria. Se ha demostrado que la expresión de la IL-10 previene la artritis o alivia la enfermedad en modelos animales (57, 58). Si bien es obvio que las citocinas tales como TNF- α , IL-1, IL-6 e IL-10 tienen roles independientes, actúan juntas en la mediación de ciertos procesos patofisiológicos en la RA. El hallazgo de una clase de moléculas descritas en esta invención, que son capaces de modular estas citocinas distintas, resultará en el progreso terapéutico dramático en el tratamiento de la RA.

Una nueva clase de DMARD (fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad) biológicos para el tratamiento de la RA se ha desarrollado recientemente en la interpretación de la función de las citocinas, TNF- α y IL-1, en el proceso inflamatorio. La FDA ha aprobado varios DMARD, incluidos ENBREL® (etanercept) de Immunex/Amgen Inc. en 1998, REMICADE® (infliximab) de Centocor/Johnson & Johnson, HUMIRA® (adalimumab) de Abbott Laboratories Inc. en 2002 y KINERET® (anakinra) de Amgen en 2001. ENBREL® es una proteína recombinante del receptor de TNF soluble (TNFR). REMICADE® es un anticuerpo monoclonal anti-TNF- α humanizado de ratón (quimérico). HUMIRA® es un anticuerpo monoclonal anti-TNF totalmente humano creado usando tecnología de exhibición de fagos en un anticuerpo con regiones variables de cadenas pesada y ligera derivadas de seres humanos y de regiones constantes de IgG1:k humanas. Estos 3 fármacos a base de proteínas se dirigen y unen a TNF- α para bloquear los efectos de TNF- α . KINERET® es un antagonista del receptor de IL-1 recombinante, que es similar a la IL-1Ra humana natural, excepto por la adición de un solo residuo metionina en su término amino. KINERET® bloquea la actividad biológica de IL-1 inhibiendo competitivamente la unión de IL-1 al receptor de tipo I de IL-1 (IL-1RI) y reduciendo así los efectos pro-inflamatorios de la IL-1.

Esclerosis múltiple

La esclerosis múltiple (MS) es una enfermedad autoinmune diagnosticada en 350.000 a 500.000 personas en los Estados Unidos. Múltiples zonas de inflamación y pérdida de mielina en el cerebro y la médula espinal manifiestan la enfermedad. Los pacientes con MS exhiben grados variables de deterioro neurológico dependiendo de la localización y el grado de pérdida de la mielina. Hay datos que indican que la expresión de quimiocinas (miembros de la familia de IL-8) durante la inflamación autoinmune del SNC es regulada por algunas citocinas pro-inflamatorias, como TNF (Glabinski, A. R., Scand J Immunol, 58: 81-88, (2003)). Las funciones de otras citocinas pro-/anti-inflamatorias como por ejemplo IL-1.β, IL-6 e IL-10 también se confirmaron en modelos animales de EAE (Diab, A., J Neuropathol Exp Neurol, 56: 641-650, (1997); Samoilova, E. B., J Immunol, 161: 6480-6486, (1998); Robertson, J., J Cell Biol, 155: 217-226, (2001)) así como en seres humanos (de Jong, B. A., J Neuroimmunol, 126: 172-179, (2002)). La IL-1β está presente en lesiones de MS. El antagonista del receptor de IL-1 (IL-1Ra) modera la inducción de la encefalomiелitis autoinmune experimental (EAE). Se ha visto un mayor riesgo de MS en individuos con alta IL-1

(relación de 3 frente a la producción de IL-1Ra y alto TNF (frente a la relación de producción de IL-10 (de Jong, B. A., J Neuroimmunol, 126: 172-179, (2002)). Los síntomas frecuentes de la MS incluyen fatiga, debilidad, espasticidad, problemas de equilibrio, problemas de vejiga e intestinos, entumecimiento, pérdida de la visión, temblores y depresión. El tratamiento actual de la MS solamente alivia los síntomas o retrasa el avance de la discapacidad, y varios tratamientos nuevos para la MS, incluido el trasplante de células madre y la terapia génica, son conservadores (Fassas, A., Blood Rev, 17: 233-240, (2003); Furlan, R., Curr Pharm Des, 9: 2002-2008, (2003)). Si bien los anticuerpos anti-TNF han demostrado efectos protectores en encefalomiелitis autoinmune experimental (EAE), agravan la enfermedad en pacientes con MS, lo que sugiere que la inhibición de TNF- α sola no es suficiente (Ghezzi, P., Neuroimmunomodulation, 9: 178-182, (2001)).

10 Trastornos neurodegenerativos

La enfermedad de Alzheimer (AD) y la enfermedad de Parkinson (PK) son los dos trastornos neurodegenerativos más comunes. La AD afecta gravemente la capacidad de una persona de llevar a cabo las actividades cotidianas. Compromete a partes del cerebro que controlan el pensamiento, la memoria y el lenguaje. Se estima que aproximadamente 4 millones de estadounidenses, que por lo general son mayores de 60 años, padecen AD.

15 La PK es un trastorno progresivo del sistema nervioso central que afecta a más de 1,5 millones de personas en los Estados Unidos. Desde el punto de vista clínico, la enfermedad se caracteriza por una reducción de los movimientos espontáneos, dificultad en la marcha, inestabilidad postural, rigidez y temblores. La PK es causada por la degradación de las neuronas pigmentadas en la sustancia negra, lo que produce una disminución de la disponibilidad de la dopamina. Se desconocen las causas de estos trastornos neurodegenerativos y actualmente no existe la cura de la enfermedad.

Por tanto, se necesitan nuevos planteamientos para el tratamiento de las enfermedades antes mencionadas y de otras enfermedades relacionadas con inflamación. Si bien los mecanismos de las enfermedades relacionadas con inflamación siguen sin esclarecerse y a menudo varían unos de otros, se ha demostrado que la disfunción del sistema inmune causada por la desregulación de las citocinas cumple un papel importante en el inicio y el avance de la inflamación (Schon, M. P., J Invest Dermatol, 112: 405-410, (1999); Andreakos, E. T., Cytokine Growth Factor Rev, 13: 299-313, (2002); Najarian, D. J., J Am Acad Dermatol, 48: 805-821, (2003)).

Inflamación asociada a la radioterapia:

30 Las enfermedades inflamatorias asociadas al daño por radiación en el recto y en el colon sigmoide son las complicaciones más frecuentes con la radioterapia para el cáncer de la región pélvica, lo cual incluye cáncer cervicouterino, de útero, próstata, vejiga y testículos. La proctosigmoiditis por radiación es la forma clínicamente aparente más común de daño colónico después de la radiación pélvica, con una incidencia de 5% a 20%. Los pacientes habitualmente exhiben síntomas de tenesmo, hemorragia, diarrea en bajos volúmenes y dolor rectal. Excepcionalmente, pueden experimentar obstrucción de grado bajo o trayectos fistulosos hacia órganos adyacentes.

35 Las citocinas pueden clasificarse en general en 3 tipos: pro-inflamatorias (IL-1 α , β , IL-2, IL-3, IL-6, IL-7, IL-9, IL-12, IL-17, IL-18, IL-23, TNF- α , LT, LIF, Oncostatina e IFN γ 1 α , β , γ); anti-inflamatorias (IL-4, IL-10, IL-11, W-13 y TGF- β); y quimiocinas (IL-8, Gro- α , MIP-1, MCP-1, ENA-78 y RANTES).

40 El factor de necrosis tumoral α (TNF- α) y la interleucina 1 (IL-1) son citocinas proinflamatorias que median las respuestas inflamatorias asociadas con agentes infecciosos y otros tipos de estrés celular. Se cree que la producción excesiva de citocinas tales como IL-1 y TNF- α subyace al progreso de muchas enfermedades inflamatorias como la artritis reumatoidea (RA), la enfermedad de Crohn, la enfermedad inflamatoria de los intestinos, la esclerosis múltiple, el choque endotóxico, la osteoporosis, la enfermedad de Alzheimer, la insuficiencia cardíaca congestiva y la psoriasis, entre otras (Dinarello, C. A. et al., Rev. Infect. Diseases 1984, 6:51; Salituro et al., Curr. Med. Chem. 1999, 6:807-823; Henry et al., Drugs Fut. 1999, 24:1345-1354). Un planteamiento terapéutico aceptado para la intervención de fármacos potenciales en estas afecciones es la reducción de las citocinas proinflamatorias tales como TNF- α (también llamadas TNFa) e interleucina 1 β (IL-1b).

Fosfodiesterasa 4

50 Las fosfodiesterasas específicas de nucleótidos cíclicos (PDE) representan una familia de enzimas que catalizan la hidrólisis de diversos monofosfatos de nucleósidos cíclicos (como cAMP y cGMP). Estos nucleótidos cíclicos actúan como segundos mensajeros dentro de las células, y como mensajeros, transportan impulsos desde los receptores de la superficie celular que tienen unidas varias hormonas y neurotransmisores. Las PDE actúan para regular el nivel de nucleótidos cíclicos dentro de las células y mantener la homeostasis de los nucleótidos cíclicos degradando dichos mononucleótidos cíclicos, lo que resulta en la terminación de su rol de mensajeros.

55 Las enzimas PDE se pueden agrupar en once familias según su especificidad hacia la hidrólisis de cAMP o cGMP, su sensibilidad a la regulación por el calcio, calmodulina o cGMP, y su inhibición selectiva por varios compuestos. Por ejemplo, la PDE 1 es estimulada por Ca²⁺/calmodulina. La PDE 2 es dependiente de cGMP, y se encuentra en el corazón y las glándulas suprarrenales. PDE 3 es dependiente de cGMP, y la inhibición de esta enzima crea actividad inotrópica positiva. La PDE 4 es específica de cAMP, y su inhibición causa la relajación de las vías respiratorias,

actividad anti-inflamatoria y antidepresiva. La PDE 5 parece ser importante para regular el contenido de cGMP en el músculo liso vascular, y por lo tanto los inhibidores de PDE 5 pueden tener actividad cardiovascular. Ya que las PDE poseen propiedades bioquímicas distintas, es probable que estén sujetas a una diversidad de formas distintas de regulación.

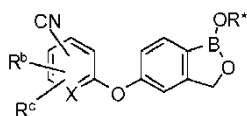
- 5 La PDE4 se distingue por diversas propiedades cinéticas que incluyen baja constante de Michaelis para cAMP y sensibilidad a ciertos fármacos. La familia de la enzima PDE4 consiste en cuatro genes, que producen 4 isoformas de la enzima PDE4 designadas PDE4A, PDE4B, PDE4C y PDE4D [Véase: Wang et al., Expression, Purification, and Characterization of human cAMP-Specific Phosphodiesterase (PDE4) Subtypes A, B, C, and D, Biochem. Biophys. Res. Comm., 234, 320 324 (1997)] Además, se han identificado diversas variantes de empalme de cada isoforma de PDE4.

10 Las isoenzimas de PDE4 se localizan en el citosol de las células y no se asocian con ninguna estructura membranosa conocida. Las isoenzimas de PDE4 inactivan específicamente la cAMP catalizando su hidrólisis a adenosina 5'-monofosfato (AMP). La regulación de la actividad de cAMP es importante en muchos procesos biológicos, incluida la inflamación y la memoria. Los inhibidores de las isoenzimas de PDE4 tales como rolipram, piclamilast, CDP-840 y ariflo son potentes agentes antiinflamatorios y por lo tanto pueden ser útiles en el tratamiento de enfermedades en las que la inflamación es problemática, como asma o artritis. Además, rolipram mejora el desempeño cognitivo de ratas y ratones en paradigmas de aprendizaje.

Los compuestos que pueden inhibir los restos biológicos descritos anteriormente, o tratar las enfermedades que implican a esos restos biológicos, representarían un avance importante en la técnica.

20 Compendio de la invención

En un primer aspecto, la invención da a conocer un compuesto, y sus sales, que tiene una estructura de acuerdo con la fórmula:



o su sal farmacéuticamente aceptable;

25 en la que

R* es H;

X es N o CH;

30 R^b y R^c son miembros independientemente seleccionados entre H, OR⁴, NR⁴R⁵, SR⁴, -S(O)R⁴, -S(O)₂R⁴, -S(O)₂NR⁴R⁵, -C(O)R⁴, -C(O)OR⁴, -C(O)NR⁴R⁵, nitro, halógeno, alquilo sustituido o insustituido, heteroalquilo sustituido o insustituido, cicloalquilo sustituido o insustituido, heterocicloalquilo sustituido o insustituido, arilo sustituido o insustituido y heteroarilo sustituido o insustituido, en donde cada R⁴ y R⁵ son miembros independientemente seleccionados entre H, nitro, halógeno, ciano, alquilo sustituido o insustituido, heteroalquilo sustituido o insustituido, cicloalquilo sustituido o insustituido, heterocicloalquilo sustituido o insustituido, arilo sustituido o insustituido y heteroarilo sustituido o insustituido;

35 con la salvedad que R⁴ y R⁵, junto con los átomos a los que están unidos, se combinan opcionalmente para formar un anillo heterocicloalquilo sustituido o no sustituido de 5 a 7 miembros; y con la salvedad que R^b y R^c no pueden ser ambos H.

La invención da a conocer también formulaciones farmacéuticas, métodos para elaborar y usar los compuestos descritos en este documento.

40 Descripción breve de los dibujos

La FIG. 3 exhibe compuestos ilustrativos de la invención.

La FIG. 6 exhibe compuestos ilustrativos de la invención.

La FIG. 7 exhibe compuestos ilustrativos de la invención.

Descripción detallada de la invención

45 I. Definiciones y abreviaturas

Como se usa en la presente memoria, las formas singulares "un", "una" y "el/la" incluyen referencias plurales a menos que el contexto dicte claramente otra cosa. Por ejemplo, la referencia a "un agente activo" incluye un agente

activo único así como dos o más agentes activos diferentes en asociación. Se tiene que entender que la presente explicación no está limitada a las formas farmacéuticas específicas, vehículos o similares, descritos en la presente memoria y como tales pueden variar.

- 5 Las abreviaturas usadas en la presente memoria presentan en general su significado convencional dentro de las técnicas químicas y biológicas.

Se han usado las siguientes abreviaturas: ac.-acuoso; HATU-hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio; EDCI-hidrocloreuro de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida; m-CPBA-ácido -3-cloroperoxisbenzoico; equiv-equivalente; DIAD-disopropil azodicarboxilato; DMF-N,N-dimetilformamida; DMSO dimetilsulfóxido; AcOH ácido acético; NaCNBH₃ cianoborohidruro de sodio; TA-temperatura ambiente; THF-tetrahidrofurano; Boc₂O-dicarbonato de di-*tert*-butilo; MeOH-metanol; TFA-ácido trifluoroacético; DIPEA-N,N-disopropiletilamina; PrOH-1-propanol; *i*-PrOH-2-propanol; mp-punto de fusión; NMM-N-metilmorfolina; B₂pin₂-bis(pinacolato)diboro; D/N-durante la noche; BzOOH-peróxido de benzoilo; THP-tetrahidropirano; Ac-acetilo; PTSA-ácido *para*-toluenosulfónico; Pyr.-Piridina; Cbz-benciloxicarbonilo; MPM-*p*-metoxibencilo; DHP-dihidropirano; CSA-ácido canforsulfónico; CTAB-bromuro de cetil trimetilamonio; sat.-saturado; Cy-ciclohexilo; Ph-fenilo; Ar-arilo.

- 15 "Compuesto de la invención," como se usa en la presente memoria se refiere a los compuestos discutidos en la presente memoria, sales (por ej., sales farmacéuticamente aceptables), solvatos e hidratos de estos compuestos.

"Inhibir" y "bloquear," se utilizan de manera intercambiable para hacer referencia al bloqueo parcial o total de la expresión de una citocina pro-inflamatoria por un método de la invención, que conduce a una reducción en la cantidad de la citocina en el animal.

- 20 Si los grupos sustituyentes se especifican con sus fórmulas químicas convencionales, escritas de izquierda a derecha, abarcan de igual manera los sustituyentes químicamente idénticos, que resultarían de la escritura de la estructura de derecha a izquierda, p. ej., -CH₂O- tiene como fin también mencionar -OCH₂-.

El término "poli" como se usa en la presente memoria significa al menos 2. Por ejemplo, un ion de metal polivalente es un ion metálico que tiene una valencia de al menos 2.

- 25 "Resto" hace referencia al radical de una molécula que está unida a otro resto.

El símbolo , si se utiliza como un enlace o se muestra perpendicular a un enlace, indica el punto en el que está unido el resto mostrado al resto de la molécula.

- El término "alquilo," por sí mismo o como parte de otro sustituyente, significa, a menos que se indique de otro modo, un radical hidrocarbonado de cadena lineal o ramificada o cíclico o combinación de los mismos, que puede ser completamente saturado, mono o poliinsaturado y puede incluir radicales di- y multivalentes, con el número de átomos de carbono designado (es decir, C₁-C₁₀ significa uno a diez carbonos). En algunas realizaciones, el término "alquilo" significa una cadena lineal o ramificada o combinaciones de los mismos, que puede ser completamente saturado, mono- o poliinsaturado y puede incluir radicales di- y multivalentes. Los ejemplos de radicales hidrocarbonados saturados incluyen, pero no se limitan a, grupos tales como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, t-butilo, isobutilo, sec-butilo, ciclohexilo, (ciclohexil)metilo, ciclopropilmetilo, homólogos e isómeros de, por ejemplo, n-pentilo, n-hexilo, n-heptilo, n-octilo y similares. Un grupo alquilo insaturado es uno que tiene uno o más enlaces dobles o enlaces triples. Ejemplos de grupos alquilo insaturados incluyen, pero no se limitan a, vinilo, 2-propenilo, crotilo, 2-isopentenilo, 2-(butadienilo), 2,4-pentadienilo, 3-(1,4-pentadienilo), etinilo, 1- y 3-propinilo, 3-butinilo y los homólogos superiores e isómeros.

- 40 El término "alquilo insustituido" abarca radicales hidrocarbonados saturados de cadena lineal o ramificada. Los ejemplos de radicales hidrocarbonados saturados incluyen, aunque sin limitarse a ello, grupos tales como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, t-butilo, isobutilo, sec-butilo, n-pentilo.

- El término "alquileo" por sí mismo o como parte de otro sustituyente, significa un radical divalente derivado de un alcano, como se ejemplifica, de manera no limitativa, con -CH₂CH₂CH₂CH₂-, e incluye también aquellos grupos descritos a continuación como "heteroalquileo". Típicamente, un grupo alquilo (o alquileo) tendrá de 1 a 24 átomos de carbono, siendo preferidos los grupos que tienen 10 o menos átomos de carbono en la presente invención. Un "alquilo inferior" o "alquileo inferior" es un grupo alquilo o alquileo de cadena más corta, que tiene en general ocho o menos átomos de carbono.

- Los términos "alcoxi," "alquilamino" y "alquiltio" (o tioalcoxi) se usan en su sentido convencional y se refieren a los grupos alquilo unidos al resto de la molécula vía un átomo de oxígeno, un grupo amino o un átomo de azufre, respectivamente.

El término "heteroalquilo," por sí mismo o en asociación con otro término, significa, a menos que se indique de otro modo, un radical hidrocarbonado de cadena lineal o ramificada o cíclico, estable o combinaciones de los mismos, que consta del número indicado de átomos de carbono y al menos un heteroátomo. En algunas realizaciones, el

término "heteroalquilo," por sí mismo o junto con otro término, significa una cadena lineal o ramificada, estable o combinaciones de las mismas, que consiste en el número indicado de átomos de carbono y al menos un heteroátomo. En una realización ilustrativa, los heteroátomos se pueden seleccionar del grupo que consiste en: B, O, N y S y en la que los átomos de nitrógeno y azufre se pueden oxidar opcionalmente y el heteroátomo de nitrógeno puede ser cuaternizado opcionalmente. El heteroátomo o los heteroátomos B, O, N y S se pueden colocar en cualquier posición interior del grupo heteroalquilo o en la posición en la cual el grupo alquilo está unido al resto de la molécula. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})_2-\text{CH}_3$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{O}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{N}-\text{OCH}_3$ y $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$. Pueden ser consecutivos hasta dos heteroátomos, tal como, por ejemplo, $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{OCH}_3$. De manera similar, el término "heteroalquileo" por sí mismo o como parte de otro sustituyente significa un radical divalente procedente de heteroalquilo, como se ejemplifica, pero no se limita por, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ y $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2-$. Para grupos heteroalquileo, los heteroátomos también pueden ocupar cualquiera o ambos de los extremos de cadena (por ej., alquilenoxi, alquilenodioxo, alquilenamino, alquilenodiamino y similares). Aún más, para grupos de enlace de alquileo y heteroalquileo, no hay implicada una orientación del grupo enlazador por la dirección en que se escribe la fórmula del grupo enlazador. Por ejemplo, la fórmula $-\text{C}(\text{O})_2\text{R}'$ representa tanto $-\text{C}(\text{O})_2\text{R}'$ como $-\text{R}'\text{C}(\text{O})_2-$.

Los términos "cicloalquilo" y "heterocicloalquilo", por sí mismos o junto con otros términos, representan, a menos que se indique de otro modo, versiones cíclicas de "alquilo" y "heteroalquilo", respectivamente. Adicionalmente, para heterocicloalquilo, un heteroátomo puede ocupar la posición en que está unido el heterociclo al resto de la molécula. Ejemplos de cicloalquilo incluyen, pero no se limitan a, ciclopentilo, ciclohexilo, 1-ciclohexenilo, 3-ciclohexenilo, cicloheptilo y similares. Ejemplos de heterocicloalquilo incluyen, pero no se limitan a, 1-(1,2,5,6-tetrahidropiridilo), 1-piperidinilo, 2-piperidinilo, 3-piperidinilo, 4-morfolinilo, 3-morfolinilo, tetrahidrofurano-2-ilo, tetrahidrofurano-3-ilo, tetrahidrotien-2-ilo, tetrahidrotien-3-ilo, 1-piperazinilo, 2-piperazinilo y similares.

Los términos "halo" o "halógeno," por sí mismos o como parte de otro sustituyente, significan, a menos que se indique de otro modo, un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo. Adicionalmente, los términos tales como "haloalquilo," significan que incluyen monohaloalquilo y polihaloalquilo. Por ejemplo, el término "haloalquilo (C_1-C_4)" significa que incluye, pero no se limita a, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 4-clorobutilo, 3-bromopropilo y similares.

El término "arilo" significa, a menos que se indique de otro modo, un sustituyente aromático, poliinsaturado, que puede ser un único anillo o múltiples anillos (preferiblemente de 1 a 3 anillos), que están condensados entre sí o unidos mediante enlaces covalentes. El término "heteroarilo" se refiere a grupos arilo (o anillos) que contienen de uno a cuatro heteroátomos. En una realización ilustrativa, el heteroátomo se selecciona de B, N, O y S, en la que los átomos de nitrógeno y azufre se oxidan opcionalmente y el átomo o los átomos de nitrógeno son cuaternizados opcionalmente. Un grupo heteroarilo puede estar unido al resto de la molécula a través de un heteroátomo. Los ejemplos no limitantes de grupos arilo y heteroarilo incluyen: fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, 4-bifenilo, 1-pirrolilo, 2-pirrolilo, 3-pirrolilo, 3-pirazolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo, pirazinilo, 2-oxazolilo, 4-oxazolilo, 2-fenil-4-oxazolilo, 5-oxazolilo, 3-isoxazolilo, 4-isoxazolilo, 5-isoxazolilo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo, 2-furilo, 3-furilo, 2-tienilo, 3-tienilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-pirimidilo, 4-pirimidilo, 5-benzotiazolilo, purinilo, 2-benzimidazolilo, 5-indolilo, 1-isoquinolilo, 5-isoquinolilo, 2-quinoxalino, 5-quinoxalino, 3-quinolilo, 6-quinolilo, dioxaborolano, dioxaborinano y dioxaborepano. Los sustituyentes para cada uno de los sistemas de anillos arílico y heteroarílico indicados anteriormente se seleccionan del grupo de sustituyentes aceptables descritos más adelante.

En resumen, el término "arilo" cuando se usa junto con otros términos (por ej., ariloxi, ariltioxi, arilalquilo) incluye los radicales en los que un grupo arilo se une a través del resto siguiente al resto de la molécula. Por consiguiente, el término "arilalquilo" tiene como fin incluir los radicales en los que un grupo arilo está unido a un grupo alquilo (p. ej., benci, 1-(3-nitrofenil)etilo y similares). Un sustituyente tal como bencilo o 1-(3-nitrofenil)etilo puede también representarse mediante 'alquilo sustituido' en donde el radical etilo está sustituido con un resto 3-nitrofenilo. El término "ariloxi" tiene como fin incluir aquellos radicales en los que un grupo arilo está unido a un átomo de oxígeno. El término "aioxalquilo" tiene como fin incluir aquellos radicales en los que un grupo arilo está unido a un átomo de oxígeno que entonces se une a un grupo alquilo (p. ej., fenoximetilo, 3-(1-naftiloxi)propilo, y similares).

En resumen, el término "heteroarilo" cuando se usa junto con otros términos (por ej., heteroariloxi, heteroariltioxi, heteroarilalquilo) incluye los radicales en los que un grupo heteroarilo se une a través del resto siguiente al resto de la molécula. Así, el término "heteroarilalquilo" quiere decir que incluye los radicales en los que un grupo heteroarilo está unido a un grupo alquilo (por ej., piridilmetilo y similares). El término "heteroariloxi" quiere decir que incluye los radicales en los que un grupo heteroarilo está unido a un átomo de oxígeno. El término "heteroariloxialquilo" quiere decir que incluye los radicales en los que un grupo arilo está unido a un átomo de oxígeno que se une después a un grupo alquilo. (por ej., 2-piridiloximetilo y similares).

Cada uno de los términos anteriores (por ej., "alquilo," "heteroalquilo," "arilo" y "heteroarilo") significa que incluyen formas tanto sustituidas como no sustituidas del radical indicado. Los sustituyentes preferidos para cada tipo de radical se proporcionan a continuación.

Los sustituyentes para los radicales alquilo y heteroalquilo (incluyendo los grupos referidos con frecuencia como alquileo, alqueno, heteroalquileo, heteroalqueno, alquino, cicloalquilo, heterocicloalquilo, cicloalqueno y

heterocicloalqueno) se refieren genéricamente como "sustituyentes de grupo alquilo" y pueden ser uno o más de una variedad de grupos seleccionados de, pero no limitándose a: -R', -OR', =O, =NR', =N-OR', -NR'R'', -SR', -halógeno, -SiR'R''R''', -OC(O)R', -C(O)R', -CO₂R', -CONR'R'', -OC(O)NR'R'', -NR'C(O)R', -NR'-C(O)NR'R'', -NR'C(O)₂R', -NR''''-C(NR'R''R''')=NR''', -NR''''-C(NR'R'')=NR'', -S(O)R', -S(O)₂R', -S(O)₂NR'R'', -NR'SO₂R', -CN, -NO₂, -N₃, -CH(Ph)₂, fluoroalcoxi (C₁-C₄) y fluoroalquilo (C₁-C₄), en un número que oscila de cero a (2m'+1), donde m' es el número total de átomos de carbonos en dicho radical. R', R'', R''', R'''' y R''''' cada uno preferiblemente independientemente se refiere a hidrógeno, heteroalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, por ej., arilo sustituido con 1-3 halógenos, grupos alquilo, alcoxi o tioalcoxi sustituidos o no sustituidos o grupos arilalquilo. Cuando un compuesto de la invención incluye más de un grupo R, por ejemplo, cada uno de los grupos R se selecciona independientemente como son cada uno de los grupos R', R'', R''', R'''' y R''''' cuando está presente más de uno de estos grupos. Cuando R' y R'' están unidos al mismo átomo de nitrógeno, se pueden combinar con el átomo de nitrógeno para formar un anillo de 5, 6 o 7 miembros. Por ejemplo, -NR'R'' quiere decir que incluye, pero no se limita a, 1-pirrolidinilo y 4-morfolinilo. A partir de la discusión anterior de los sustituyentes, un experto en la materia entenderá que el término "alquilo" quiere decir que incluye grupos incluyendo átomos de carbono unidos a grupos distintos de grupos hidrógeno, tales como haloalquilo (por ej., -CF₃ y -CH₂CF₃) y acilo (por ej., -C(O)CH₃, -C(O)CF₃, -C(O)CH₂OCH₃ y similares).

Similar a los sustituyentes descritos para el radical alquilo, los sustituyentes para los grupos arilo y heteroarilo se refieren genéricamente como "sustituyentes de grupo arilo". Los sustituyentes se seleccionan de, por ejemplo: -R', -OR', =O, =NR', =N-OR', -NR'R'', -SR', -halógeno, -SiR'R''R''', -OC(O)R', -C(O)R', -CO₂R', -CONR'R'', -OC(O)NR'R'', -NR'C(O)R', -NR'-C(O)NR'R'', -NR'C(O)₂R', -NR''''-C(NR'R''R''')=NR''', -NR''''-C(NR'R'')=NR'', -S(O)R', -S(O)₂R', -S(O)₂NR'R'', -NR'SO₂R', -CN, -NO₂, -N₃, -CH(Ph)₂, fluoroalcoxi (C₁-C₄) y fluoroalquilo (C₁-C₄), en un número que oscila de cero al número total de valencias abiertas en el sistema de anillo aromático y donde R', R'', R''', R'''' y R''''' se seleccionan preferiblemente independientemente de hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido y heteroarilo sustituido o no sustituido. Cuando un compuesto de la invención incluye más de un grupo R, por ejemplo, cada uno de los grupos R se selecciona independientemente como son cada uno de los grupos R', R'', R''', R'''' y R''''' cuando está presente más de uno de estos grupos.

Dos de los sustituyentes en átomos adyacentes del anillo arílico o heteroarílico pueden reemplazarse opcionalmente con un sustituyente de la fórmula -T-C(O)-(CRR')q-U-, en la que T y U son independientemente -NR-, -O-, -CRR'- o un enlace sencillo y q es un número entero de 0 a 3. Alternativamente, dos de los sustituyentes en átomos adyacentes del anillo arílico o heteroarílico pueden reemplazarse opcionalmente con un sustituyente de la fórmula -A-(CH₂)r-B-, en la que A y B son independientemente -CRR'-, -O-, -NR-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -S(O)₂NR'- o un enlace sencillo y r es un número entero de 1 a 4. Uno de los enlaces sencillos del nuevo anillo así formado puede reemplazarse opcionalmente con un doble enlace. Alternativamente, dos de los sustituyentes en átomos adyacentes del anillo arílico o heteroarílico pueden reemplazarse opcionalmente con un sustituyente de la fórmula -(CRR')s-X-(CR''R''')d-, en la que s y d son independientemente números enteros de 0 a 3 y X es -O-, -NR-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂- o -S(O)₂NR'-. Los sustituyentes R, R', R'' y R''' preferiblemente se seleccionan independientemente entre hidrógeno o alquilo (C₁-C₆) sustituido o insustituido.

"Anillo" como se usa en la presente memoria, significa un cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o insustituido, arilo sustituido o insustituido o heteroarilo sustituido o insustituido. Un anillo incluye restos de anillo condensado. El número de átomos en un anillo se define típicamente por el número de miembros en el anillo. Por ejemplo, un "anillo de 5 a 7 miembros" significa que hay 5 a 7 átomos en la disposición circunferencial. A menos que se especifique de otro modo, el anillo incluye opcionalmente un heteroátomo. Así, el término "anillo de 5 a 7 miembros" incluye, por ejemplo fenilo, piridinilo y piperidinilo. El término "anillo de heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros", por otra parte, incluiría piridinilo y piperidinilo, pero no fenilo. El término "anillo" incluye además un sistema de anillos que comprende más de un "anillo", en el que cada "anillo" se define independientemente como anteriormente.

Como se usa en la presente memoria, el término "heteroátomo" incluye átomos distintos de carbono (C) e hidrógeno (H). Los ejemplos incluyen oxígeno (O), nitrógeno (N), azufre (S), silicio (Si), germanio (Ge), aluminio (Al) y boro (B).

El símbolo "R" es una abreviatura general que representa un grupo sustituyente que se selecciona de los grupos alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido y heterocicloalquilo sustituido o no sustituido.

Por cantidad "eficaz" de un fármaco, formulación o permeado se quiere decir una cantidad suficiente de un agente activo para proporcionar el efecto local o sistémico deseado. Una cantidad "eficaz desde el punto de vista tópico", "eficaz desde el punto de vista cosmético", "farmacéuticamente eficaz" o "terapéuticamente eficaz" se refiere a la cantidad de fármaco necesaria para producir el resultado terapéutico deseado.

"Eficaz desde el punto de vista tópico" hace referencia a un material que, cuando se aplica a la piel, las uñas, el pelo, las patas o las pezuñas produce un resultado farmacológico deseado o bien local, en el sitio de aplicación, o sistémico como consecuencia del pasaje transdérmico de un ingrediente activo en el material.

"Eficaz desde el punto de vista cosmético" hace referencia a un material que, cuando se aplica a la piel, las uñas, el pelo, las patas o las pezuñas, produce un resultado cosmético deseado local, en el lugar de la aplicación de un ingrediente activo en el material.

Los términos "sales farmacéuticamente aceptables" o "su sal" quieren decir que incluyen sales de los compuestos de la invención que se preparan con ácidos o bases relativamente no tóxicos, dependiendo de los sustituyentes particulares encontrados en los compuestos descritos en la presente memoria. Cuando los compuestos de la presente invención contienen funcionalidades relativamente ácidas, se pueden obtener sales de adición de bases poniendo en contacto la forma neutra de dichos compuestos con una cantidad suficiente de la base deseada, neta o en un disolvente inerte adecuado. Los ejemplos de sales de adición de base farmacéuticamente aceptables incluyen sal de sodio, potasio, calcio, amonio, amino orgánico o magnesio, o una sal similar. Cuando los compuestos de la presente invención contienen funcionalidades relativamente básicas, se pueden obtener sales de adición de ácido poniendo en contacto la forma neutra de dichos compuestos con una cantidad suficiente del ácido deseado, neto o en un disolvente inerte adecuado. Los ejemplos de sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables incluyen los procedentes de ácidos inorgánicos como ácidos clorhídrico, bromhídrico, nítrico, carbónico, monohidrogenocarbónico, fosfórico, monohidrogenofosfórico, dihidrogenofosfórico, sulfúrico, monohidrogenosulfúrico, yodhídrico o fosforoso y similares, así como las sales procedentes de ácidos orgánicos relativamente no tóxicos como acético, propiónico, isobutírico, maleico, malónico, benzoico, succínico, subérico, fumárico, láctico, mandélico, ftálico, bencenosulfónico, p-tolilsulfónico, cítrico, tartárico, metanosulfónico y similares. También se incluyen sales de aminoácidos tales como arginato y similares y sales de ácidos orgánicos como ácidos glucurónico o galacturónico y similares (véase, por ejemplo, Berge et al., "Pharmaceutical Salts", Journal of Pharmaceutical Science 66: 1-19 (1.977)). Algunos compuestos específicos de la presente invención contienen funcionalidades tanto básicas como ácidas que permiten que los compuestos se conviertan en sales de adición de base o ácido.

Las formas neutras de los compuestos se regeneran preferiblemente poniendo en contacto la sal con una base o ácido y aislando los compuestos precursores de la manera convencional. La forma precursora del compuesto difiere de las diversas formas de sal en ciertas propiedades físicas, tales como solubilidad en disolventes polares.

Ciertos compuestos de la presente invención pueden existir en formas no solvatadas así como formas solvatadas, incluyendo formas hidratadas. En general, las formas solvatadas equivalen a formas no solvatadas y están incluidas dentro del alcance de la presente invención. Algunos compuestos de la presente invención pueden existir en múltiples formas cristalinas o amorfas. En general, todas las formas físicas son equivalentes para los usos contemplados por la presente invención y tienen como fin estar dentro del alcance de la presente invención.

Algunos compuestos de la presente invención poseen átomos de carbono asimétricos (centros ópticos) o dobles enlaces; los racematos, diastereómeros, isómeros geométricos e isómeros individuales están incluidos dentro del alcance de la presente invención. Las representaciones gráficas de compuestos racémicos, ambiescalémicos y escalémicos o enantiómeramente puros usados en la presente memoria se toman de Maehr, J. Chem. Ed. 1.985, 62: 114-120. Las cuñas sólidas y discontinuas se usan para indicar la configuración absoluta de un estereocentro a menos que se indique de otro modo. Cuando los compuestos descritos en la presente memoria contienen dobles enlaces olefínicos u otros centros de asimetría geométrica y, a menos que se especifique de otro modo, se desea que los compuestos incluyan isómeros geométricos tanto E como Z. Asimismo, también se incluyen formas tautómeras.

Los compuestos de la invención pueden existir en formas geométricas o estereoisómeras particulares. La invención considera todos esos compuestos, incluyendo isómeros *cis* y *trans*, (-)- y (+)-enantiómeros, enantiómeros (R) y (S), diastereómeros, (D)-isómeros, (L)-isómeros, las mezclas racémicas de los mismos y otras mezclas de los mismos, tales como mezclas enantiómeramente o diastereómeramente enriquecidas, como se encuentran dentro del alcance de la invención. Pueden estar presentes átomos de carbono asimétricos adicionales en un sustituyente tal como un grupo alquilo. Todos esos isómeros, así como mezclas de los mismos, se destinan a estar incluidos en esta invención.

Se pueden preparar isómeros (R) y (S) ópticamente activos e isómeros *d* y *l* usando sintones quirales o reactivos quirales o resolver usando técnicas convencionales. Si se desea, por ejemplo, un enantiómero particular de un compuesto de la presente invención, se puede preparar por síntesis asimétrica o por derivación con un agente auxiliar quiral, en el caso de que se separe la mezcla diastereómera resultante y el grupo auxiliar escindido para proporcionar los enantiómeros deseados puros. Alternativamente, en el caso de que la molécula contenga un grupo funcional básico, tal como un grupo amino o un grupo funcional ácido, tal como un grupo carboxilo, se pueden formar sales diastereómeras con un ácido o una base ópticamente activos, apropiados, seguido por resolución de los diastereómeros así formados por cristalización fraccionada o medios cromatográficos conocidos en la técnica y posterior recuperación de los enantiómeros puros. Además, la separación de enantiómeros y diastereómeros se realiza con frecuencia usando cromatografía empleando fases estacionarias, quirales opcionalmente junto con derivatización química (por ej., formación de carbamatos a partir de aminas).

Los compuestos de la presente invención también pueden contener proporciones no naturales de isótopos atómicos en uno o más de los átomos que constituyen dichos compuestos. Por ejemplo, los compuestos pueden ser

radiomarcados con isótopos radiactivos, tales como por ejemplo tritio (^3H), yodo-125 (^{125}I) o carbono-14 (^{14}C). Todas las variaciones isotópicas de los compuestos de la presente invención, radiactivos o no, se destinan a incluirse dentro del alcance de la presente invención.

El término "portador farmacéuticamente aceptable" o "vehículo farmacéuticamente aceptable" se refiere a cualquier formulación o medio portador que proporcione el suministro apropiado de una cantidad eficaz de un agente activo como se define en la presente memoria, no interfiera con la eficacia de la actividad biológica del agente activo y que sea suficientemente no tóxico para el huésped o paciente. Los portadores representativos incluyen: agua, aceites, tanto vegetales como minerales, bases de cremas, bases de lociones, bases de pomadas y similares. Estas bases incluyen agentes de suspensión, espesantes, potenciadores de la penetración y similares. Su formulación es conocida para los de la técnica de los productos cosméticos y farmacéuticos tópicos. Se puede encontrar información adicional acerca de los portadores en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21ª Ed., Lippincott, Williams & Wilkins (2.005).

El término "portador farmacéuticamente aceptable" o "vehículo farmacéuticamente aceptable" se refiere a cualquier formulación o medio portador que proporcione el suministro apropiado de una cantidad eficaz de un agente activo como se define en la presente memoria, no interfiera con la eficacia de la actividad biológica del agente activo y que sea suficientemente no tóxico para el huésped o paciente. Los portadores representativos incluyen: agua, aceites, tanto vegetales como minerales, bases de cremas, bases de lociones, bases de pomadas y similares. Estas bases incluyen agentes de suspensión, espesantes, potenciadores de la penetración y similares. Su formulación es conocida para los de la técnica de los productos cosméticos y farmacéuticos tópicos. Se puede encontrar información adicional acerca de los portadores en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21ª Ed., Lippincott, Williams & Wilkins (2.005).

"Vehículo farmacéuticamente aceptable" y términos equivalentes hacen referencia a vehículos farmacéuticamente aceptables, como se describió anteriormente, adecuados para aplicación tópica. Un vehículo líquido o en crema inactivo capaz de suspender o disolver el agente(s) activo, y que tiene las propiedades de no ser tóxico ni inflamatorio cuando se aplica a la piel, las uñas, el pelo, las patas o las pezuñas es un ejemplo de un vehículo tópico farmacéuticamente aceptable. Este término tiene como fin específicamente abarcar también materiales vehículo para uso en productos cosméticos tópicos.

La expresión "aditivo farmacéuticamente aceptable" se refiere a conservantes, antioxidantes, fragancias, emulsionantes, tintes y excipientes conocidos o utilizados en el campo de la formulación de fármacos y que no interfieren en forma incorrecta con la eficacia de la actividad biológica del agente activo, y que es lo suficientemente no tóxico para el hospedante o el paciente. Los aditivos para formulaciones tópicos se conocen en la técnica, y se pueden añadir a la composición tópica, siempre y cuando sean farmacéuticamente aceptables y no perjudiciales para las células epiteliales o su función. Asimismo, no deben causar deterioro en la estabilidad de la composición. Por ejemplo, las cargas inertes, anti-irritantes, agentes de pegajosidad, excipientes, fragancias, opacificadores, antioxidantes, gelificantes, estabilizadores, tensioactivos, emolientes, colorantes, conservantes, agentes tampón, otros mejoradores de la permeación y otros componentes convencionales de las formulaciones para administración tópica o transdérmica conocidos en la técnica.

El término "mejora" y las expresiones "mejora de la penetración" o "mejora de la permeación" se refieren a un incremento en la permeabilidad de la piel, las uñas, el pelo, las patas o las pezuñas a un fármaco, como para aumentar la tasa a la cual penetra el fármaco a través de la piel, las uñas, el pelo, las patas o las pezuñas. La mejora de la permeación a través del uso de dichos mejoradores se puede observar, por ejemplo, midiendo la tasa de difusión del fármaco a través de la piel, las uñas, el pelo, las patas o las pezuñas del animal, utilizando un aparato de células de difusión. Una célula de difusión se describe en Merritt et al. Diffusion Apparatus for Skin Penetration, J of Controlled Release, 1 (1984) pág. 161-162. La expresión "mejorador de la permeación" o "mejorador de la penetración" se refiere a un agente o a una mezcla de agentes que, solos o combinados actúan para aumentar la permeabilidad de la piel, las uñas, el pelo o las pezuñas a un fármaco.

El término "excipientes" se conoce convencionalmente que se refiere a vehículos y/o diluyentes utilizados en la formulación de composiciones de fármacos eficaces para el uso deseado.

Las expresiones "cantidad eficaz" o "cantidad terapéuticamente eficaz" de un fármaco o agente farmacológicamente activo hace referencia a una cantidad no tóxica pero suficiente del fármaco o el agente para producir el efecto deseado. En las formas de administración oral de la presente descripción, una "cantidad eficaz" de un activo de la combinación es la cantidad de ese activo eficaz para producir el efecto deseado cuando se usa en combinación con el otro activo de la combinación. La cantidad que es "eficaz" varía de un sujeto a otro, dependiendo de la edad y el estado general del individuo, el agente o los agentes activos particulares, y la cantidad "eficaz" adecuada en cualquier caso individual puede determinarla el experto en la técnica utilizando experimentación de rutina.

Las frases "ingrediente activo", "agente terapéutico", "activo", o "agente activo" significan una entidad química que puede ser eficaz para tratar un trastorno, enfermedad o afección diana.

La frase "farmacéuticamente aceptable" significa restos o compuestos que son, dentro del alcance del criterio

médico, adecuados para uso en seres humanos sin causar efectos biológicos indeseables tales como toxicidad indebida, irritación, respuesta alérgica y similares, por ejemplo.

La frase "forma farmacéutica oral" significa cualquier composición farmacéutica administrada a un sujeto mediante la cavidad bucal, en donde uno o más agentes antiplaquetarios y uno o más inhibidores de ácidos se administran combinados en forma concomitante, opcionalmente con uno o más fármacos adicionales. Las formas farmacéuticas orales ilustrativas incluyen comprimidos, cápsulas, películas, polvos, sachets, gránulos, disoluciones, sólidos, suspensiones o como más de una unidad distinta (p. ej., gránulos, comprimidos y/o cápsulas que contienen distintos activo) envasada para administración conjunta, y otras formulaciones conocidas en la técnica. Una forma farmacéutica oral puede consistir en una, dos, tres, cuatro, cinco o seis unidades. Cuando la forma farmacéutica oral tiene múltiples unidades, todas las unidades están contenidas dentro de un mismo envase, (p. ej., un frasco u otra forma de embalaje tal como un blíster). Cuando la forma farmacéutica oral es una sola unidad, puede o no estar en un solo envase. En una realización preferida, la forma farmacéutica oral consiste en una, dos o tres unidades. En una realización particularmente preferida, la forma farmacéutica oral consiste en una unidad.

La expresión "unidad", como se usa en la presente memoria, se refiere al número de objetos discretos que se tiene que administrar que comprenden la forma farmacéutica. En algunas realizaciones, la forma farmacéutica incluye un compuesto de la invención en una cápsula. Esto es una sola unidad. En algunas realizaciones, la forma farmacéutica incluye un compuesto de la invención como parte de una dosis terapéuticamente eficaz de una crema o pomada. Esto es también una sola unidad. En algunas realizaciones, la forma farmacéutica incluye un compuesto de la invención y otro principio activo contenido dentro de una cápsula o como parte de una dosis terapéuticamente eficaz de una crema o pomada, o loción. Esto es una sola unidad, incluya o no el interior de la cápsula múltiples gránulos discretos del principio o los principios activos. En algunas realizaciones, la forma farmacéutica incluye un compuesto de la invención en una cápsula, y el principio activo en una segunda cápsula. Esta es una forma farmacéutica de dos unidades, tal como dos cápsulas o comprimidos, y como tales las unidades están contenidas en un solo envase. Así, el término 'unidad' se refiere al objeto que se administra al animal, no a los componentes interiores del objeto.

El término "sustratos" significa materiales particulados farmacéuticamente aceptables tales como microesferas, partículas, gránulos, sedimentos y similares, en una forma farmacéutica oral.

El término "sustancialmente libre", tal como se emplea en la presente memoria, se refiere a una composición que no contiene nada de la sustancia o menos de una cantidad terapéuticamente eficaz de la sustancia para cualquier propósito conocido para el que está destinada la composición.

La expresión "administración tópica" hace referencia a la aplicación de un agente farmacéutico a la superficie externa de la piel, las uñas, el pelo, las patas o las pezuñas, de modo tal que el agente atraviese la superficie externa de la piel, las uñas, el pelo, las patas o las pezuñas e ingrese en los tejidos subyacentes. La administración tópica incluye la aplicación de la composición a la piel, las uñas, el pelo, las patas o las pezuñas intactas, o a una herida rota o abierta de piel, uña, pelo, pata o pezuña. La administración tópica de un agente farmacéutico puede producir una distribución limitada del agente a la piel y los tejidos circundantes, o, cuando el agente es eliminado del área de tratamiento por el torrente circulatorio, puede resultar en la distribución sistémica del agente.

La expresión "administración transdérmica" se refiere a la difusión de un agente a través de la barrera de la piel, la uña, el pelo, la pata o la pezuña que resulta de la administración tópica y otra aplicación de una composición. La capa córnea actúa como una barrera y muy pocos agentes farmacéuticos son capaces de penetrar en la piel intacta. En cambio, la epidermis y la dermis son permeables a muchos solutos, y la absorción de fármacos ocurre por lo tanto más fácilmente a través de la piel, las uñas, el pelo, las patas o las pezuñas erosionados o pelados de la capa córnea para exponer la epidermis. La administración transdérmica incluye inyección u otras formas de administración a través de cualquier parte de la piel, las uñas, el pelo, las patas o las pezuñas, o la membrana mucosa, y la absorción o permeación a través de la parte restante. La absorción a través de la piel, las uñas, el pelo, las patas o las pezuñas intactos se puede potenciar disponiendo el agente activo en un vehículo farmacéuticamente aceptable apropiado antes de la aplicación a la piel, las uñas, el pelo, las patas o las pezuñas. La administración tópica pasiva puede consistir en aplicar el agente activo directamente al sitio de tratamiento en combinación con emolientes o mejoradores de la penetración. Tal como se emplea en esta memoria, administración transdérmica tiene como fin incluir la administración por permeación a través del sistema tegumentario, por ejemplo, la piel, las uñas, el pelo, las patas o las pezuñas.

El término "sustratos" significa materiales particulados farmacéuticamente aceptables tales como microesferas, partículas, gránulos, sedimentos y similares, en una forma farmacéutica oral.

La expresión, "sustancialmente libre", tal como se emplea en la presente memoria, se refiere a una composición que no contiene nada de la sustancia o menos de una cantidad terapéuticamente eficaz de la sustancia para cualquier propósito conocido para el que está destinada la composición.

La expresión "infección microbiana" se refiere a cualquier infección de un tejido hospedante por un agente infeccioso como por ejemplo, aunque sin limitarse a ello, virus, bacterias, micobacterias, hongos y parásitos (véase, p. ej.

Harrison's Principles of Internal Medicine, pág. 93-98 (Wilson et al., eds., 12a ed. 1991); Williams et al., J. of Medicinal Chem. 42:1481-1485 (1999)).

"Medio biológico", como se usa en la presente memoria se refiere a medios biológicos tanto *in vitro* como *in vivo*. "Medios biológicos" *in vitro* ejemplares incluyen, pero no se limitan a, cultivo celular, cultivo de tejidos, homogeneizados, plasma y sangre. Las aplicaciones *in vivo* se realizan en general en mamíferos, preferiblemente seres humanos.

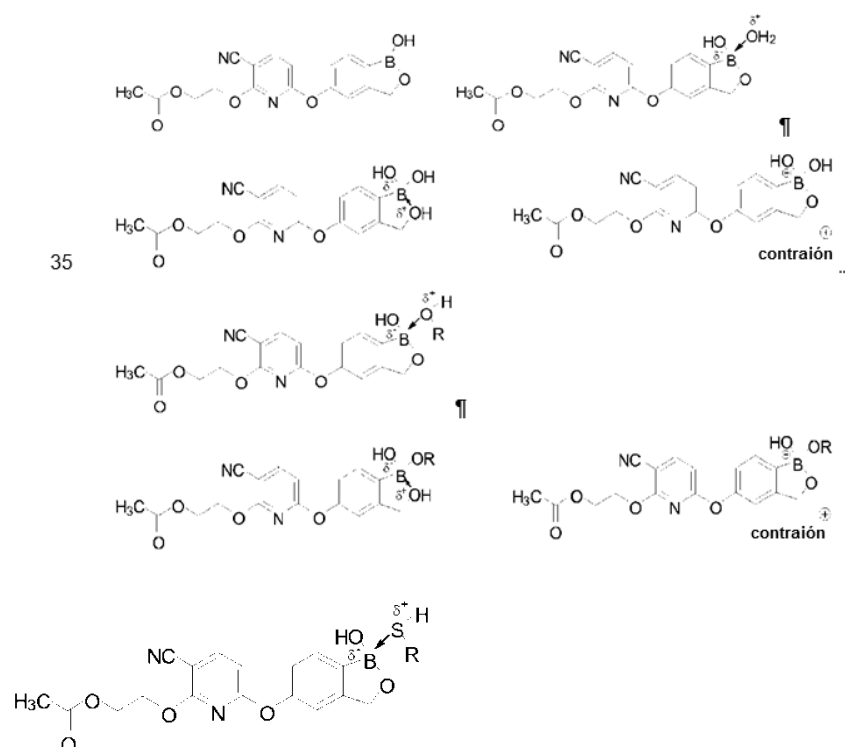
Una "unidad de uña humana", tal como se define en la presente memoria, puede ser una placa ungueal, el lecho de la uña, el pliegue proximal de la uña, el pliegue lateral de la uña y sus combinaciones.

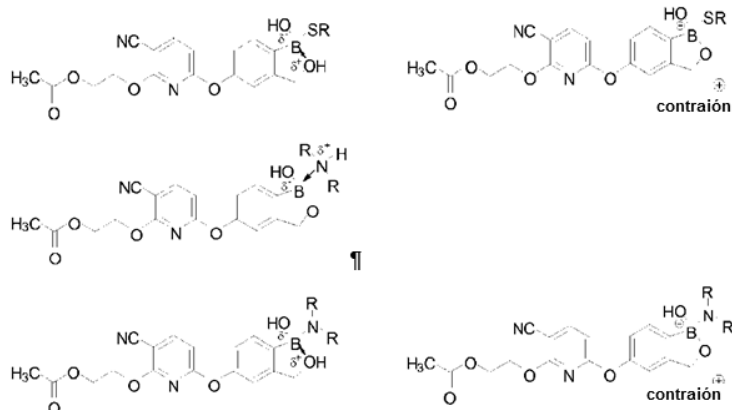
El término "grupo saliente" significa un grupo funcional o átomo que puede desplazarse por otro grupo funcional o átomo en una reacción de sustitución, tal como una reacción de sustitución nucleófila. Como ejemplo, los grupos salientes representativos incluyen grupos triflato, cloro, bromo y yodo; grupos éster sulfónico, tales como mesilato, tosilato, brosilato, nosilato y similares y grupos aciloxi, tales como acetoxi, trifluoroacetoxi y similares.

La expresión "grupo protector amino" significa un grupo protector adecuado para prevenir reacciones indeseadas en un nitrógeno amino. Los grupos protectores amino representativos incluyen, aunque sin limitarse a ello, formilo; grupos acilo, por ejemplo grupos alcanoilo, tales como acetilo, tricloroacetilo o trifluoroacetilo; grupos alcóxicarbonilo, tales como terc-butoxicarbonilo (Boc); grupos arilmetoxycarbonilo, tales como benciloxycarbonilo (Cbz) y 9-fluorenilmetoxycarbonilo (Fmoc); grupos arilmetilo, tales como bencilo (Bn), tritilo (Tr) y 1,1-di-(4'-metoxifenil)metilo; grupos sililo, tales como trimetilsililo (TMS) y terc-butildimetilsililo (TBS); y semejantes.

La expresión "grupo protector hidroxilo" significa un grupo protector adecuado para prevenir reacciones indeseadas en un grupo hidroxilo. Los grupos protectores hidroxilo representativos incluyen, aunque sin limitarse a ello, grupos alquilo, tales como metilo, etilo y terc-butilo; grupos acilo, por ejemplo grupos alcanoilo, tales como acetilo; grupos arilmetilo, tales como bencilo (Bn), p-metoxibencilo (PMB), 9-fluorenilmetilo (Fm) y difenilmetilo (benzhidrido, DPM); grupos sililo, tales como trimetilsililo (TMS) y terc-butildimetilsililo (TBS); y semejantes.

El boro puede formar enlaces dativos (o enlaces de coordinación) con oxígeno, azufre o nitrógeno en algunas circunstancias en esta invención. Los enlaces dativos son usualmente más débiles que los enlaces covalentes. En situaciones en las que un átomo de boro está covalentemente unido a por lo menos un oxígeno, azufre o nitrógeno, y está a la vez unido en forma dativa a un oxígeno, azufre o nitrógeno, respectivamente, el enlace dativo y el enlace covalente entre el boro y los dos heteroátomos idénticos puede interconvertirse o estar en la forma de un híbrido de resonancia. Existe una posible incertidumbre que rodea a la naturaleza exacta de la participación de los electrones en estas situaciones. Las estructuras previstas no tienen como fin incluir todos los escenarios posibles entre el boro y el átomo al que está unido. Los ejemplos no limitativos de estos enlaces son los siguientes:

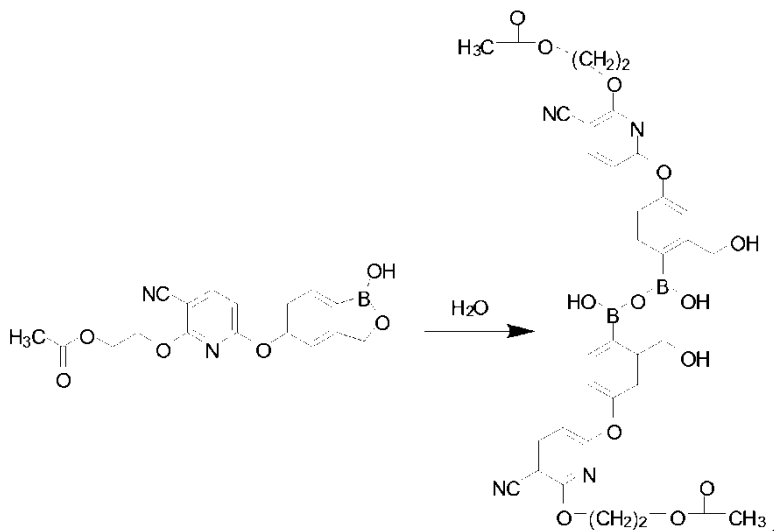




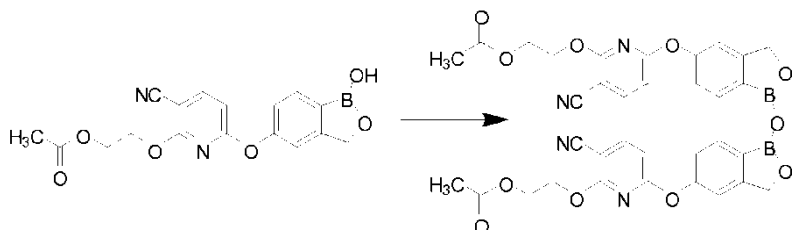
"Contraión de sal", como se usa en la presente memoria, se refiere a iones cargados de manera positiva que se asocian a un compuesto de la invención cuando el boro está cargado completamente negativamente o parcialmente negativamente. Los ejemplos de contraiones de sal incluyen H^+ , H_3O^+ , amonio, potasio, calcio, magnesio y sodio.

- 5 Los compuestos que comprenden un boro unido a un carbono y tres heteroátomos (tal como los tres oxígenos descritos en esta sección) pueden opcionalmente contener un boro negativamente cargado o un boro negativamente cargado parcialmente, debido a la naturaleza del enlace dativo entre el boro y uno de los oxígenos. Debido a la carga negativa, un contraión cargado positivamente puede asociarse a este compuesto, formando así una sal. Los ejemplos de contraiones positivamente cargados incluyen H^+ , H_3O^+ , calcio, sodio, amonio, potasio. Las sales de
- 10 estos compuestos están contenidas de manera implícita en las descripciones de estos compuestos.

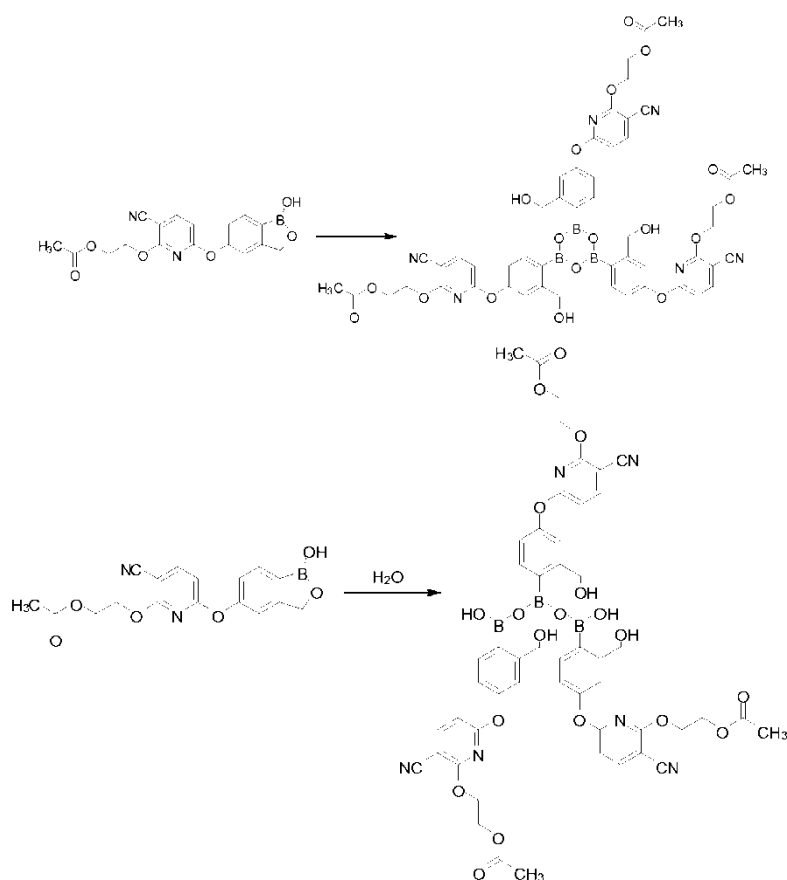
La presente invención también incluye compuestos que son especies poli- o multivalentes, incluyendo, por ejemplo, especies tales como dímeros, trímeros, tetrámeros y homólogos superiores de los compuestos de uso en la invención o análogos reactivos de los mismos. Por ejemplo, los dímeros de oxaboroles pueden formarse bajo las siguientes condiciones:



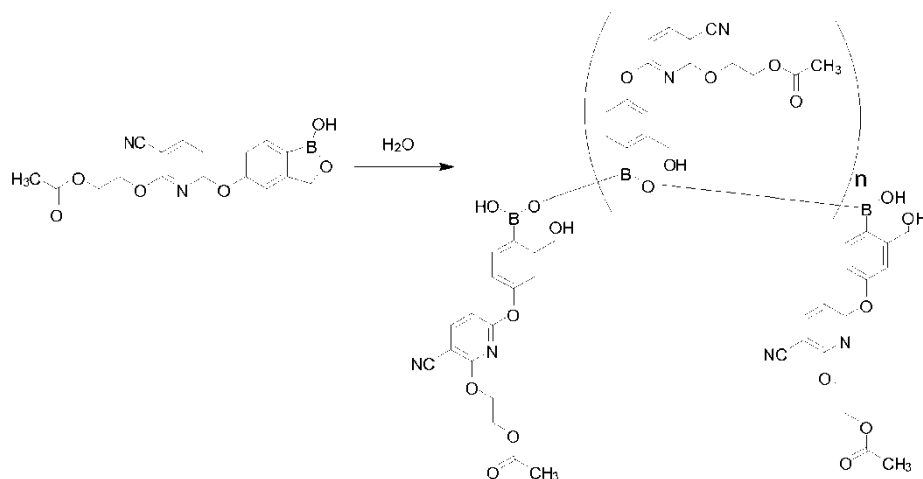
- 15 La presente invención también abarca compuestos que son anhídridos de los ésteres borónicos cíclicos que se sintetizan sometiendo estos compuestos a condiciones de deshidratación. Los ejemplos de estos anhídridos se exponen a continuación:



También se producen los trímeros de los compuestos de la invención. Por ejemplo, los trímeros de ésteres borónicos acíclicos se pueden formar de la siguiente manera:



5 Los polímeros de los compuestos de la invención también se producen a través de la eliminación de ciertos grupos protectores en ácido fuerte. Por ejemplo, los trímeros de ésteres borónicos acíclicos se pueden formar de la siguiente manera:



10 La presente invención también incluye compuestos que son especies poli- o multivalentes, incluyendo, por ejemplo, especies tales como dímeros, trímeros, tetrámeros y homólogos superiores de los compuestos de uso en la invención o análogos reactivos de los mismos. Las especies poli y multivalentes se pueden ensamblar de una sola especie o de más de una especie de la invención. Por ejemplo, un constructo dimérico puede ser "homo-dimérico" o "heterodimérico". A su vez, los constructos poli y multivalentes en los que un compuesto de la invención o su análogo reactivo está unido a un marco oligomérico o polimérico (p. ej., polilisina, dextrano, almidón de hidroxietilo y similares) están dentro del alcance de la presente invención. El marco es preferiblemente polifuncional (es decir, que tiene una gama de sitios reactivos para unirse a los compuestos de uso en la invención). Asimismo, el marco puede derivarse con una sola especie de la invención o más de una especie de la invención.

15

Asimismo, la presente invención incluye el uso de compuestos dentro del motivo expuesto en las fórmulas contenidas en este documento, que se funcionalizan para proveer compuestos que tienen hidrosolubilidad que se potencia en relación con compuestos análogos funcionalizados de manera similar. Por ende, cualquiera de los sustituyentes expuestos en la presente memoria se puede reemplazar con radicales análogos que tienen hidrosolubilidad mejorada. Por ejemplo, está dentro del alcance de la invención reemplazar un grupo hidroxilo con un diol, o una amina con una amina cuaternaria, hidroxiamina o similar más resto hidrosoluble. En una realización preferida, se imparte hidrosolubilidad adicional por sustitución en un sitio no esencial para la actividad hacia el dominio de modificación de los compuestos expuestos en la presente memoria con un resto que potencia la hidrosolubilidad de los compuestos madre. Los métodos para mejorar la hidrosolubilidad de los compuestos orgánicos se conocen en la técnica. Dichos métodos incluyen, aunque sin limitarse a ello, funcionalizar un núcleo orgánico con un resto permanentemente cargado, p. ej., amonio cuaternario, o un grupo cargado a un pH fisiológicamente relevante, p. ej., ácido carboxílico, amina. Otros métodos incluyen, anexas al núcleo orgánico, grupos que contienen hidroxilo o amina, p. ej., alcoholes, polioles, poliéteres y similares. Los ejemplos representativos incluyen, aunque sin limitarse a ello, polilisina, polietilenamina, poli(etilenglicol) y poli(propilenglicol). Las químicas y estrategias de funcionalización adecuadas para estos compuestos se conocen en la técnica. Véase, por ejemplo, Dunn, R. L., et al., Eds. POLYMERIC DRUGS AND DRUG DELIVERY SYSTEMS, ACS Symposium Series Vol. 469, American Chemical Society, Washington, D.C. 1991.

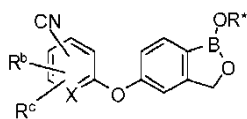
II. Introducción

La presente invención posee múltiples aspectos. Estos aspectos incluyen invenciones dirigidas a compuestos, formulaciones farmacéuticas, compuestos para uso en el tratamiento de una afección, mejorar un efecto, aumentar la producción de una citocina y/o quimiocina, reducir la producción de una citocina y/o quimiocina, aumentar la liberación de una citocina y/o quimiocina, reducir la liberación de una citocina y/o quimiocina, o inhibir una fosfodiesterasa.

III. Compuestos

IIIa.

En un primer aspecto, la invención da a conocer un compuesto que tiene una estructura de acuerdo con la fórmula:



o su sal farmacéuticamente aceptable;

en la que

R* es H;

X es N o CH;

R^b y R^c son miembros independientemente seleccionados entre H, OR⁴, NR⁴R⁵, SR⁴, -S(O)R⁴, -S(O)₂R⁴, -S(O)₂NR⁴R⁵, -C(O)R⁴, -C(O)OR⁴, -C(O)NR⁴R⁵, nitro, halógeno, alquilo sustituido o insustituido, heteroalquilo sustituido o insustituido, cicloalquilo sustituido o insustituido, heterocicloalquilo sustituido o insustituido, arilo sustituido o insustituido y heteroarilo sustituido o insustituido, en donde cada R⁴ y R⁵ son miembros independientemente seleccionados entre H, nitro, halógeno, ciano, alquilo sustituido o insustituido, heteroalquilo sustituido o insustituido, cicloalquilo sustituido o insustituido, heterocicloalquilo sustituido o insustituido, arilo sustituido o insustituido y heteroarilo sustituido o insustituido;

con la salvedad que R⁴ y R⁵, junto con los átomos a los que están unidos, se combinan opcionalmente para formar un anillo heterocicloalquilo sustituido o no sustituido de 5 a 7 miembros; y

con la salvedad que R^b y R^c no pueden ser ambos H.

En una realización ilustrativa, X es N. En una realización ilustrativa, X es CH.

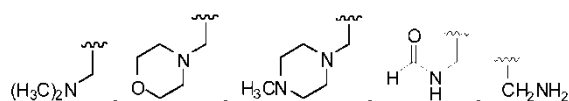
En una realización ilustrativa, por lo menos uno de R^b y R^c es un miembro seleccionado entre F y Cl. En una realización ilustrativa, por lo menos uno de R^b y R^c es alquilo sustituido o insustituido, que es un miembro seleccionado entre alquilo insustituido, hidroxialquilo, haloalquilo, trihaloalquilo, aminoalquilo sustituido o insustituido, -CH₂C(O)OR⁶, -CH₂NHC(O)R⁶, -CH₂NR⁶R⁷, en donde cada R⁶ y R⁷ son miembros independientemente seleccionados entre H, alquilo sustituido o insustituido, cicloalquilo sustituido o insustituido y heteroarilo sustituido o insustituido, con la salvedad que R⁶ y R⁷, junto con los átomos a los que están unidos, se combinan opcionalmente para formar un anillo heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros sustituido o insustituido.

En una realización ilustrativa, R^b es H. En una realización ilustrativa, R^c es H. En una realización ilustrativa, R^c es H,

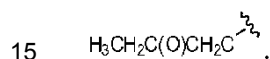
5 realización ilustrativa, R^c es H, y R^b es un miembro seleccionado entre metoxi, etoxi, alcoxi C₃ insustituido, alcoxi C₄ insustituido, alcoxi C₅ insustituido y alcoxi C₆ insustituido.

10 unidos, se combinan opcionalmente para formar un miembro seleccionado entre 4-metilpiperazinilo, piperidinilo, morfolino y pirrolidinilo.

En una realización ilustrativa, por lo menos uno de R^b y R^c es metilo, trifluorometilo, $-CH_2OH$, $-CH_2N(CH_3)_2$,

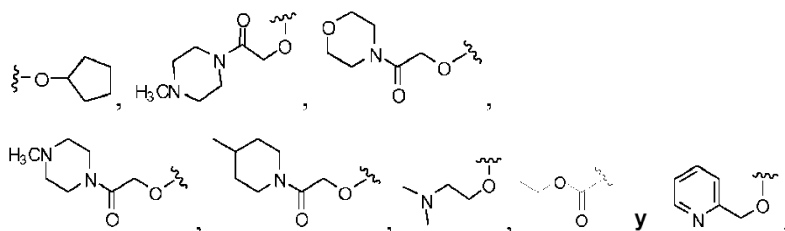


y

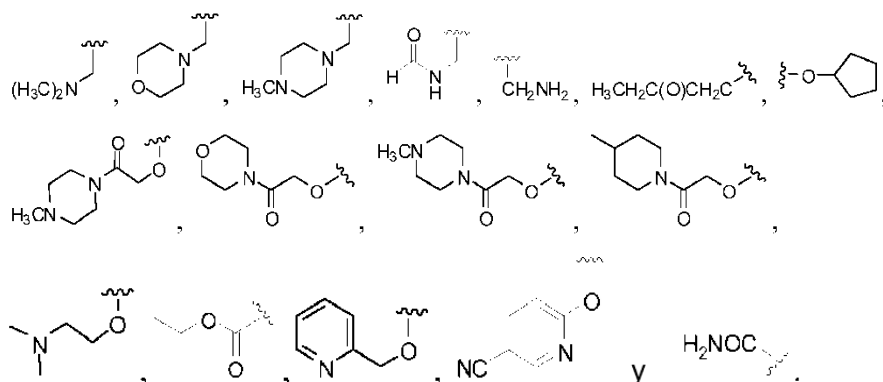


En una realización ilustrativa, por lo menos uno de R^b y R^c es un miembro seleccionado entre $-OR^4$, $-C(O)R^4$, $-C(O)OR^4$ y $-C(O)NR^4R^5$, en donde cada R^4 y R^5 son miembros independientemente seleccionados entre H, metilo, etilo, metoxietilo, ciclopropilo, 2-(dimetilamino)etilo, 2-piridinilmetilo, 2-(4-ciano)piridinilo.

20 OCH_2CH_3 , $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{OCH}_2\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{C}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{H}$, $-\text{OCH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$,



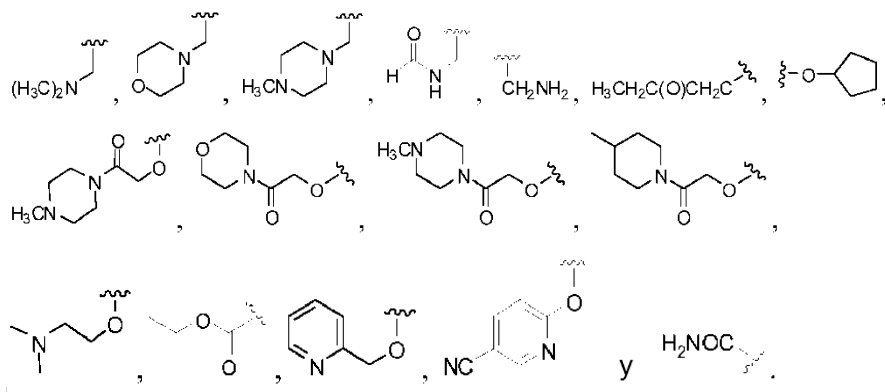
25 trifluorometilo, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{OH}$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{OCH}_2\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{C}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{H}$, $-\text{OCH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$,



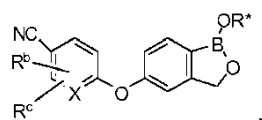
30 En una realización ilustrativa, por lo menos uno de R^b y R^c es un miembro seleccionado entre halógeno, haloalquilo, $-C(O)R^4$, $-C(O)OR^4$, $-C(O)NR^4R^5$, $-CH_2C(O)OR^4$, $-CH_2NHC(O)R^4$ y OR^4 , en donde R^4 y R^5 son miembros independientemente seleccionados entre H y alquilo sustituido o insustituido

En una realización ilustrativa, por lo menos uno de R^b y R^c es un miembro seleccionado entre F, Cl, metilo, trifluorometilo, -CH₂OH, -CH₂N(CH₃)₂, -OH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCH₂CH₂OCH₃, -OCH₂C(O)OH, -

$\text{OCH}_2\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{C}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{H}$, $-\text{OCH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$,

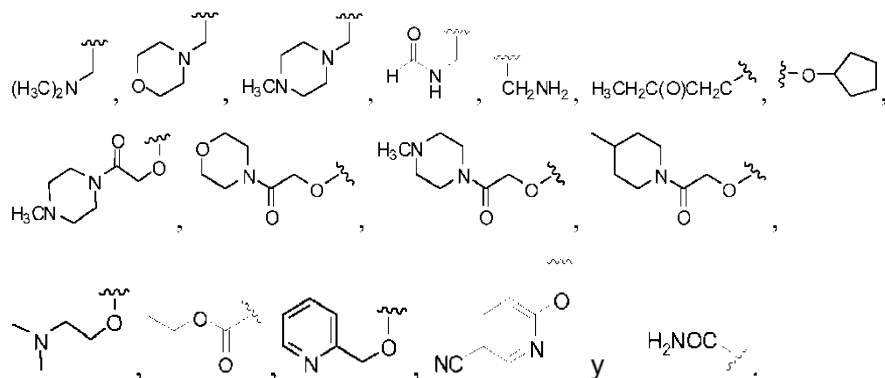


- 5 En una realización ilustrativa, el compuesto tiene una estructura según la fórmula:

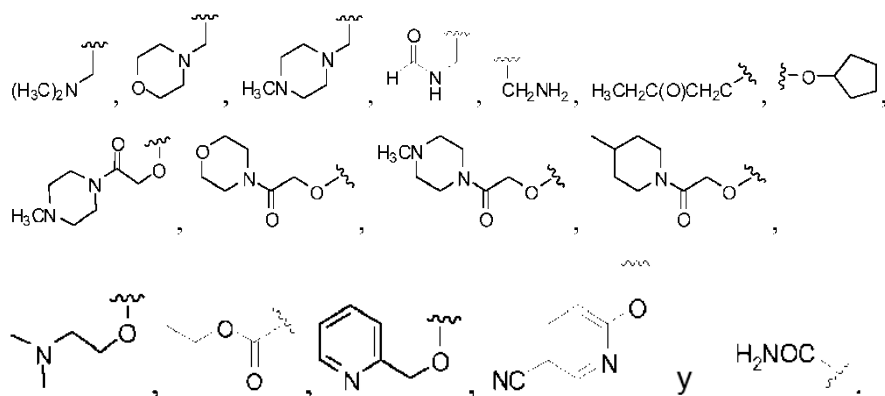


en donde X, R^a, R^b y R^c son como se describen en este documento.

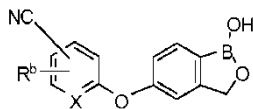
- 10 En una realización ilustrativa, por lo menos uno de R^b y R^c es un miembro seleccionado entre F, Cl, metilo, trifluorometilo, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{OH}$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{OCH}_2\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{C}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{H}$, $-\text{OCH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$,



- 15 En una realización ilustrativa, R^c es H y R^b es un miembro seleccionado entre F, Cl, metilo, trifluorometilo, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{OH}$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{OCH}_2\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{C}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{H}$, $-\text{OCH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$,



En una realización ilustrativa, el compuesto tiene una estructura según la fórmula:



en donde X es N o CH, R^b es un miembro seleccionado entre halógeno y alquilo sustituido o insustituido, $C(O)R^4$, $C(O)OR^4$, OR^4 , NR^4R^5 , en donde R^4 y R^5 son miembros independientemente seleccionados entre H, alquilo sustituido o insustituido, heteroalquilo sustituido o insustituido, cicloalquilo sustituido o insustituido, heterocicloalquilo sustituido o insustituido, arilo sustituido o insustituido y heteroarilo sustituido o insustituido, con la salvedad que R^4 y R^5 , junto con los átomos a los que están unidos, se combinan opcionalmente para formar un anillo heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros sustituido o insustituido, y sus sales. En una realización ilustrativa, R^b es un miembro seleccionado entre OR^4 y NR^4R^5 , en donde R^4 y R^5 son miembros independientemente seleccionados entre H, alquilo sustituido o insustituido, heteroalquilo sustituido o insustituido, cicloalquilo sustituido o insustituido, heterocicloalquilo sustituido o insustituido, arilo sustituido o insustituido y heteroarilo sustituido o insustituido, con la salvedad que R^4 y R^5 , junto con los átomos a los que están unidos, se combinan opcionalmente para formar un anillo heterocicloalquilo sustituido o insustituido de 5 a 7 miembros.

En una realización ilustrativa, R^b es alquilo, opcionalmente sustituido con un miembro seleccionado entre halógeno, OR^{4a} , $C(O)OR^{4a}$, $NR^{4a}R^{4b}$, heterocicloalquilo sustituido o insustituido o heteroarilo insustituido, en donde R^{4a} y R^{4b} se seleccionan independientemente entre H, alquilo sustituido o insustituido, heteroalquilo sustituido o insustituido, cicloalquilo sustituido o insustituido, heterocicloalquilo sustituido o insustituido, arilo sustituido o insustituido y heteroarilo sustituido o insustituido. En una realización ilustrativa, R^{4a} es H o alquilo insustituido. En una realización, R^{4b} es H o alquilo insustituido o $C(O)H$. En una realización ilustrativa, R^b es fluoro. En una realización ilustrativa, R^b es cloro.

En una realización ilustrativa, R^b es OH. En una realización ilustrativa, R^b es OR^4 , en donde R^4 es alquilo opcionalmente sustituido con por lo menos un halógeno, hidroxilo, resto éter, carboxi o éster.

En una realización ilustrativa, R^b es OR^4 , en donde R^4 es alquilo insustituido. En una realización ilustrativa, R^b es OR^4 , en donde R^4 es alquilo C_1 o C_2 o C_3 insustituido. En una realización ilustrativa, R^b es OR^4 , en donde R^4 es alquilo C_4 o C_5 o C_6 insustituido. En una realización ilustrativa, R^b es OR^4 , en donde R^4 es metilo o etilo o propilo o isopropilo o isobutilo.

En una realización ilustrativa, R^b es OR^4 , en donde R^4 es alquilo sustituido con por lo menos un halógeno. En una realización ilustrativa, R^b es OR^4 , en donde R^4 es alquilo sustituido con uno o dos o tres halógeno(s). En una realización ilustrativa, R^b es $O(CH_2)_{m1}R^{31}$, en donde $m1$ es 1 o 2 o 3 o 4 o 5 o 6 y R^{31} es un resto metilo, en donde por lo menos uno de los hidrógenos metilo está sustituido con un halógeno. En una realización ilustrativa, el halógeno es cloro. En una realización ilustrativa, el halógeno es fluoro. En una realización ilustrativa, R^{31} es $-CF_3$. En una realización ilustrativa, R^{31} es $-CHF_2$. En una realización ilustrativa, $m1$ es 1 o 2 o 3. En una realización ilustrativa, R^b es $-OCH_2CF_3$. En una realización ilustrativa, R^b es $-OCH_2CHF_2$.

En una realización ilustrativa, R^b es $-O(CH_2)_{m1}OC(O)R^{4d}$, en donde $m1$ es un número seleccionado entre 1 o 2 o 3 o 4 o 5 o 6 y R^{4d} es alquilo insustituido. En una realización ilustrativa, $m1$ es 1 o 2 o 3. En una realización ilustrativa, $m1$ es 2. En una realización ilustrativa, R^{4d} es alquilo insustituido C_1 o C_2 o C_3 . En una realización ilustrativa, R^{4d} es alquilo insustituido C_4 o C_5 o C_6 . En una realización ilustrativa, R^{4d} es metilo. En una realización ilustrativa, R^b es $-O(CH_2)_2OC(O)CH_3$.

En una realización ilustrativa, R^b es $-O(CH_2)_{m1}C(O)R^{4d}$, en donde $m1$ es un número seleccionado entre 1 o 2 o 3 o 4 o 5 o 6 y R^{4d} es alquilo insustituido. En una realización ilustrativa, $m1$ es 2 o 3 o 4. En una realización ilustrativa, $m1$ es 3. En una realización ilustrativa, R^{4d} es alquilo insustituido C_1 o C_2 o C_3 . En una realización ilustrativa, R^{4d} es alquilo insustituido C_4 o C_5 o C_6 . En una realización ilustrativa, R^{4d} es metilo. En una realización ilustrativa, R^b es $-O(CH_2)_3C(O)CH_3$.

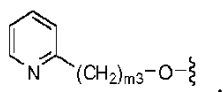
En una realización ilustrativa, R^b es $-O(CH_2)_{m1}C(O)OR^{4d}$, en donde $m1$ es un número seleccionado entre 1 o 2 o 3 o 4 o 5 o 6 y R^{4d} es H o alquilo insustituido. En una realización ilustrativa, R^b es $-OCH_2C(O)OR^{4d}$, en donde R^{4d} es como se describe en este documento. En una realización ilustrativa, R^{4d} es H o metilo o etilo o t-butilo. En una realización ilustrativa, R^b es $-O(CH_2)C(O)OCH_2CH_3$ o $-O(CH_2)C(O)OH$ o $-O(CH_2)C(O)OC(CH_3)_3$.

En una realización ilustrativa, R^b es OR^4 , en donde R^4 es alquilo sustituido con un amino sustituido o insustituido. En una realización ilustrativa, R^b es $-O(CH_2)_{m2}C(O)NR^{4e}R^{4f}$, en donde $m2$ es un número seleccionado entre 1 o 2 o 3 o 4 o 5 o 6, y R^{4e} y R^{4f} se seleccionan independientemente entre H o alquilo insustituido, o R^{4e} y R^{4f} , junto con el nitrógeno al que están unidos, se juntan opcionalmente para formar un anillo sustituido o insustituido de 4 a 8 miembros.

En una realización ilustrativa, R^b es $-OCH_2C(O)NR^{4e}R^{4f}$, en donde R^{4e} y R^{4f} son como se describen en este documento. En una realización ilustrativa, R^{4e} y R^{4f} son iguales y son alquilo insustituido independientemente

seleccionado. En una realización ilustrativa, R^{4e} y R^{4f} son diferentes y son alquilo alquilo insustituido independientemente seleccionado. En una realización ilustrativa, R^{4e} es H. En una realización ilustrativa, R^{4f} es H. En una realización ilustrativa, R^{4e} y R^{4f} son etilo. En una realización ilustrativa, R^{4e} y R^{4f} , junto con el nitrógeno al que están unidos, se conectan para formar piperazinilo, éter insustituido o sustituido con alquilo insustituido en el nitrógeno en la posición 4. En una realización ilustrativa, R^{4e} y R^{4f} , junto con el nitrógeno al que están unidos, se conectan para formar N-metil piperazinilo. En una realización ilustrativa, R^{4e} y R^{4f} , junto con el nitrógeno al que están unidos, se conectan para formar piperidinilo, éter insustituido o sustituido con alquilo insustituido. En una realización ilustrativa, R^{4e} y R^{4f} , junto con el nitrógeno al que están unidos, se conectan para formar 4-metil piperidinilo. En una realización ilustrativa, R^{4e} y R^{4f} , junto con el nitrógeno al que están unidos, se conectan para formar morfolinilo insustituido.

En una realización ilustrativa, R^b es OR^4 , en donde R^4 es alquilo insustituido. En una realización ilustrativa, R^4 es alquilo C_1 o C_2 o C_3 o C_4 o C_5 o C_6 . En una realización ilustrativa, R^4 es alquilo C_1 . En una realización ilustrativa, R^b es OR^4 , en donde R^4 es alquilo sustituido con piridinilo insustituido. En una realización ilustrativa, R^b es



en donde m_3 es 1 o 2 o 3 o 4 o 5 o 6. En una realización ilustrativa, m_3 es 1.

En una realización ilustrativa, R^b es OR^4 , en donde R^4 es cicloalquilo sustituido o insustituido. En una realización ilustrativa, R^b es OR^4 , en donde R^4 es cicloalquilo insustituido. En una realización ilustrativa, R^b es OR^4 , en donde R^4 es cicloalquilo insustituido. En una realización ilustrativa, R^4 es ciclohexilo insustituido.

En una realización ilustrativa, R^b es OR^4 , en donde R^4 es alquilo sustituido con alcoxi insustituido. En una realización ilustrativa, R^b es $-O(CH_2)_{m5}OR^{30}$, en donde m_5 es 1 o 2 o 3 o 4 o 5 o 6 y R^{30} es H o alquilo insustituido o tetrahidropirano insustituido. En una realización ilustrativa, R^{30} es alquilo C_1 o C_2 o C_3 o C_4 o C_5 o C_6 . En una realización ilustrativa, m_5 es 1 o 2 o 3. En una realización ilustrativa, m_5 es 2. En una realización ilustrativa, R^{30} es alquilo C_1 o C_2 o C_3 . En una realización ilustrativa, R^{30} es alquilo C_4 o C_5 o C_6 . En una realización ilustrativa, R^{30} es H. En una realización ilustrativa, R^{30} es metilo o isopropilo. En una realización ilustrativa, R^{30} es 2-tetrahidropirano. En una realización ilustrativa, R^b es $-O(CH_2)_2OC(CH_3)_2$ o $-O(CH_2)_2OH$ o $-O(CH_2)_2O-THP$ (TetraHidroPirano).

En una realización ilustrativa, R^b es OR^4 , en donde R^4 es alquilo sustituido con cicloalquilo insustituido. En una realización ilustrativa, R^b es $-O(CH_2)_{m5}OR^{30}$, en donde m_5 es 1 o 2 o 3 o 4 o 5 o 6 y R^{30} es un cicloalquilo de 3-8 miembros. En una realización ilustrativa, R^{30} es un cicloalquilo de 3-6 miembros. En una realización ilustrativa, R^{30} es un miembro seleccionado entre ciclopropilo y ciclopentilo. En una realización ilustrativa, m_5 es 1 o 2 o 3. En una realización ilustrativa, m_5 es 1.

En una realización ilustrativa, R^b es $C(O)R^4$, en donde R^4 es alquilo insustituido. En una realización ilustrativa, R^4 es alquilo C_1 o C_2 o C_3 o C_4 o C_5 o C_6 . En una realización ilustrativa, R^4 es alquilo C_1 . En una realización ilustrativa, R^b es $C(O)H$. En una realización ilustrativa, R^b es alquilo C_1 o C_2 o C_3 o C_4 o C_5 o C_6 . En una realización ilustrativa, R^b es alquilo C_1 . En una realización ilustrativa, R^b es alquilo sustituido con halógeno. En una realización ilustrativa, R^b es alquilo sustituido con por lo menos un halógeno. En una realización ilustrativa, R^b es alquilo sustituido con por lo menos un flúor. En una realización ilustrativa, R^b es CF_3 .

En una realización ilustrativa, R^b es alquilo sustituido con hidroxilo. En una realización ilustrativa, R^b es $-(CH_2)_{m4}OH$, en donde m_4 es un número seleccionado entre 1 o 2 o 3 o 4 o 5 o 6. En una realización ilustrativa, m_4 es 1.

En una realización ilustrativa, R^b es alquilo sustituido con carboxi o éster. En una realización ilustrativa, R^b es $-O(CH_2)_{m1}C(O)OR^{4a}$, en donde m_1 es un número seleccionado entre 1 o 2 o 3 o 4 o 5 o 6 y R^{4a} es H o alquilo insustituido.

En una realización ilustrativa, R^b es $-CH_2C(O)OR^{4a}$, en donde R^{4a} es como se describe en este documento. En una realización ilustrativa, R^{4a} es H o metilo o etilo o t-butilo.

En una realización ilustrativa, R^b es alquilo sustituido con amino. En una realización ilustrativa, R^b es $-(CH_2)_{m7}NR^{4a}R^{4b}$, en donde m_7 es un número seleccionado entre 1 o 2 o 3 o 4 o 5 o 6 y R^{4a} y R^{4b} son miembros independientemente seleccionados entre H y formilo y alquilo insustituido, o R^{4a} y R^{4b} , junto con el nitrógeno al que están unidos, se juntan opcionalmente para formar un anillo sustituido o insustituido de 4 a 8 miembros. En una realización ilustrativa, R^{4b} es como se describe en este documento, R^{4a} es H. En una realización ilustrativa, R^{4a} es como se describe en este documento, R^{4b} es H. En una realización ilustrativa, R^{4b} es como se describe en este documento, R^{4a} es metilo. En una realización ilustrativa, R^{4a} es como se describe en este documento, R^{4b} es metilo. En una realización ilustrativa, m_7 es 1. En una realización ilustrativa, R^{4a} y R^{4b} , junto con el nitrógeno al que están unidos, se conectan para formar piperazinilo, éter insustituido o sustituido con alquilo insustituido en el nitrógeno en la posición 4. En una realización ilustrativa, R^{4a} y R^{4b} , junto con el nitrógeno al que están unidos, se conectan para formar N-metil piperazinilo. En una realización ilustrativa, R^{4a} y R^{4b} , junto con el nitrógeno al que están unidos, se conectan para formar piperidinilo, éter insustituido o sustituido con alquilo insustituido. En una realización ilustrativa,

R^{4a} y R^{4b} , junto con el nitrógeno al que están unidos, se conectan para formar 4-metil piperidinilo. En una realización ilustrativa, R^{4a} y R^{4b} , junto con el nitrógeno al que están unidos, se conectan para formar morfolinilo insustituído.

En una realización ilustrativa, R^b es NH_2 . En una realización ilustrativa, R^b es NR^4R^5 en donde R^4 es un miembro seleccionado entre H y alquilo insustituído, y R^5 es un miembro seleccionado entre alquilo sustituido o insustituído, heteroalquilo sustituido o insustituído, cicloalquilo sustituido o insustituído, heterocicloalquilo sustituido o insustituído, arilo sustituido o insustituído y heteroarilo sustituido o insustituído. En una realización ilustrativa, R^b es NR^4R^5 , R^4 es como se describe en este documento, R^5 es alquilo insustituído. En una realización ilustrativa, R^b es NR^4R^5 , en donde R^4 es H, R^5 es como se describe en este documento. En una realización ilustrativa, R^b es NR^4R^5 , en donde R^4 es alquilo insustituído, R^5 es como se describe en este documento. En una realización ilustrativa, R^b es NR^4R^5 , en donde R^4 es como se describe en este documento, R^5 es alquilo insustituído C_1 o C_2 o C_3 o C_4 o C_5 o C_6 . En una realización ilustrativa, R^b es NR^4R^5 , en donde R^4 es alquilo insustituído C_1 o C_2 o C_3 y R^5 es como se describe en este documento. En una realización ilustrativa, R^b es NR^4R^5 , en donde R^4 es metilo y R^5 es como se describe en este documento. En una realización ilustrativa, R^b es NR^4R^5 , en donde R^4 es como se describe en este documento, R^5 es alquilo insustituído C_1 o C_2 o C_3 o C_4 o C_5 o C_6 . En una realización ilustrativa, R^b es NR^4R^5 , en donde R^5 es un miembro seleccionado entre metilo y terc-butilo, y R^4 es como se describe en este documento.

En una realización ilustrativa, R^b es NR^4R^5 , en donde R^4 es como se describe en este documento, R^5 es alquilo, sustituido con un miembro seleccionado entre OH, arilalcoxi insustituído, alcoxi insustituído y arilo insustituído. En una realización ilustrativa, R^b es NR^4R^5 , en donde R^5 es $-(CH_2)_{m8}Ph$.

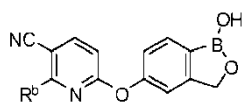
En una realización ilustrativa, R^b es NR^4R^5 , en donde R^5 es $-(CH_2)_{m8}OR^{26}$, en donde $m8$ es un número seleccionado entre 1 o 2 o 3 o 4 o 5 o 6 y R^{26} es un miembro seleccionado entre H, arilo insustituído o alquilo sustituido C_1 o C_2 o C_3 o C_4 o C_5 o C_6 . En una realización ilustrativa, $m8$ es 1 o 2 o 3. En una realización ilustrativa, $m8$ es 2. En una realización ilustrativa, R^{26} es alquilo insustituído C_1 o C_2 o C_3 o C_4 o C_5 o C_6 . En una realización ilustrativa, R^{26} es metilo. En una realización ilustrativa, R^{26} es bencilo. En una realización ilustrativa, R^b es NR^4R^5 , en donde R^4 es como se describe en este documento, R^5 es $-(CH_2)_{m8}O(CH_2)_{m9}Ph$, en donde $m8$ y $m9$ se seleccionan cada uno independientemente entre 1 o 2 o 3 o 4 o 5 o 6. En una realización ilustrativa, R^b es NR^4R^5 , en donde R^4 es como se describe en este documento, R^5 es $-(CH_2)_{m8}O(CH_2)_{m9}Ph$, en donde $m8$ y $m9$ se seleccionan independientemente entre 1 o 2 o 3. En una realización ilustrativa, R^b es NR^4R^5 , en donde R^4 es como se describe en este documento, R^5 es $-(CH_2)_{m8}O(CH_2)Ph$. En una realización ilustrativa, R^b es NR^4R^5 , en donde R^4 es como se describe en este documento, R^5 es $-(CH_2)_2O(CH_2)_{m9}Ph$. En una realización ilustrativa, R^b es NR^4R^5 , en donde R^4 es como se describe en este documento, R^5 es $-(CH_2)_2O(CH_2)Ph$.

En una realización ilustrativa, R^b es un miembro seleccionado entre $-NH(CH_2)_2OH$, $-NH(CH_2)_2OCH_3$, $-NHCH_3$, $-NHC(CH_3)_3$, $-NH(CH_2)Ph$, $-NH(CH_2)_2O(CH_2)Ph$.

En una realización ilustrativa, R^b es un miembro seleccionado entre $-N(CH_3)_2$, $-N(CH_3)(CH_2)_2OH$, $-N(CH_3)(CH_2)_2OCH_3$, $-NHCH_3$, $-NHC(CH_3)_3$, $-NH(CH_2)Ph$, $-NH(CH_2)_2O(CH_2)Ph$.

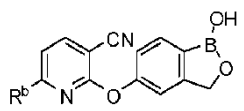
En una realización ilustrativa, R^b es $-NR^4R^5$, en donde R^4 y R^5 , junto con el nitrógeno al que están unidos, se juntan para formar un anillo sustituido o insustituído de 4 a 8 miembros. En una realización ilustrativa, el único átomo distinto de carbono que forma el anillo es el nitrógeno al que están unidos R^4 y R^5 . En una realización ilustrativa, R^b es $-NR^4R^5$, en donde R^4 y R^5 , junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un miembro seleccionado entre pirrolidinilo sustituido o insustituído y piperidinilo sustituido o insustituído. En una realización ilustrativa, R^b es $-NR^4R^5$, en donde R^4 y R^5 , junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un miembro seleccionado entre pirrolidinilo insustituído y piperidinilo insustituído. En una realización ilustrativa, el único átomo distinto de carbono que forma el anillo es nitrógeno. En una realización ilustrativa, el anillo contiene un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno. En una realización ilustrativa, el anillo contiene un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno. En una realización ilustrativa, R^b es $-NR^4R^5$, en donde R^4 y R^5 , junto con el nitrógeno al que están unidos, se juntan para formar un morfolinilo sustituido o insustituído. En una realización ilustrativa, R^b es $-NR^4R^5$, en donde R^4 y R^5 , junto con el nitrógeno al que están unidos, se juntan para formar un morfolinilo insustituído.

En una realización ilustrativa, el compuesto tiene una estructura según la siguiente fórmula:



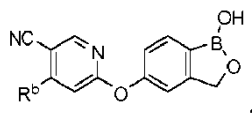
y sus sales, en donde R^b es como se describe en este documento.

En una realización ilustrativa, el compuesto tiene una estructura según la siguiente fórmula:



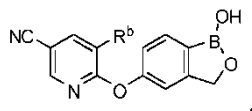
y sus sales, en donde R^b es como se describe en este documento.

En una realización ilustrativa, el compuesto tiene una estructura según la siguiente fórmula:



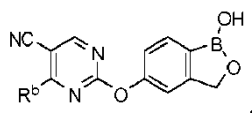
y sus sales, en donde R^b es como se describe en este documento.

5 En una realización ilustrativa, el compuesto tiene una estructura según la siguiente fórmula:



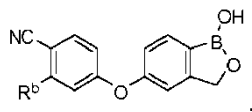
y sus sales, en donde R^b es como se describe en este documento.

En una realización ilustrativa, el compuesto tiene una estructura según la siguiente fórmula:



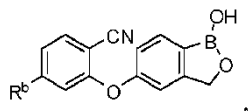
10 y sus sales, en donde R^b es como se describe en este documento.

En una realización ilustrativa, el compuesto tiene una estructura según la siguiente fórmula:



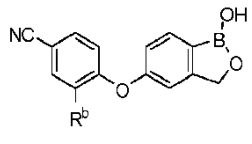
y sus sales, en donde R^b es como se describe en este documento.

En una realización ilustrativa, el compuesto tiene una estructura según la siguiente fórmula:



15 y sus sales, en donde R^b es como se describe en este documento.

En una realización ilustrativa, el compuesto tiene una estructura según la siguiente fórmula:

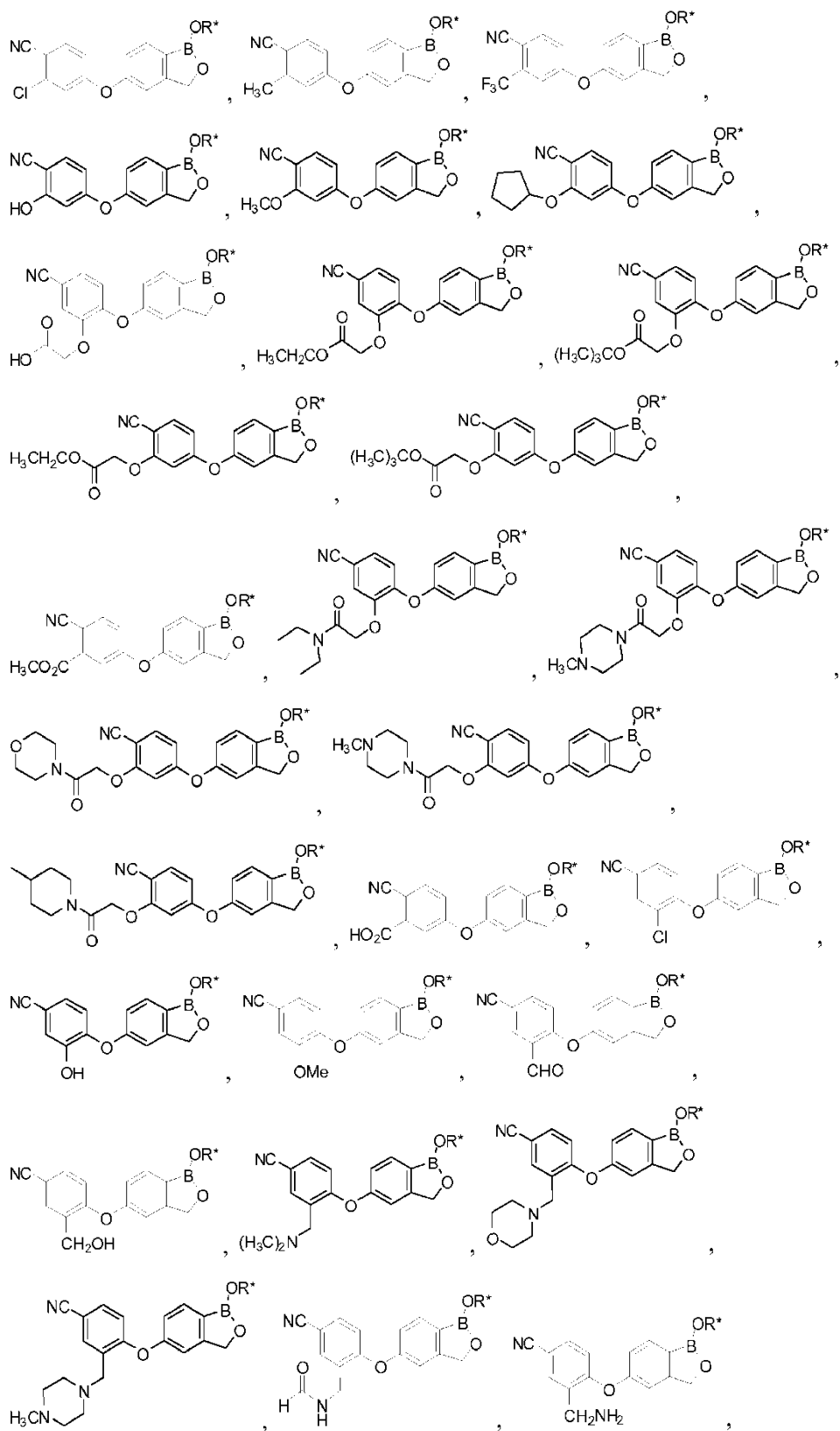


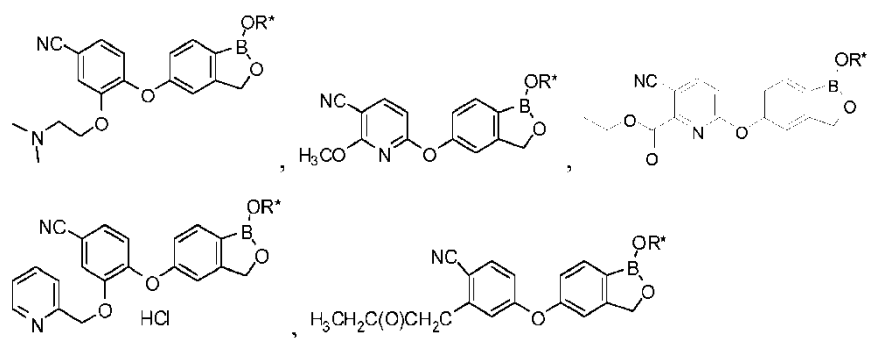
y sus sales, en donde R^b es como se describe en este documento.

20 En una realización ilustrativa, el compuesto es un miembro seleccionado entre D46, D86, D99, D100, D107, D108, D125, D126, D127, D128, D131, D140 y D141, y sus sales. En una realización ilustrativa, el compuesto es un miembro seleccionado entre D95, D96, D97, D102, D110, D111, D113, D115, D121, D129, D130, D132, y sus sales. En una realización ilustrativa, el compuesto es un miembro seleccionado entre D47, D109, D118, D119, D120, D123, y sus sales. En una realización ilustrativa, el compuesto es un miembro seleccionado entre D98, D101, D106, y sus sales.

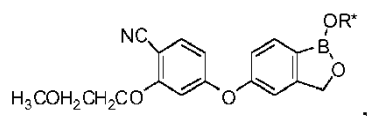
25 En una realización ilustrativa, el compuesto es un miembro seleccionado entre D11, D12, D37, D38, D39, D40, D41, D42, D43, D124, D142, D143, D146, y sus sales. En una realización ilustrativa, el compuesto es un miembro seleccionado entre D14, D15, D16, D17, D28, D29, D30, D31, D133, D134, D135, D144, D145, D147, y sus sales.

En una realización ilustrativa, el compuesto tiene una estructura que es un miembro seleccionado entre





y

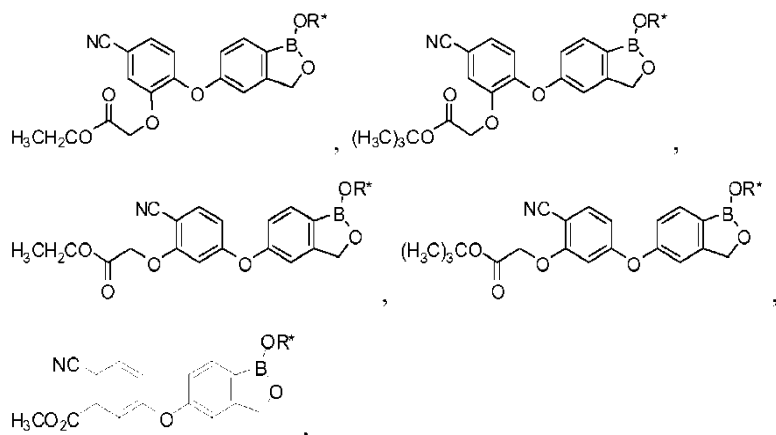


5 en donde R* es como se define en este documento.

IIIb. Fármacos blandos

Los fármacos blandos son agentes terapéuticos que se someten a un metabolismo predecible para inactivar los metabolitos después de ejercer su efecto terapéutico. En consecuencia, se obtienen incorporando a la molécula, además de la actividad, la forma más deseada en que la molécula se desactivará y desintoxicará.

10 En una realización ilustrativa, el compuesto tiene una estructura que es un miembro seleccionado entre:



en donde R* es como se define en este documento.

15 En una realización ilustrativa, el compuesto tiene una estructura mencionada en la FIG. 3, o su sal. En una realización ilustrativa, el compuesto tiene una estructura mencionada en la FIG. 6, o su sal. En una realización ilustrativa, el compuesto tiene una estructura mencionada en la FIG. 7, o su sal.

En otra realización ilustrativa, la invención da a conocer especies poli o multivalentes de los compuestos de la invención. En una realización ilustrativa, la invención proporciona un dímero de los compuestos descritos en la presente memoria. En una realización ilustrativa, la invención proporciona un dímero de los compuestos descritos en la presente memoria.

En una realización ilustrativa, la invención proporciona un anhídrido de los compuestos descritos en la presente memoria. En una realización ilustrativa, la invención proporciona un anhídrido de los compuestos descritos en la presente memoria.

25 En una realización ilustrativa, la invención proporciona un trímero de los compuestos descritos en la presente memoria. En una realización ilustrativa, la invención proporciona un trímero de los compuestos descritos en la presente memoria.

En una realización ilustrativa, la invención proporciona un compuesto descrito en la presente memoria o una sal, hidrato o solvato del mismo o una combinación del mismo. En una realización ilustrativa, la invención proporciona un compuesto descrito en la presente memoria o una sal, hidrato o solvato del mismo. En una realización ilustrativa, la

5 invención proporciona un compuesto descrito en la presente memoria o una sal del mismo. En una realización ilustrativa, la sal es una sal farmacéuticamente aceptable. En una realización ilustrativa, la invención proporciona un compuesto descrito en la presente memoria o un hidrato del mismo. En una realización ilustrativa, la invención proporciona un compuesto descrito en la presente memoria o un solvato del mismo. En una realización ilustrativa, la invención proporciona un compuesto descrito en la presente memoria. En una realización ilustrativa, la invención proporciona una sal de un compuesto descrito en la presente memoria. En una realización ilustrativa, la invención proporciona una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto descrito en la presente memoria. En una realización ilustrativa, la invención proporciona un hidrato de un compuesto descrito en la presente memoria. En una realización ilustrativa, la invención proporciona un solvato de un compuesto descrito en la presente memoria.

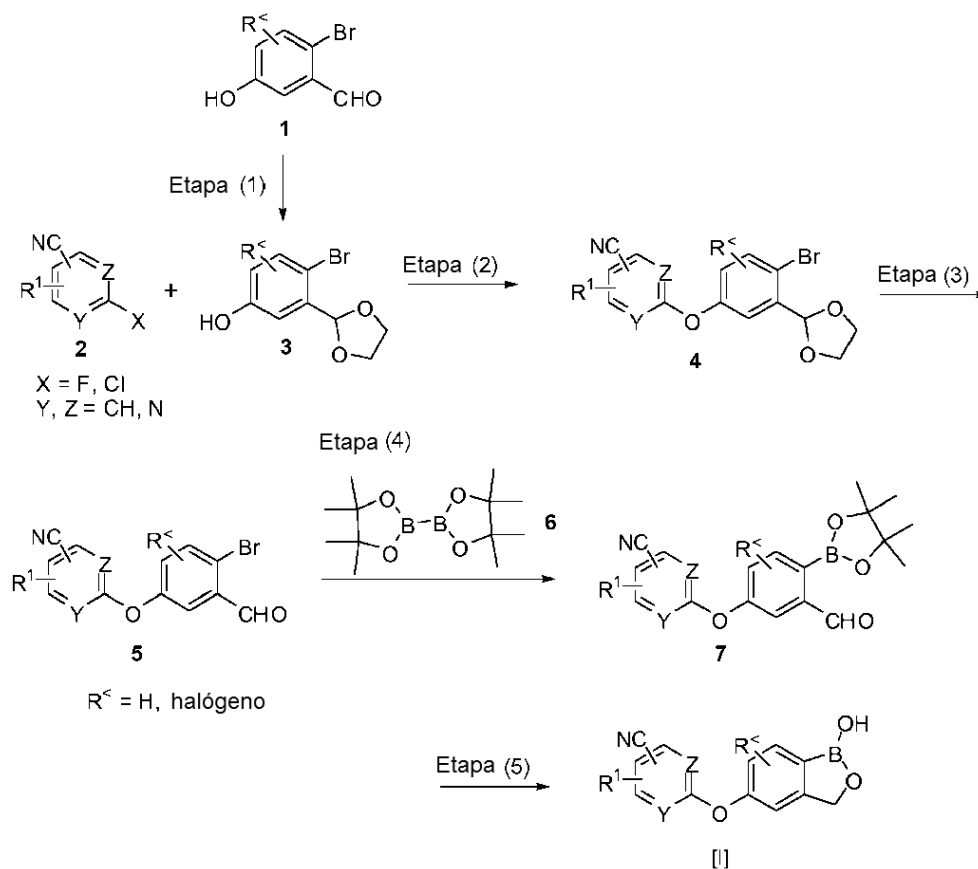
10 En una realización ilustrativa, el alquilo es un miembro seleccionado entre alquilo lineal y alquilo ramificado. En otra realización ilustrativa, el heteroalquilo es un miembro seleccionado entre heteroalquilo lineal y heteroalquilo ramificado.

15 Los compuestos adicionales que son útiles en los métodos de la invención se describen en la solicitud de patente provisional de EE. UU. 60/654.060; presentada el 16 de febrero de 2005 (expediente núm. 064507-5014PR); la solicitud de patente de EE. UU. núm. 11/357.687, presentada el 16 de febrero de 2006 (expediente núm. 064507-5014US); la solicitud de patente de EE. UU. núm. 11/505.591, presentada el 16 de agosto de 2006 (expediente núm. 064507-5014US01), la solicitud de patente provisional de EE. UU. 60/823.888 presentada el 29 de agosto de 2006 y el documento 60/774.532 presentado el 16 de febrero de 2006 (expedientes núm. 064507-5016PR y 064507-5016PR01, respectivamente); la solicitud de patente de EE. UU. núm. 11/676.120, presentada el 16 de febrero de 2007 (expediente núm. 064507-5016US). Los métodos para producir los compuestos de la invención se describen también en estas solicitudes de patente.

IIIe. Métodos para elaborar los compuestos

25 Los siguientes esquemas ejemplares ilustran los métodos para preparar las moléculas que contienen boro de la presente invención. Estos métodos no se limitan a producir los compuestos expuestos, sino que se pueden emplear para preparar una diversidad de moléculas tales como los compuestos y complejos descritos en la presente memoria. Los compuestos de la presente invención pueden además sintetizarse por métodos que no se ilustran explícitamente en los esquemas, pero que están dentro de la experiencia del experto en la técnica. Los compuestos se pueden preparar usando materiales fácilmente disponibles de intermedios conocidos.

30 Los compuestos de la invención se pueden producir de acuerdo con las estrategias descritas en la presente memoria. La estrategia A se describe a continuación para la producción de fenoxi disustituido en 5 derivados de benzoxaborol(halosustituido):

Estrategia A:

Etapa 1: El grupo formilo del compuesto 1 se protegió como etileno acetal con etilenglicol en presencia de catalizador de ácido. Se usó etilenglicol en exceso, típicamente entre aproximadamente 2 y aproximadamente 10 equivalentes al compuesto 1. En cuanto a los catalizadores de ácido, ácidos sulfónicos, tales como ácido para-tolueno sulfónico o ácido metanosulfónico, cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno y similares se usan entre aproximadamente 1 y aproximadamente 10% en moles. En cuanto al disolvente, se utilizan tolueno, benceno y xileno. La reacción se lleva a cabo bajo condición azeotrópica con un cabezal Dean-Stark a reflujo. La reacción normalmente se lleva cabo entre aproximadamente 1 y aproximadamente 24 horas. Esta etapa puede no ser necesaria, dependiendo de la reactividad del compuesto 2.

Etapa 2: Los compuestos 2 y 3 se acoplan en presencia de una base para dar 4. En cuanto a la base, se utilizan carbonatos como carbonato de potasio, carbonato de cesio y carbonato de sodio, hidruro de sodio, terc-butóxido de potasio y similares. La cantidad oscila entre aproximadamente 1 y aproximadamente 5 equivalentes. Los disolventes útiles incluyen *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida, dimetilsulfóxido, acetonitrilo y similares. La reacción se lleva a cabo entre aproximadamente 70 y aproximadamente 150 °C y se completa entre aproximadamente 1 y aproximadamente 24 horas.

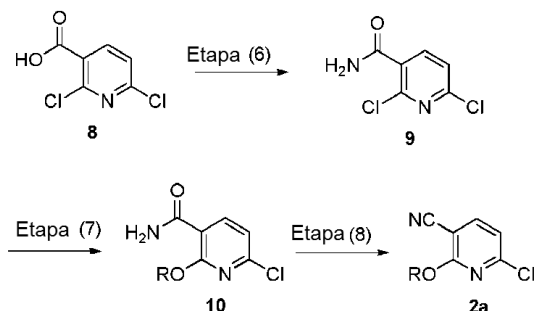
Etapa 3: El compuesto 4 se trata con ácido para hidrolizar el acetal. Los ácidos útiles incluyen ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido para-toluenosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido acético y similares en cantidades entre aproximadamente 1 y aproximadamente 50 equivalentes. Los disolventes útiles incluyen metanol, etanol, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano y similares. La reacción se lleva a cabo a temperatura ambiente hasta reflujo. La reacción se completa entre aproximadamente 1 y aproximadamente 24 horas.

Etapa 4: El compuesto 5 se somete a acoplamiento Miyaura para introducir el átomo de boro. Una mezcla de compuestos del complejo de 5, 6, [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio(II) con diclorometano, y carbonato de potasio en un disolvente se agita a aproximadamente a 50 °C hasta reflujo. El disolvente se elige entre 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, tetrahidrofurano, dimetilsulfóxido, dimetilformamida, tolueno y similares. El catalizador de paladio se usa entre aproximadamente 1 y aproximadamente 5% en moles, y la base se usa entre aproximadamente 2 y aproximadamente 5 equivalentes. La reacción se completa entre aproximadamente 1 y aproximadamente 24 horas.

Etapa 5: El compuesto 7 se trata con un agente reductor, tal como borohidruro de sodio e hidruro de aluminio y litio, en un disolvente inerte. El agente reductor se usa entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 2 equivalentes. El

disolvente inerte es metanol, etanol, tetrahidrofurano, éter y similares. La reacción se lleva a cabo a aproximadamente 0 °C hasta temperatura ambiente, y se completa entre aproximadamente 1 y aproximadamente 12 horas. Se elimina el pinacol lavando con ácido bórico acuoso durante la extracción, tratando el producto bruto con agua o liofilizando después de la purificación.

- 5 Se preparan algunos 2-alcoxi-6-cloronicotinonitrilos (**2a**) de la siguiente manera:

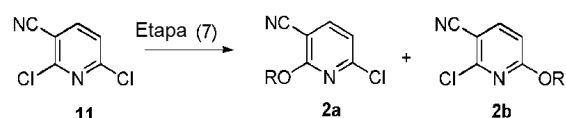


- 10 Etapa 6: Se convierte ácido 2,6-dicloronicotínico (**8**) en el cloruro de ácido correspondiente usando cloruro de oxalilo o cloruro de tionilo en un disolvente inerte. En cuanto al disolvente, se usan diclorometano, 1,2-dicloroetano, tetrahidrofurano. La reacción se lleva a cabo a aproximadamente 0 °C hasta reflujo, y se completa entre aproximadamente 1 y aproximadamente 24 horas. Se puede añadir una pequeña cantidad de *N,N*-dimetilformamida para acelerar la reacción. El cloruro de ácido formado se trata con amoníaco para dar el compuesto **8**.

- 15 Etapa 7: El compuesto **10** se obtiene tratando **8** con el correspondiente alcóxido. En cuanto al alcóxido, se pueden usar metóxido de sodio o etóxido de sodio. De lo contrario, se prepara *in situ* a partir del alcohol (ROH) y una base, tal como sodio, hidruro de sodio, hidruro de potasio, butil-litio y similares. En cuanto al disolvente, se usan tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, *N,N*-dimetilformamida, 1,2-dimetoxietano, tolueno y similares. La reacción se lleva a cabo a aproximadamente 0 °C hasta temperatura ambiente, y se completa entre aproximadamente 1 y aproximadamente 24 horas.

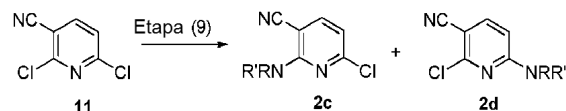
- 20 Etapa 8: El compuesto **10** se trata con oxiclورو de fósforo y piridina para dar **2a**. Se usan oxiclورو de fósforo y piridina en aproximadamente 3 a aproximadamente 6 equivalentes. El disolvente se elige entre acetonitrilo, tetrahidrofurano, tolueno y similares. La reacción se lleva a cabo a temperatura ambiente hasta reflujo y se completa entre aproximadamente 1 y aproximadamente 24 horas.

Algunos 2-alcoxi-6-cloronicotinonitrilos (**2a**) y 6-alcoxi-2-cloronicotinonitrilos (**2b**) se preparan alternativamente de la siguiente manera:



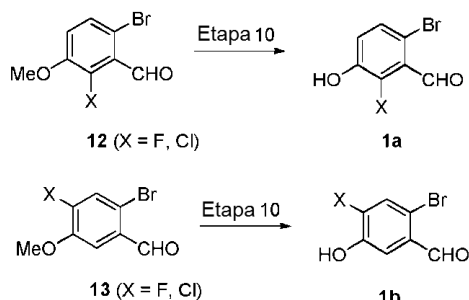
- 25 Los compuestos **2a** y **2b** se obtienen en la misma condición anteriormente descrita para la etapa 7 a partir de 2,6-dicloronicotinonitrilo (**11**). La mezcla se puede separar por cromatografía en columna de gel de sílice, cromatografía en capa delgada preparativa o cromatografía líquida de alto rendimiento.

Algunos derivados de 2-amino-6-cloronicotinonitrilo (**2c**) y derivados de 6-amino-2-cloronicotinonitrilo (**2d**) se preparan alternativamente de la siguiente manera:



- 30 Etapa 9: Los compuestos **2c** y **2d** se obtienen tratando **11** con las correspondientes aminas con o sin una base. La amina se usa entre aproximadamente 1 y aproximadamente 10 equivalentes. La base incluye carbonato de potasio, carbonato de sodio, carbonato de cesio, hidruro de sodio, hidruro de potasio, butil-litio y similares. En cuanto al disolvente, se usan tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, *N,N*-dimetilformamida, 1,2-dimetoxietano, tolueno y similares. La reacción se lleva a cabo a aproximadamente 0 °C hasta reflujo durante aproximadamente 1 y aproximadamente 24 horas. La mezcla se puede separar por cromatografía en columna de gel de sílice, cromatografía en capa delgada preparativa o cromatografía líquida de alto rendimiento.
- 35

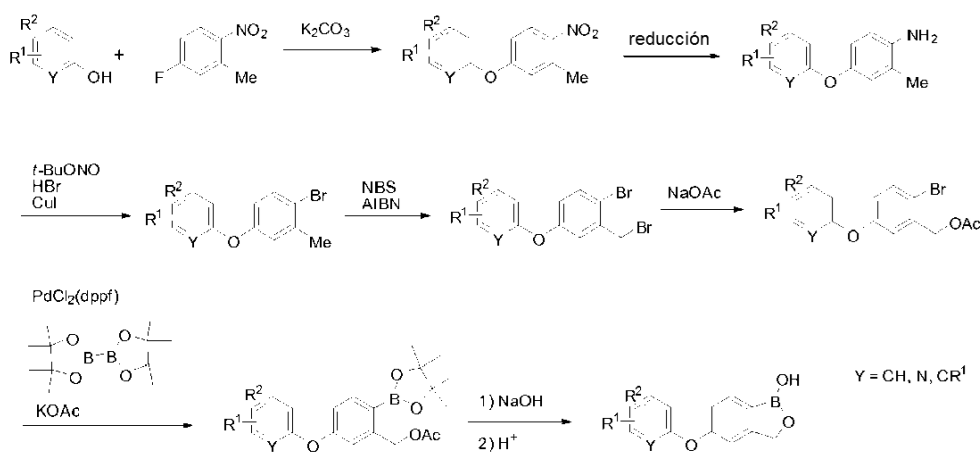
Los compuestos **1a** y **1b** se preparan de la siguiente manera.



- 5 Etapa 10: (a) El compuesto **12** o **13** se trata con tribromuro de boro en diclorometano. El tribromuro de boro se usa entre aproximadamente 1 y aproximadamente 3 equivalentes. La reacción se lleva a cabo a aproximadamente 78 °C hasta temperatura ambiente, y se completa entre aproximadamente 1 y aproximadamente 24 horas. (b) Alternativamente, el compuesto **12** o **13** se trata con 48% de ácido bromhídrico en ácido acético entre aproximadamente 30 y aproximadamente 100 °C durante aproximadamente 6 y aproximadamente 72 horas.

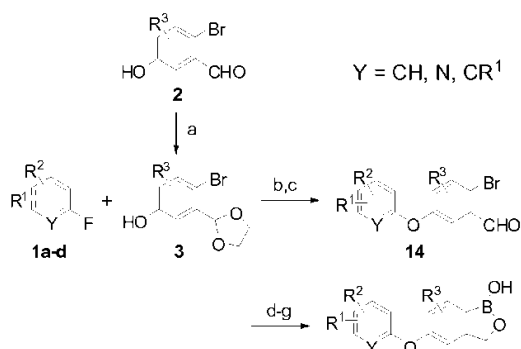
La estrategia B se describe a continuación para la producción de derivados de 5-fenoxi mono o disustituidos:

Estrategia B:



- 10 La estrategia C se describe a continuación para la producción de derivados de 5-fenoxi:

Estrategia C:

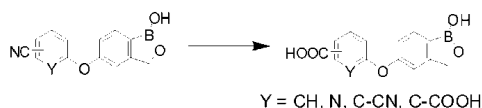


Reactivos y condiciones: (a) etilenglicol, p-TsOH, tolueno, reflujo, 6 h; (b) K_2CO_3 , DMF, 100 °C, durante la noche; (c) 3 M HCl, THF, reflujo, 2 h; (d) NaBH_4 , MeOH, TA, 1 h; (e) 3,4-dihidro-2H-pirano, ácido alcanforsulfónico, CH_2Cl_2 , TA, 2 h; (f) $(i\text{-PrO})_3\text{B}$, $n\text{-BuLi}$, THF, -78 °C hasta TA, 3 h; (g) 6 M HCl, THF, TA, 3 h; (h) NaOH 6 M, MeOH, 1,4-dioxano, reflujo, 6 días; (i) EDCI, HOBT, DMAP, DMF, TA, durante la noche.

- 5 Se sintetizaron derivados de 5-fenoxibenzoxaborol como se demostró anteriormente. Se preparó el andamio de éter diarílico por reacción de sustitución aromática nucleófila. El grupo formilo del compuesto **2** se protegió como un acetal para evitar la autocondensación de **2**. El grupo formilo de **4** se redujo hasta alcohol y se protegió como THP éter. El átomo de boro se introdujo luego por intercambio de halógeno-metal con *n*-BuLi en presencia de borato de triisopropilo, que se conoce como el protocolo de inactivación *in-situ* (Li, W., et al. J. Org. Chem. 2002, 67, 5394-5397. Tras la desprotección del grupo THP por HCl, se cicla el grupo hidroximetilo resultante para proporcionar el oxaborol deseado.

La estrategia D se describe a continuación para la producción de derivados de 5-fenoxi monosustituídos en carboxi:

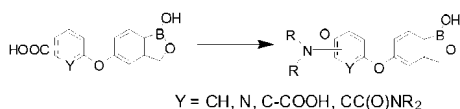
Estrategia D:



- 10 Reactivos y condiciones: NaOH 6 M, MeOH, 1,4-dioxano, reflujo, 6 días. El derivado de carboxi se obtuvo mediante la hidrólisis de base del compuesto ciano correspondiente.

La estrategia E se describe a continuación para la producción de derivados de 5-fenoxi monosustituídos en amida:

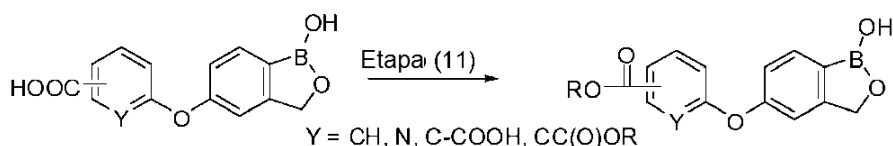
Estrategia E:



- 15 Reactivos y condiciones: EDCI, HOBt, DMAP, DMF, TA, durante la noche. Los derivados de amida se sintetizaron a partir del derivado de carboxi usando condiciones de EDC/HOBt regulares.

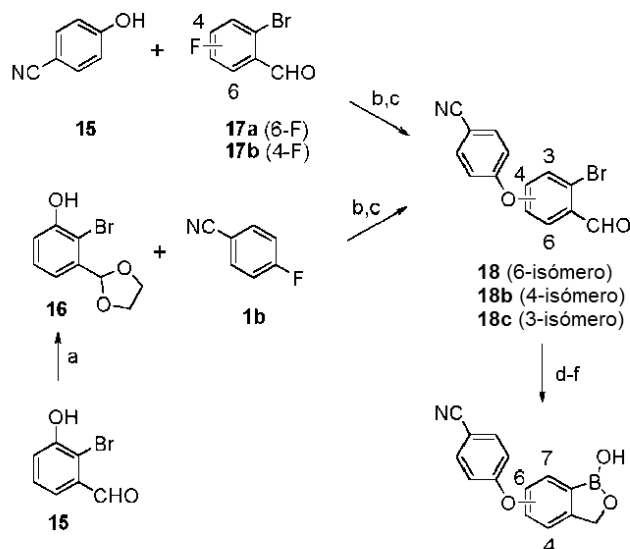
La estrategia F se describe a continuación para la producción de derivados de 5-fenoxi monosustituídos en éster:

Estrategia F:



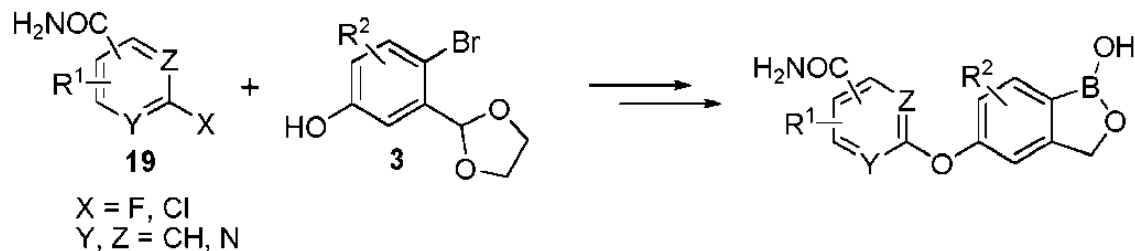
- 20 Etapa 11: Reactivos y condiciones: (a) ROH, ácido sulfúrico (1 a 10% en moles), reflujo 1 a 24 horas o (b) RX (X = Cl, Br, I), base (carbonato de potasio, carbonato de sodio, hidruro de sodio y similares), disolvente (acetona, tetrahidrofurano, *N,N*-dimetilformamida y similares), 0 °C hasta reflujo, 1 a 24 horas.

Se sintetizan diversos derivados de 4-cianofenoxi como se muestra en la estrategia G en formas similares para elaborar los compuestos [I].

Estrategia G:

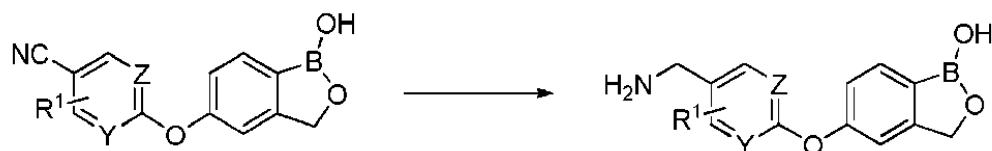
Reactivos y condiciones: (a) etilenglicol, p-TsOH, tolueno, reflujo, 6 h; (b) K_2CO_3 , DMF, 10 0°C, durante la noche; (c) 3 M HCl, THF, reflujo, 2 h; (d) $NaBH_4$, MeOH, TA, 1 h; (e) 3,4-dihidro-2H-pirano, ácido alcanforsulfónico, CH_2Cl_2 , TA, 2 h; (f) $(i\text{-}PrO)_3B$, $n\text{-}BuLi$, THF, -78 °C hasta TA, 3h.

- 5 Los derivados sustituidos con carbamoilo se preparan de la siguiente manera:

Estrategia H:

Estos compuestos se preparan a partir de los compuestos 19 y 3 en un modo similar a la estrategia A.

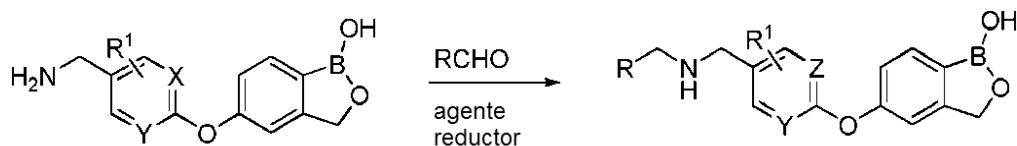
Los derivados sustituidos con aminometilo se preparan de la siguiente manera:

Estrategia I

- 10 Estos compuestos se preparan por hidrogenación de los correspondientes derivados de ciano. La condición típica es usar paladio sobre carbono (5 a 10%) en etanol, metanol, acetato de etilo y similares, a temperatura ambiente hasta reflujo, a presión atmosférica hasta aproximadamente 50 psi durante aproximadamente 1 a aproximadamente 72 horas. Alternativamente, estos compuestos se preparan por reducción de hidruro de aluminio y litio en éter o tetrahidrofurano a aproximadamente 0 ° C hasta reflujo durante aproximadamente 1 a aproximadamente 24 horas.

Los derivados de alquilaminometilo se preparan de la siguiente manera:

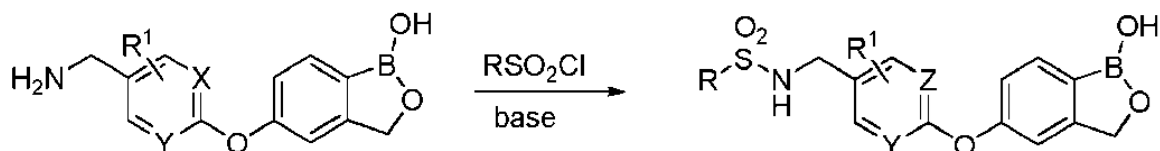
Estrategia J



Esos compuestos se preparan por alquilación reductora regular. En cuanto al agente reductor, habitualmente se utiliza borohidruro de sodio o cianoborohidruro de sodio. En cuanto al disolvente, se utilizan metanol, etanol, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano y similares. La reacción se lleva a cabo entre aproximadamente 0 y aproximadamente 50 °C y se completa entre aproximadamente 1 y aproximadamente 24 horas.

Los derivados de sulfonilaminometilo se preparan de la siguiente manera:

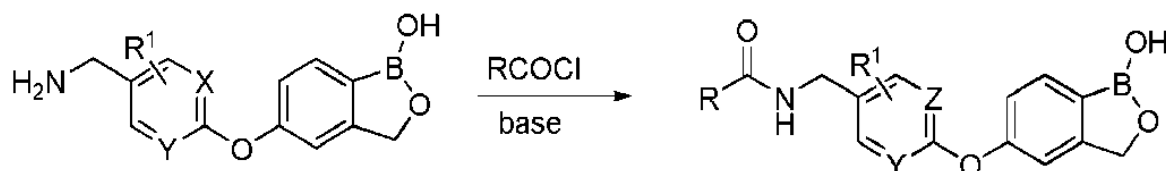
Estrategia K



Estos compuestos se preparan por sulfonilación regular. La amina se trata con 1 a 10 equivalentes de cloruro de sulfonilo. En cuanto a la base, se usan trietilamina, diisopropilamina, DBU, piridina, 4-*N,N*-dimetilaminopiridina, hidruro de sodio, butil-litio y similares. En cuanto a los disolventes, se emplean diclorometano, 1,2-dicloroetano, tetrahidrofurano, acetonitrilo, *N,N*-dimetilformamida y similares. La reacción se lleva a cabo entre aproximadamente 0 y aproximadamente 50 °C y se completa entre aproximadamente 1 hora y aproximadamente 24 horas.

Los derivados de alcanilaminometilo se preparan de la siguiente manera:

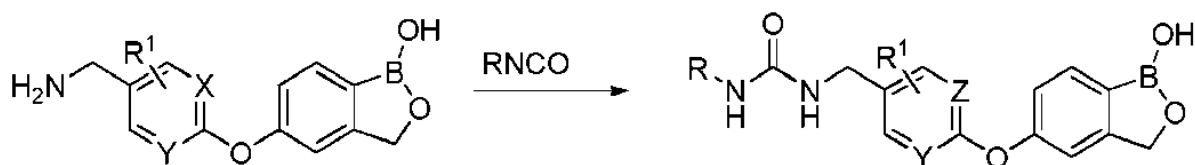
Estrategia L



Estos compuestos se preparan en un modo similar a la estrategia K usando cloruro de ácido en lugar de cloruro de sulfonilo.

Los derivados de urea se preparan de la siguiente manera:

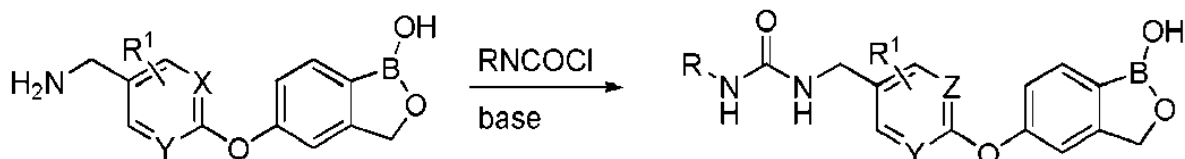
Estrategia M



Estos compuestos se preparan tratando la amina con 1 a 10 equivalentes del correspondiente isocianato. En cuanto al disolvente, se emplean diclorometano, 1,2-dicloroetano, tetrahidrofurano, acetonitrilo, *N,N*-dimetilformamida y similares. La reacción se lleva a cabo entre aproximadamente 0 y aproximadamente 80 °C y se completa entre aproximadamente 1 y aproximadamente 24 horas.

Alternativamente, los derivados de urea se preparan de la siguiente manera:

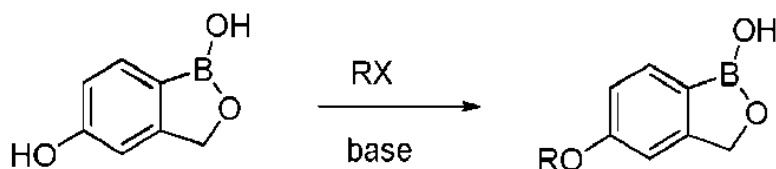
Estrategia N



Estos compuestos se preparan en un modo similar a la estrategia K usando cloruro de carbamoilo en lugar de cloruro de sulfonilo.

- 5 Los derivados de 5-alcoxi se preparan de la siguiente manera:

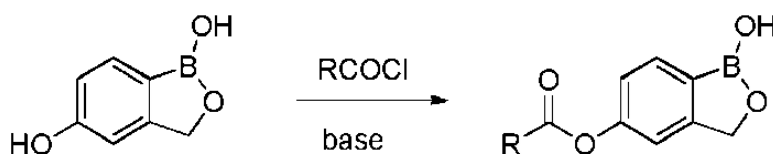
Estrategia P



- 10 Estos compuestos se preparan a partir del derivado de 5-hidroxi por alquilación regular con aproximadamente 1 a aproximadamente 10 equivalentes del haluro de alquilo (RX) y una base. En cuanto a la base, se utilizan carbonato de potasio, carbonato de sodio y carbonato de cesio, hidruro de sodio, terc-butóxido de potasio y similares. En cuanto al disolvente, se emplean acetona, tetrahidrofurano, diclorometano, *N,N*-dimetilformamida y similares. La reacción se lleva a cabo entre aproximadamente 0 y aproximadamente 100 °C y se completa entre aproximadamente 1 y aproximadamente 24 horas.

Los derivados de 5-alcanoiloxi y 5-ariloiloxi se preparan de la siguiente manera:

Estrategia Q



- 15 Estos compuestos se preparan en un modo similar a la estrategia L.

Los compuestos de la invención se pueden convertir en hidratos y solvatos por métodos similares a los descritos en la presente memoria.

III.f) Combinaciones que comprenden agentes terapéuticos adicionales

- 20 Los compuestos de la invención también se pueden usar en asociación con agentes terapéuticos adicionales. La invención proporciona así, en un aspecto más, una asociación que comprende un compuesto descrito en la presente memoria o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo junto con al menos un agente terapéutico adicional. En una realización ilustrativa, el agente terapéutico adicional es un compuesto de la invención. En una realización ilustrativa, el agente terapéutico adicional incluye un átomo de boro. En una realización ilustrativa, el agente terapéutico adicional no contiene un átomo de boro. En una realización ilustrativa, el agente terapéutico adicional es un compuesto descrito en las secciones III a)-e).

- 30 Cuando se usa un compuesto de la invención en asociación con un segundo agente terapéutico activo frente a la misma condición patológica, la dosis de cada compuesto puede diferir de la de cuando se usa el compuesto solo. Los expertos en la materia estimarán fácilmente las dosis apropiadas. Se estimará que la cantidad de un compuesto de la invención requerida para uso en el tratamiento variará con la naturaleza de la enfermedad que se esté tratando y la edad y la enfermedad del paciente y por último dependerá del criterio del médico o veterinario que le atienda. En una realización ilustrativa, el agente terapéutico adicional es un antiinflamatorio. En una realización ilustrativa, el agente terapéutico adicional es un esteroide o ciclosporina o psoralen o UVA o retinoide o metotrexeto o análogo de vitamina D₃. En una realización ilustrativa, el esteroide es un esteroide sistémico o un esteroide tópico. En una

realización ilustrativa, el agente terapéutico adicional es un esteroide tópico o una antihistamina, o un inhibidor de calcineurina. En una realización ilustrativa, el agente terapéutico adicional es CC-10004 -AWD-12-281. En una realización ilustrativa, el agente terapéutico adicional es un corticosteroide o un AINE. En una realización ilustrativa, el agente terapéutico adicional es un inhibidor de PDE4. En una realización ilustrativa, el agente terapéutico adicional es rolipram o roflumilast.

Los componentes individuales de dichas asociaciones se pueden administrar de manera simultánea o de manera secuencial en una forma farmacéutica unitaria. La forma farmacéutica unitaria puede ser una sola forma farmacéutica unitaria o múltiples formas farmacéuticas unitarias. En una realización ilustrativa, la invención proporciona una asociación en una forma farmacéutica unitaria única. Un ejemplo de una forma farmacéutica unitaria única es una cápsula en la que están contenidos tanto el compuesto de la invención como el agente terapéutico adicional dentro de la misma cápsula. En una realización ilustrativa, la invención proporciona una asociación en una forma farmacéutica de dos unidades. Un ejemplo de una forma farmacéutica de dos unidades es una primera cápsula que contiene el compuesto de la invención y una segunda cápsula que contiene el agente terapéutico adicional. Así, el término "unidad única" o "dos unidades" o "unidad múltiple" se refiere al objeto que ingiere el paciente, no a los componentes interiores del objeto. Los expertos en la materia estimarán fácilmente las dosis apropiadas de agentes terapéuticos conocidos.

Las combinaciones a las que se hace referencia en la presente memoria pueden convenientemente presentarse para uso en la forma de una formulación farmacéutica. Así, una realización ilustrativa de la invención es una formulación farmacéutica que comprende: a) un compuesto de la invención; b) un agente terapéutico adicional y c) un excipiente farmacéuticamente aceptable. En una realización ilustrativa, la formulación farmacéutica es una forma farmacéutica unitaria. En una realización ilustrativa, la formulación farmacéutica es una forma farmacéutica unitaria única. En una realización ilustrativa, la formulación farmacéutica es una forma farmacéutica de dos unidades. En una realización ilustrativa, la formulación farmacéutica es una forma farmacéutica de dos unidades que comprende una primera forma farmacéutica unitaria y una segunda forma farmacéutica unitaria, en la que la primera forma farmacéutica unitaria incluye: a) un compuesto de la invención y b) un primer excipiente farmacéuticamente aceptable y la segunda forma farmacéutica unitaria incluye c) un agente terapéutico adicional y d) un segundo excipiente farmacéuticamente aceptable.

IV. Los métodos

a) Reducción de la producción de una citocina y/o quimiocina

La descripción da a conocer un método para reducir la producción de una citocina y/o quimiocina, en donde el método comprende: poner en contacto una célula con un compuesto de la invención, en donde se reduce la producción de la citocina y/o la quimiocina por parte de la célula. La descripción da a conocer un método para reducir la producción de una citocina y/o quimiocina, en donde el método comprende: poner en contacto una célula con un compuesto descrito en este documento o su sal farmacéuticamente aceptable, en donde se reduce la producción de la citocina y/o la quimiocina por parte de la célula. En una realización ilustrativa, el compuesto de la invención es un compuesto descrito en la presente memoria o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En una realización ilustrativa, el compuesto de la invención es un compuesto descrito en la presente memoria. En una realización ilustrativa, la célula se pone en contacto con una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto. En una realización ilustrativa, el compuesto es un compuesto de acuerdo con la fórmula descrita en la presente memoria. En una realización ilustrativa, el compuesto es un miembro seleccionado entre D2, D3, D4, D5, D6, D8, D10, D11, D12, D13, D14, D15, D16, D17, D23, D24, D25, D26, D28, D29, D30, D31, D32, D33, D34, D37, D38, D39, D40, D41, D42, D43, D45, D46, D47, D84, D85, D86, D95, D96, D97, D98, D99, D100, D101, D102, D106, D107, D108, D109, D110, D111, D113, D115, D118, D119, D120, D121, D123, D124, D125, D126, D127, D128, D129, D130, D131, D132, D133, D134, D135, D136, D137, D138, D140, D141, D142, D143, D144, D145, D146 y D147. En una realización ilustrativa, el compuesto es un miembro seleccionado entre D46, D86, D99, D100, D107, D108, D125, D126, D127, D128, D131, D140 y D141, y sus sales. En una realización ilustrativa, el compuesto es un miembro seleccionado entre D95, D96, D97, D102, D110, D111, D113, D115, D121, D129, D130, D132, y sus sales. En una realización ilustrativa, el compuesto es un miembro seleccionado entre D47, D109, D118, D119, D120, D123, y sus sales. En una realización ilustrativa, el compuesto es un miembro seleccionado entre D98, D101 y D106, y sus sales. En una realización ilustrativa, el compuesto es un miembro seleccionado entre D11, D12, D37, D38, D39, D40, D41, D42, D43, D124, D142, D143, D146, y sus sales. En una realización ilustrativa, el compuesto es un miembro seleccionado entre D14, D15, D16, D17, D28, D29, D30, D31, D133, D134, D135, D144, D145, D147, y sus sales.

En una realización ilustrativa, el método es para reducir la producción de una citocina, que es una citocina TH1. En una realización ilustrativa, la citocina TH1 es un miembro seleccionado entre IFN- γ e IL-2.

En una realización ilustrativa, el método es para reducir la producción de una citocina, que es una citocina TH2. En una realización ilustrativa, la citocina TH2 es un miembro seleccionado entre IL-4, IL-5 e IL-10.

En una realización ilustrativa, el método para reducir la producción de una citocina es un miembro seleccionado entre IL-1 α , IL-1 β , IL-2, IL-3, IL-6, IL-7, IL-9, IL-12, IL-17, IL-18, IL-23, TNF- α , LT, LIF, Oncostatina, IFN α , IFN β e

IFN- γ . En otra realización ilustrativa, la citocina es un miembro seleccionado entre IL-1 β , IL-2, IL-3, IL-6, IL-7, IL-9, IL-12, IL-23, TNF- α , LT, LIF, Oncostatina y IFN- γ . En otra realización ilustrativa, la citocina es un miembro seleccionado entre IL-1 β , IL-2, IL-23, TNF- α y IFN- γ . En otra realización ilustrativa, la citocina es TNF- α .

5 En una realización ilustrativa, el método es para reducir la liberación de una citocina, que es un miembro seleccionado entre IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IL-23, TNF- α e IFN- γ .

En una realización ilustrativa, el método es para reducir la producción de una citocina, que es un miembro seleccionado entre IL-4, IL-10, IL-11, W-13 y TGF- β .

10 En una realización ilustrativa, el método es para reducir la producción de una quimiocina, que es un miembro seleccionado entre IL-8, Gro- α , MIP-1, MCP-1, PGE2, ENA-78 y RANTES. En una realización ilustrativa, la quimiocina es un miembro seleccionado entre MCP-1 y PGE2.

15 En una realización ilustrativa, para cualquiera de los métodos descritos en la presente memoria, el compuesto de la invención está presente en una cantidad que va a inhibir la producción de una citocina y/o quimiocina en por lo menos aproximadamente 5 a aproximadamente 100%, o por lo menos aproximadamente 30 a aproximadamente 100%, 40 a aproximadamente 100%, o por lo menos aproximadamente 50 a aproximadamente 100%, o por lo menos aproximadamente 60 a aproximadamente 100%, o por lo menos aproximadamente 70 a aproximadamente 100%, o por lo menos aproximadamente 80 a aproximadamente 100%, o por lo menos aproximadamente 90 a aproximadamente 100%, o por lo menos aproximadamente 30 a aproximadamente 70%, o por lo menos aproximadamente 40 a aproximadamente 90%, o por lo menos aproximadamente 45 a aproximadamente 80%, o por lo menos aproximadamente 55 a aproximadamente 75%, o por lo menos aproximadamente 75 a aproximadamente 98%, o por lo menos aproximadamente 55 a aproximadamente 99%, o por lo menos aproximadamente 5% a aproximadamente 20% o por lo menos aproximadamente 10% a aproximadamente 25%. En una realización ilustrativa, el compuesto de la invención es un compuesto descrito en la presente memoria.

b) Aumento de la producción de una citocina y/o quimiocina

25 La descripción da a conocer un método para aumentar la producción de una citocina y/o quimiocina, en donde el método comprende: poner en contacto una célula con un compuesto de la invención, en donde se aumenta la producción de la citocina y/o la quimiocina por parte de la célula. En una realización ilustrativa, el compuesto se describe en este documento o su sal farmacéuticamente aceptable. En una realización ilustrativa, el compuesto de la invención es un compuesto descrito en la presente memoria. En una realización ilustrativa, la célula se pone en contacto con una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto. En una realización ilustrativa, el compuesto es un compuesto de acuerdo con la fórmula descrita en la presente memoria. En una realización ilustrativa, el compuesto es un miembro seleccionado entre D2, D3, D4, D5, D6, D8, D10, D11, D12, D13, D14, D15, D16, D17, D23, D24, D25, D26, D28, D29, D30, D31, D32, D33, D34, D37, D38, D39, D40, D41, D42, D43, D45, D46, D47, D84, D85, D86, D95, D96, D97, D98, D99, D100, D101, D102, D106, D107, D108, D109, D110, D111, D113, D115, D118, D119, D120, D121, D123, D124, D125, D126, D127, D128, D129, D130, D131, D132, D133, D134, D135, D136, D137, D138, D140, D141, D142, D143, D144, D145, D146 y D147.

En una realización ilustrativa, el método es para aumentar la producción de una citocina, que es una citocina TH1. En una realización ilustrativa, la citocina TH1 es un miembro seleccionado entre IFN- γ e IL-2.

En una realización ilustrativa, el método es para aumentar la producción de una citocina, que es una citocina TH2. En una realización ilustrativa, la citocina TH2 es un miembro seleccionado entre IL-4, IL-5 e IL-10.

40 En una realización ilustrativa, el método es para aumentar la producción de una citocina, que es un miembro seleccionado entre IL-4, IL-10, IL-11, W-13 y TGF- β .

En una realización ilustrativa, el método es para aumentar la producción de una quimiocina, que es un miembro seleccionado entre IL-8, Gro- α , MIP-1, MCP-1, PGE2, ENA-78 y RANTES. En una realización ilustrativa, la quimiocina es un miembro seleccionado entre MCP-1 y PGE2.

45 En una realización ilustrativa, para cualquiera de los métodos descritos en la presente memoria, el compuesto de la invención está presente en una cantidad que va a aumentar la producción de una citocina y/o quimiocina en por lo menos aproximadamente 5 a aproximadamente 100%, o por lo menos aproximadamente 30 a aproximadamente 100%, 40 a aproximadamente 100%, o por lo menos aproximadamente 50 a aproximadamente 100%, o por lo menos aproximadamente 60 a aproximadamente 100%, o por lo menos aproximadamente 70 a aproximadamente 100%, o por lo menos aproximadamente 80 a aproximadamente 100%, o por lo menos aproximadamente 90 a aproximadamente 100%, o por lo menos aproximadamente 30 a aproximadamente 70%, o por lo menos aproximadamente 40 a aproximadamente 90%, o por lo menos aproximadamente 45 a aproximadamente 80%, o por lo menos aproximadamente 55 a aproximadamente 75%, o por lo menos aproximadamente 75 a aproximadamente 98%, o por lo menos aproximadamente 55 a aproximadamente 99%, o por lo menos aproximadamente 5% a aproximadamente 20% o por lo menos aproximadamente 10% a aproximadamente 25%. En una realización ilustrativa, el compuesto de la invención es un compuesto descrito en la presente memoria.

c) Reducción de la liberación de una citocina y/o quimiocina

La descripción da a conocer un método para reducir la liberación de una citocina y/o quimiocina, en donde el método comprende: poner en contacto una célula con un compuesto de la invención, en donde se reduce la liberación de la citocina y/o la quimiocina por parte de la célula. En una realización ilustrativa, el compuesto de la invención es un compuesto descrito en la presente memoria o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. El compuesto de la invención es un compuesto descrito en la presente memoria. En una realización ilustrativa, la célula se pone en contacto con una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto. En una realización ilustrativa, el compuesto es un compuesto de acuerdo con la fórmula descrita en la presente memoria. En una realización ilustrativa, el compuesto es un miembro seleccionado entre D2, D3, D4, D5, D6, D8, D10, D11, D12, D13, D14, D15, D16, D17, D23, D24, D25, D26, D28, D29, D30, D31, D32, D33, D34, D37, D38, D39, D40, D41, D42, D43, D45, D46, D47, D84, D85, D86, D95, D96, D97, D98, D99, D100, D101, D102, D106, D107, D108, D109, D110, D111, D113, D115, D118, D119, D120, D121, D123, D124, D125, D126, D127, D128, D129, D130, D131, D132, D133, D134, D135, D136, D137, D138, D140, D141, D142, D143, D144, D145, D146 y D147. En una realización ilustrativa, el compuesto es un miembro seleccionado entre D46, D86, D99, D100, D107, D108, D125, D126, D127, D128, D131, D140 y D141, y sus sales. En una realización ilustrativa, el compuesto es un miembro seleccionado entre D95, D96, D97, D102, D110, D111, D113, D115, D121, D129, D130, D132, y sus sales. En una realización ilustrativa, el compuesto es un miembro seleccionado entre D47, D109, D118, D119, D120, D123, y sus sales. En una realización ilustrativa, el compuesto es un miembro seleccionado entre D98, D101, D106, y sus sales. En una realización ilustrativa, el compuesto es un miembro seleccionado entre D11, D12, D37, D38, D39, D40, D41, D42, D43, D124, D142, D143, D146, y sus sales. En una realización ilustrativa, el compuesto es un miembro seleccionado entre D14, D15, D16, D17, D28, D29, D30, D31, D133, D134, D135, D144, D145, D147, y sus sales.

En una realización ilustrativa, el método es para reducir la liberación de una citocina, que es una citocina TH1. En una realización ilustrativa, la citocina TH1 es un miembro seleccionado entre IFN- γ e IL-2.

En una realización ilustrativa, el método es para reducir la liberación de una citocina, que es una citocina TH2. En una realización ilustrativa, la citocina TH2 es un miembro seleccionado entre IL-4, IL-5 e IL-10.

En una realización ilustrativa, el método para reducir la liberación de una citocina es un miembro seleccionado entre IL-1 α , IL-1 β , IL-2, IL-3, IL-6, IL-7, IL-9, IL-12, IL-17, IL-18, IL-23, TNF- α , LT, LIF, Oncostatina, IFN α , IFN β e IFN- γ . En otra realización ilustrativa, la citocina es un miembro seleccionado entre IL-1 β , IL-2, IL-3, IL-6, IL-7, IL-9, IL-12, IL-23, TNF- α , LT, LIF, Oncostatina e IFN- γ . En otra realización ilustrativa, la citocina es un miembro seleccionado entre IL-1 β , IL-2, IL-23, TNF- α e IFN- γ . En otra realización ilustrativa, la citocina es TNF- α . En otra realización ilustrativa, la citocina es TNF- γ .

En una realización ilustrativa, el método es para reducir la liberación de una citocina, que es un miembro seleccionado entre IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IL-23, TNF- α e IFN- γ .

En una realización ilustrativa, el compuesto de la invención reduce la liberación de IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IL-23, TNF- α e IFN- γ .

En una realización ilustrativa, el método es para reducir la liberación de una citocina, que es un miembro seleccionado entre IL-4, IL-10, IL-11, W-13 y TGF- β .

En una realización ilustrativa, el método es para reducir la liberación de una quimiocina, que es un miembro seleccionado entre IL-8, Gro- α , MIP-1, MCP-1, PGE2, ENA-78 y RANTES. En una realización ilustrativa, la quimiocina es un miembro seleccionado entre MCP-1 y PGE2.

En una realización ilustrativa, el compuesto de la invención reduce la liberación de TNF- α , IL-2, IFN γ , IL-5 e IL-10. En una realización ilustrativa, el compuesto de la invención no reduce sustancialmente la liberación de IL-1 β , IL-6 e IL-8. En una realización ilustrativa, el compuesto de la invención no reduce sustancialmente la liberación de IL-1 β . En una realización ilustrativa, el compuesto de la invención no reduce sustancialmente la liberación de IL-4. En una realización ilustrativa, el compuesto reduce la liberación de IL-12 e IL-23.

En una realización ilustrativa, para cualquiera de los métodos descritos en la presente memoria, el compuesto de la invención está presente en una cantidad que va a reducir la liberación de una citocina y/o quimiocina en por lo menos aproximadamente 5 a aproximadamente 100%, o por lo menos aproximadamente 30 a aproximadamente 100%, 40 a aproximadamente 100%, o por lo menos aproximadamente 50 a aproximadamente 100%, o por lo menos aproximadamente 60 a aproximadamente 100%, o por lo menos aproximadamente 70 a aproximadamente 100%, o por lo menos aproximadamente 80 a aproximadamente 100%, o por lo menos aproximadamente 90 a aproximadamente 100%, o por lo menos aproximadamente 30 a aproximadamente 70%, o por lo menos aproximadamente 40 a aproximadamente 90%, o por lo menos aproximadamente 45 a aproximadamente 80%, o por lo menos aproximadamente 55 a aproximadamente 75%, o por lo menos aproximadamente 75 a aproximadamente 98%, o por lo menos aproximadamente 55 a aproximadamente 99%, o por lo menos aproximadamente 5% a aproximadamente 20% o por lo menos aproximadamente 10% a aproximadamente 25%. En otra realización ilustrativa, el compuesto de la invención es un compuesto descrito en la presente memoria o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

d) Aumento de la liberación de una citocina y/o quimiocina

La descripción da a conocer un método para aumentar la producción de una citocina y/o quimiocina, en donde el método comprende: poner en contacto una célula con un compuesto de la invención, en donde se aumenta la liberación de la citocina y/o la quimiocina por parte de la célula. En una realización ilustrativa, el compuesto de la invención es un compuesto descrito en la presente memoria o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En una realización ilustrativa, el compuesto se describe en la presente memoria. En una realización ilustrativa, la célula se pone en contacto con una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto. En una realización ilustrativa, el compuesto es un compuesto de acuerdo con la fórmula descrita en la presente memoria. En una realización ilustrativa, el compuesto es un miembro seleccionado entre D2, D3, D4, D5, D6, D8, D10, D11, D12, D13, D14, D15, D16, D17, D23, D24, D25, D26, D28, D29, D30, D31, D32, D33, D34, D37, D38, D39, D40, D41, D42, D43, D45, D46, D47, D84, D85, D86, D95, D96, D97, D98, D99, D100, D101, D102, D106, D107, D108, D109, D110, D111, D113, D115, D118, D119, D120, D121, D123, D124, D125, D126, D127, D128, D129, D130, D131, D132, D133, D134, D135, D136, D137, D138, D140, D141, D142, D143, D144, D145, D146 y D147.

En una realización ilustrativa, el método es para aumentar la liberación de una citocina, que es una citocina TH1. En una realización ilustrativa, la citocina TH1 es un miembro seleccionado entre IFN- γ e IL-2.

En una realización ilustrativa, el método es para aumentar la liberación de una citocina, que es una citocina TH2. En una realización ilustrativa, la citocina TH2 es un miembro seleccionado entre IL-4, IL-5 e IL-10.

En una realización ilustrativa, el método es para aumentar la liberación de una citocina, que es un miembro seleccionado entre IL-4, IL-10, IL-11, W-13 y TGF- β .

En una realización ilustrativa, el método es para aumentar la liberación de una quimiocina, que es un miembro seleccionado entre IL-8, Gro- α , MIP-1, MCP-1, PGE2, ENA-78 y RANTES. En una realización ilustrativa, la quimiocina es un miembro seleccionado entre MCP-1 y PGE2.

En una realización ilustrativa, para cualquiera de los métodos descritos en la presente memoria, el compuesto de la invención está presente en una cantidad que va a aumentar la liberación de una citocina y/o quimiocina en por lo menos aproximadamente 5 a aproximadamente 100%, o por lo menos aproximadamente 30 a aproximadamente 100%, 40 a aproximadamente 100%, o por lo menos aproximadamente 50 a aproximadamente 100%, o por lo menos aproximadamente 60 a aproximadamente 100%, o por lo menos aproximadamente 70 a aproximadamente 100%, o por lo menos aproximadamente 80 a aproximadamente 100%, o por lo menos aproximadamente 90 a aproximadamente 100%, o por lo menos aproximadamente 30 a aproximadamente 70%, o por lo menos aproximadamente 40 a aproximadamente 90%, o por lo menos aproximadamente 45 a aproximadamente 80%, o por lo menos aproximadamente 55 a aproximadamente 75%, o por lo menos aproximadamente 75 a aproximadamente 98%, o por lo menos aproximadamente 55 a aproximadamente 99%, o por lo menos aproximadamente 5% a aproximadamente 20% o por lo menos aproximadamente 10% a aproximadamente 25%. En una realización ilustrativa, el compuesto de la invención es un compuesto descrito en la presente memoria o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

e) Inhibición de una fosfodiesterasa

La descripción da a conocer un método para inhibir una fosfodiesterasa (PDE), en donde el método comprende: poner en contacto la fosfodiesterasa con un compuesto de la invención, en donde se inhibe la fosfodiesterasa. En una realización ilustrativa, el compuesto de la invención es un compuesto descrito en la presente memoria o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En una realización ilustrativa, el compuesto de la invención es un compuesto descrito en la presente memoria. En una realización ilustrativa, la cantidad del compuesto es una cantidad terapéuticamente eficaz.

En una realización ilustrativa, el compuesto es un miembro seleccionado entre D2, D3, D4, D5, D6, D8, D10, D11, D12, D13, D14, D15, D16, D17, D23, D24, D25, D26, D28, D29, D30, D31, D32, D33, D34, D37, D38, D39, D40, D41, D42, D43, D45, D46, D47, D84, D85, D86, D95, D96, D97, D98, D99, D100, D101, D102, D106, D107, D108, D109, D110, D111, D113, D115, D118, D119, D120, D121, D123, D124, D125, D126, D127, D128, D129, D130, D131, D132, D133, D134, D135, D136, D137, D138, D140, D141, D142, D143, D144, D145, D146 y D147. En una realización ilustrativa, el compuesto es un miembro seleccionado entre D46, D86, D99, D100, D107, D108, D125, D126, D127, D128, D131, D140 y D141, y sus sales. En una realización ilustrativa, el compuesto es un miembro seleccionado entre D95, D96, D97, D102, D110, D111, D113, D115, D121, D129, D130, D132, y sus sales. En una realización ilustrativa, el compuesto es un miembro seleccionado entre D47, D109, D118, D119, D120, D123, y sus sales. En una realización ilustrativa, el compuesto es un miembro seleccionado entre D98, D101, D106, y sus sales. En una realización ilustrativa, el compuesto es un miembro seleccionado entre D11, D12, D37, D38, D39, D40, D41, D42, D43, D124, D142, D143, D146, y sus sales. En una realización ilustrativa, el compuesto es un miembro seleccionado entre D14, D15, D16, D17, D28, D29, D30, D31, D133, D134, D135, D144, D145, D147, y sus sales.

En una realización ilustrativa, la fosfodiesterasa es un miembro seleccionado entre PDE1, PDE2, PDE3, PDE4, PDE5, PDE6, PDE7, PDE8, PDE9, PDE10 y PDE11. En una realización ilustrativa, la fosfodiesterasa es PDE4. En una realización ilustrativa, la PDE4 es un miembro seleccionado entre PDE4A, PDE4B, PDE4C y PDE4D. En una

realización ilustrativa, la PDE4 es PDE4B. En una realización ilustrativa, la fosfodiesterasa es PDE7.

En una realización ilustrativa, la descripción da a conocer un método para inhibir una fosfodiesterasa 4 (PDE4), sin inhibir significativamente por lo menos una PDE que es un miembro seleccionado entre PDE1, PDE2, PDE3, PDE5 y PDE6, que implica poner en contacto una célula con un compuesto de la invención, facilitando así dicha inhibición.

5 En otra realización ilustrativa, la descripción da a conocer un método para inhibir una fosfodiesterasa 4 (PDE4), en donde el método comprende: poner en contacto la fosfodiesterasa con D46 o D86 o D99 o D100 o D107 o D108 o D125 o D126 o D127 o D128 o D131 o D140 y D141, o su sal farmacéuticamente aceptable, en donde se inhibe la fosfodiesterasa 4 (PDE4).

10 En otra realización ilustrativa, la descripción da a conocer un método para inhibir una fosfodiesterasa 4 (PDE4), en donde el método comprende: poner en contacto la fosfodiesterasa con D95 o D96 o D97 o D102 o D110 o D111 o D113 o D115 o D121 o D129 o D130 o D132, y/o su sal farmacéuticamente aceptable, en donde se inhibe la fosfodiesterasa 4 (PDE4).

15 En otra realización ilustrativa, la descripción da a conocer un método para inhibir una fosfodiesterasa 4 (PDE4), en donde el método comprende: poner en contacto la fosfodiesterasa con D47 o D109 o D118 o D119 o D120 o D123, o su sal farmacéuticamente aceptable, en donde se inhibe la fosfodiesterasa 4 (PDE4).

En otra realización ilustrativa, la descripción da a conocer un método para inhibir una fosfodiesterasa 4 (PDE4), en donde el método comprende: poner en contacto la fosfodiesterasa con D98 o D101 o D106 y, o su sal farmacéuticamente aceptable, en donde se inhibe la fosfodiesterasa 4 (PDE4).

20 En otra realización ilustrativa, la descripción da a conocer un método para inhibir una fosfodiesterasa 4 (PDE4), en donde el método comprende: poner en contacto la fosfodiesterasa con D11 o D12 o D37 o D38 o D39 o D40 o D41 o D42 o D43 o D124 o D142 o D143 o D146, y/o su sal farmacéuticamente aceptable, en donde se inhibe la fosfodiesterasa 4 (PDE4).

25 En otra realización ilustrativa, la descripción da a conocer un método para inhibir una fosfodiesterasa 4 (PDE4), en donde el método comprende: poner en contacto la fosfodiesterasa con D14 o D15 o D16 o D17 o D28 o D29 o D30 o D31 o D133 o D134 o D135 o D144 o D145 o D147, y/o su sal farmacéuticamente aceptable, en donde se inhibe la fosfodiesterasa 4 (PDE4).

30 En una realización ilustrativa, para cualquiera de los métodos descritos en la presente memoria, o un compuesto descrito por la fórmula de la presente memoria, está presente en una cantidad que va a inhibir una fosfodiesterasa descrita en la presente memoria en por lo menos aproximadamente 5 a aproximadamente 100%, o por lo menos aproximadamente 30 a aproximadamente 100%, 40 a aproximadamente 100%, o por lo menos aproximadamente 50 a aproximadamente 100%, o por lo menos aproximadamente 60 a aproximadamente 100%, o por lo menos aproximadamente 70 a aproximadamente 100%, o por lo menos aproximadamente 80 a aproximadamente 100%, o por lo menos aproximadamente 90 a aproximadamente 100%, o por lo menos aproximadamente 30 a aproximadamente 70%, o por lo menos aproximadamente 40 a aproximadamente 90%, o por lo menos aproximadamente 45 a aproximadamente 80%, o por lo menos aproximadamente 55 a aproximadamente 75%, o por lo menos aproximadamente 75 a aproximadamente 98%, o por lo menos aproximadamente 55 a aproximadamente 99%, o por lo menos aproximadamente 5% a aproximadamente 20% o por lo menos aproximadamente 10% a aproximadamente 25%. En una realización ilustrativa, el compuesto de la invención es un compuesto descrito en la presente memoria o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

40 1) Condiciones y efectos

En otro aspecto, la invención da a conocer compuestos para uso en el tratamiento y/o la prevención de una afección, y/o para potenciar un efecto, en un animal, en donde el uso comprende administrar al animal una cantidad eficaz de un compuesto de la descripción, y de este modo tratar y/o prevenir la afección. En una realización ilustrativa, el compuesto de la descripción es un compuesto descrito en la presente memoria. En una realización ilustrativa, el compuesto de la descripción es una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto descrito en la presente memoria. En una realización ilustrativa, la cantidad eficaz es una cantidad eficaz para tratar la afección. En una realización ilustrativa, la cantidad eficaz es una cantidad eficaz para prevenir la afección. En una realización ilustrativa, el animal no necesita un tratamiento con el compuesto de la descripción. En una realización ilustrativa, el compuesto es un compuesto de acuerdo con la fórmula descrita en la presente memoria. En otro aspecto, la descripción da a conocer un compuesto para uso en el tratamiento de una afección en un animal que necesita el tratamiento, en donde el uso comprende administrar al animal una cantidad de un compuesto de la descripción, tratando así la afección. En otro aspecto, la descripción da a conocer un compuesto para uso en el tratamiento de una afección en un animal que necesita el tratamiento, que comprende administrar al animal una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la descripción, tratando así la afección. En otro aspecto, la descripción da a conocer un compuesto para uso en la prevención de una afección en un animal, en donde el uso comprende administrar al animal una cantidad de un compuesto de la descripción, previniendo así la afección. En otro aspecto, la descripción da a conocer un compuesto para potenciar un efecto en un animal, en donde el uso comprende administrar al animal una cantidad eficaz de un compuesto de la descripción, potenciando así el efecto. En una

realización ilustrativa, el compuesto de acuerdo con una fórmula se describe en la sección titulada "Inhibición de una fosfodiesterasa". En una realización ilustrativa, el compuesto es un miembro seleccionado entre **D2, D3, D4, D5, D6, D8, D10, D11, D12, D13, D14, D15, D16, D17, D23, D24, D25, D26, D28, D29, D30, D31, D32, D33, D34, D37, D38, D39, D40, D41, D42, D43, D45, D46, D47, D84, D85, D86, D95, D96, D97, D98, D99, D100, D101, D102, D106, D107, D108, D109, D110, D111, D113, D115, D118, D119, D120, D121, D123, D124, D125, D126, D127, D128, D129, D130, D131, D132, D133, D134, D135, D136, D137, D138, D140, D141, D142, D143, D144, D145, D146 y D147**. En una realización ilustrativa, el compuesto es un miembro seleccionado entre D46, D86, D99, D100, D107, D108, D125, D126, D127, D128, D131, D140 y D141, y sus sales. En una realización ilustrativa, el compuesto es un miembro seleccionado entre D95, D96, D97, D102, D110, D111, D113, D115, D121, D129, D130, D132, y sus sales.

En una realización ilustrativa, el compuesto es un miembro seleccionado entre D47, D109, D118, D119, D120, D123, y sus sales. En una realización ilustrativa, el compuesto es un miembro seleccionado entre D98, D101, D106, y sus sales. En una realización ilustrativa, el compuesto es un miembro seleccionado entre D11, D12, D37, D38, D39, D40, D41, D42, D43, D124, D142, D143, D146, y sus sales. En una realización ilustrativa, el compuesto es un miembro seleccionado entre D14, D15, D16, D17, D28, D29, D30, D31, D133, D134, D135, D144, D145, D147, y sus sales.

En una realización ilustrativa, la afección es una enfermedad. En una realización ilustrativa, la afección es una afección inflamatoria. En una realización ilustrativa, la afección implica el incremento de la producción de una citocina y/o una quimiocina. En una realización ilustrativa, la afección implica la reducción de la producción de una citocina y/o una quimiocina. En una realización ilustrativa, la afección implica la reducción de la liberación de una citocina y/o una quimiocina. En una realización ilustrativa, la afección implica la inhibición de una fosfodiesterasa. En una realización ilustrativa, el compuesto es en una cantidad suficiente para tratar la enfermedad relacionada con inflamación, inhibiendo la expresión de citocinas pro-inflamatorias o estimulando la expresión de citocinas anti-inflamatorias, pero la cantidad deberá ser inferior a la suficiente como para inhibir sustancialmente las cinasas dependientes de ciclina. En una realización ilustrativa, la afección es mediada por una citocina. En una realización ilustrativa, la afección es mediada por una quimiocina. En una realización ilustrativa, la afección es mediada por un neutrófilo. En una realización ilustrativa, la afección es mediada por una fosfodiesterasa. En una realización ilustrativa, la afección es mediada por una fosfodiesterasa 4. En una realización ilustrativa, la afección es mediada por una fosfodiesterasa 7.

En una realización ilustrativa, la afección es un miembro seleccionado entre periodontitis, queratoconjuntivitis sicca, artritis reumatoidea, artrosis, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, artritis psoriásica, artritis traumática, artritis con rubeola, enfermedad inflamatoria de los intestinos, esclerosis múltiple, psoriasis, enfermedad injerto contra hospedante, lupus eritematoso sistémico, lupus eritematoso cutáneo, síndrome de choque tóxico, síndrome de intestino irritable, degeneración muscular, rechazos de injertos, pancreatitis, insulinitis, glomerulonefritis, nefropatía diabética, fibrosis renal, insuficiencia renal crónica, gota, lepra, sinovitis aguda, síndrome de Reiter, artritis gotosa, enfermedad de Behcet, espondilitis, endometriosis, afecciones inflamatorias no articulares como síndrome del disco intervertebral, bursitis, tendinitis, tenosinovitis o síndrome fibromiálgico; y dolor agudo y crónico, incluidos, aunque sin limitarse a ello, dolor neurológico, neuropatías, polineuropatías, polineuropatías relacionadas con diabetes, traumatismo, migraña, tensión y cefalea en brotes, enfermedad de Horton, úlceras varicosas, neuralgias, dolor músculo-esquelético, dolor ósteo-traumático, fracturas, algodistrofia, espondilartritis, fibromialgia, síndrome del miembro fantasma, lumbalgia, dolor vertebral, dolor postquirúrgico, ciática inducida por un disco intervertebral herniado, dolor relacionado con el cáncer, dolor vascular, dolor visceral, dolor relacionado con el alumbramiento o VIH. Otras enfermedades mediadas por citocinas son alergia, enfermedad metabólica, una complicación asociada a la quimioterapia/radioterapia; diabetes de tipo I; diabetes de tipo II; una enfermedad hepática; un trastorno gastrointestinal; una enfermedad oftalmológica; conjuntivitis alérgica; retinopatía diabética; síndrome de Sjogren; uveítis; un trastorno pulmonar, una enfermedad renal; dermatitis; caquexia asociada al VIH; paludismo cerebral; espondilitis anquilosante; lepra; anemia; fibromialgia, insuficiencia renal, accidente cerebrovascular, insuficiencia cardíaca crónica, endotoxemia, lesión por reperfusión, reperfusión por isquemia, isquemia de miocardio, restenosis, trombosis, angiogénesis, enfermedad cardíaca coronaria, enfermedad arterial coronaria, síndrome coronario agudo, arteritis Takayasu, insuficiencia cardíaca tal como insuficiencia cardíaca, estenosis de la válvula aórtica, cardiomiopatía, miocarditis, vasculitis, restenosis vascular, enfermedad valvular o derivación arterial coronaria; hipercolesterolemia, enfermedades o afecciones relacionadas con la coagulación de la sangre o fibrinólisis, como por ejemplo, trombosis venosa aguda, embolia pulmonar, trombosis durante el embarazo, necrosis hemorrágica de la piel, coagulación intravascular diseminada (DIC) aguda o crónica), formación de coágulos proveniente de una cirugía, largos períodos de reposo en cama o de inmovilización, trombosis venosa, meningococcemia fulminante, accidentes cerebrovasculares trombóticos agudos, oclusión coronaria aguda, oclusión arterial periférica aguda, embolia pulmonar masiva, trombosis venosa axilar, trombosis venosa iliofemoral masiva, cánula arterial o venosa ocluida, cardiomiopatía, enfermedad venoclusiva del hígado, hipotensión, disminución del gasto cardíaco, disminución de la resistencia vascular, hipertensión pulmonar, disminución del funcionamiento pulmonar, leucopenia o trombocitopenia; o aterosclerosis.

En una realización ilustrativa, la afección es un miembro seleccionado entre conjuntivitis alérgica, uveítis, glaucoma, neuritis óptica, isquemia retinal, retinopatía diabética, daño óptico inducido por láser o vitreoretinopatía proliferativa inducida por cirugía o traumatismo.

En una realización ilustrativa, la afección es un miembro seleccionado entre rinitis alérgica, asma, síndrome de dificultad respiratoria aguda, inflamación pulmonar crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfisema, bronquitis, hipersecreción mucosa, silicosis, infección por SARS e inflamación del aparato respiratorio.

5 En una realización ilustrativa, la afección es un miembro seleccionado entre psoriasis, eczema, dermatitis atópica, dermatitis de contacto, alopecia inflamatoria o acné.

10 En una realización ilustrativa, la afección es un miembro seleccionado entre síndrome de Guillain-Barre, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica, esclerosis múltiple y otras enfermedades desmielinizantes, meningitis vírica y bacteriana, traumatismo del SNC, lesión de la médula espinal, convulsiones, atrofia olivopontocerebelar, complejo de demencia por sida, síndromes MERRF y MELAS, enfermedad de Leber, encefalopatía de Wernicke, síndrome de Rett, homocisteinuria, hiperprolinemia, hiperhomocisteinemia, hiperglicinemia no cetósica, aminoaciduria hidroxibutírica, deficiencia de sulfito oxidasa, enfermedad de sistemas combinados, encefalopatía por intoxicación con plomo, síndrome de Tourett, encefalopatía hepática, adicción a las drogas, tolerancia a las drogas, dependencia de las drogas, depresión, trastorno de déficit de la atención (ADD), ansiedad y esquizofrenia, aneurisma o epilepsia.

15 En una realización ilustrativa, la afección es un miembro seleccionado entre enfermedades de resorción ósea, osteopetrosis, osteoporosis o artrosis.

20 En una realización ilustrativa, la afección es un miembro seleccionado entre diabetes, caquexia sistémica, caquexia secundaria a infección o malignidad, caquexia secundaria a síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida), obesidad y, anorexia o bulimia nerviosa. En una realización ilustrativa, la afección es un miembro seleccionado entre septicemia, VIH, VHC, paludismo, artritis infecciosa, leishmaniasis, enfermedad de Lyme, cáncer, lo que incluye, de manera no taxativa, cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer de pulmón, cáncer de próstata, mieloma múltiple, leucemia mielógena aguda, síndrome mielodisplásico, Infoma no Hodgkins o linfoma folicular, enfermedad de Castleman o resistencia a los fármacos.

25 En una realización ilustrativa, la afección es un miembro seleccionado entre asma bronquial, rinitis, gripe, accidente cerebrovascular, infarto de miocardio, lesión térmica, síndrome de dificultad respiratoria (ARDS), lesión multiorgánica secundaria a traumatismo, glomerulonefritis aguda, dermatosis con componentes inflamatorios agudos, meningitis purulenta aguda, hemodiálisis, leucoféresis, síndromes asociados con transfusión de granulocitos o enterocolitis necrotizante.

30 En una realización ilustrativa, la afección es un miembro seleccionado entre enfermedad intestinal inflamatoria (IBD), psoriasis, artritis reumatoidea (RA), esclerosis múltiple (MS), trastorno neurodegenerativo, enfermedad cardiovascular (CVD) y aterosclerosis, y enfermedad metabólica (síndrome metabólico y diabetes) así como también inflamación relacionada con infecciones. En una realización ilustrativa, la afección es un trastorno neurodegenerativo que es un miembro seleccionado entre enfermedad de Alzheimer y enfermedad de Parkinson. En una realización ilustrativa, la afección es enfermedad inflamatoria de los intestinos, seleccionada del grupo que
35 consiste en: enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa. En una realización ilustrativa, la afección es una complicación gastrointestinal. En una realización ilustrativa, la afección es diarrea. En una realización ilustrativa, la afección es un miembro seleccionado entre celiaquía y colitis no específica. En una realización ilustrativa, la afección es una enfermedad hepática. En una realización ilustrativa, la afección es un miembro seleccionado entre hepatitis autoinmune, hepatitis C, cirrosis biliar primaria, colangitis esclerosante primaria o insuficiencia hepática fulminante.
40 En una realización ilustrativa, la afección es una enfermedad ósea. En una realización ilustrativa, la afección es osteoporosis. En una realización ilustrativa, la afección es un trastorno pulmonar. En una realización ilustrativa, la afección es un miembro seleccionado entre: rinitis alérgica, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, inflamación granulomatosa crónica, fibrosis quística y sarcoidosis. En una realización ilustrativa, la afección es enfermedad cardiovascular. En una realización ilustrativa, la enfermedad cardiovascular es un miembro
45 seleccionado entre enfermedad cardíaca aterosclerótica, insuficiencia cardíaca congestiva y restenosis. En una realización ilustrativa, la afección es una enfermedad renal. En una realización ilustrativa, la afección es un miembro seleccionado entre glomerulonefritis y vasculitis. En una realización ilustrativa, la afección es un miembro seleccionado entre enfermedad post-radioterapia o aterosclerosis. Incluso en otra realización, la afección es dermatitis atópica. Incluso en otra realización, la afección es queratosis actínica.

50 En una realización ilustrativa, la afección es un miembro seleccionado entre psoriasis, artritis inflamatoria, artritis reumatoidea, asma, bronquitis crónica, enfermedad inflamatoria de los intestinos (IBD), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), dermatitis atópica, urticaria, rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica, conjuntivitis vernal, colitis, granuloma eosinofílico, choque septicémico, lesión por reperusión del miocardio, lesión por reperusión del cerebro, glomerulonefritis crónica, choque endotóxico, síndrome de dificultad respiratoria, fibrosis quística, restenosis
55 arterial, aterosclerosis, queratosis, espondilitis reumatoidea, artrosis, piresis, diabetes mellitus, pneumoconiosis, enfermedad de las vías respiratorias obstructiva crónica, eczema de contacto tóxico, eczema de contacto alérgico, eczema atópico, eczema seborreico, liquen plano, quemadura solar, prurito en la zona anogenital, alopecia areata, cicatrices hipertróficas, lupus eritematoso discoide, lupus eritematoso sistémico, pioderma folicular, pioderma de zona amplia, acné endógeno, acné exógeno, acné rosácea, enfermedad de Behcet, nefritis púrpura anafilactoide, leucemia, esclerosis múltiple, enfermedad gastrointestinal y enfermedad autoinmune. En una realización ilustrativa,
60

- la colitis es un miembro seleccionado entre colitis ulcerosa, colitis de Crohn, colitis por derivación, colitis isquémica, colitis infecciosa, colitis fulminante, colitis química, colitis microscópica, colitis linfocítica y colitis atípica. En una realización ilustrativa, la colitis es un miembro seleccionado entre colitis ulcerosa y colitis de Crohn. En una realización ilustrativa, la afección es una quemadura solar. En una realización ilustrativa, la afección es inflamación causada por quemaduras solares.
- En una realización ilustrativa, la afección es psoriasis. En una realización ilustrativa, la psoriasis es un miembro seleccionado entre psoriasis en placas, psoriasis flexural (psoriasis inversa), psoriasis en gotas, psoriasis pustular, psoriasis ungueal, artritis psoriásica y psoriasis eritrodérmica. En una realización ilustrativa, la psoriasis es un miembro seleccionado entre psoriasis en placas y psoriasis ungueal.
- En una realización ilustrativa, el trastorno es un miembro seleccionado entre deterioro cognitivo o disminución y deterioro de la memoria. En una realización ilustrativa, el deterioro de la memoria es causado por demencia. En una realización ilustrativa, el paciente padece deterioro de la memoria debido a enfermedad de Alzheimer, esquizofrenia, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, enfermedad de Pick, enfermedad de Creutzfeld-Jakob, depresión, edad avanzada, traumatismo cerebral, accidente cerebrovascular, hipoxia del SNC, senilidad cerebral, demencia por infartos múltiples, enfermedad neuronal aguda, deterioro cognitivo relacionado con la edad, VIH o enfermedad cardiovascular.
- En una realización ilustrativa, la inhibición de PDE4 potencia el efecto, en donde el efecto potenciado es la cognición o la memoria.
- En una realización ilustrativa, la descripción da a conocer un método para estimular el desarrollo folicular ovárico en una mujer, que comprende administrar a una mujer un medicamento que comprende un compuesto de la descripción, mediante lo cual se estimula el desarrollo folicular ovárico en la mujer. En una realización ilustrativa, el compuesto de la descripción es un compuesto descrito en la presente memoria o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En una realización ilustrativa, la mujer se somete a inducción de la ovulación. En una realización ilustrativa, la mujer se somete a hiperestimulación ovárica controlada. En una realización ilustrativa, el medicamento se administra simultánea, separada o secuencialmente con la hormona de estimulación de folículos (FSH), o un agente que tiene actividad de FSH, o un agente que estimula la liberación de FSH endógena.
- La descripción también da a conocer un compuesto para uso en el tratamiento de una enfermedad relacionada con inflamación con niveles de expresión de citocinas, en donde el uso comprende administrar a un animal que necesita dicho tratamiento el compuesto de la descripción. En una realización ilustrativa, el compuesto es un compuesto de acuerdo con la fórmula descrita en la presente memoria. En una realización ilustrativa, el compuesto de la descripción es un compuesto descrito en la presente memoria o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- En una realización ilustrativa, la descripción da a conocer un compuesto para uso en el tratamiento o la prevención de una enfermedad relacionada con inflamación en un animal, en donde el uso comprende administrar al animal una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la descripción, en donde el compuesto está en una cantidad suficiente para tratar la enfermedad relacionada con inflamación inhibiendo la expresión de citocinas pro-inflamatorias o estimulando la expresión de citocinas anti-inflamatorias, pero la cantidad es menor que la suficiente para inhibir sustancialmente las cinasas dependientes de ciclina. En una realización ilustrativa, el compuesto de la descripción es un compuesto descrito en la presente memoria o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- En una realización ilustrativa, la descripción da a conocer un método para inhibir la producción de una citocina inflamatoria por parte de las células capaz de producir la citocina inflamatoria, en donde el método comprende poner en contacto una célula con una cantidad terapéutica del compuesto de la descripción, en donde se inhibe la producción de la citocina inflamatoria por parte de las células. En una realización ilustrativa, la cantidad terapéutica es suficiente para inhibir la producción de la proteína de la citocina inflamatoria entre aproximadamente 50% y aproximadamente 99%.
- En una realización ilustrativa, la descripción da a conocer un método para inhibir una respuesta inflamatoria en un animal, en donde el método comprende: poner en contacto al animal con una cantidad terapéutica de un compuesto de la descripción, en donde se inhibe la respuesta inflamatoria.
- En una realización ilustrativa, para cualquiera de los métodos descritos en este documento, el animal es un miembro seleccionado de: ser humano, bovinos, venado, reno, cabra, abeja melífera, cerdo, oveja, caballo, vaca, toro, perro, conejillo de Indias, jerbo, conejo, gato, camello, yak, elefante, avestruz, nutria, pollo, pato, ganso, pintada, paloma, cisne y pavo. En otra realización ilustrativa, para cualquiera de los métodos descritos en este documento, el animal es un miembro seleccionado entre ser humano, bovinos, cabra, cerdo, oveja, caballo, vaca, toro, perro, conejillo de Indias, jerbo, conejo, gato, pollo y pavo. En otra realización ilustrativa para cualquiera de los métodos descritos en este documento, el animal es un ser humano.
- En una realización ilustrativa para cualquiera de los métodos descritos en este documento, se puede utilizar un compuesto de la descripción y/o una formulación farmacéutica de la descripción.
- En otra realización ilustrativa, en cualquiera de los compuestos para uso en el tratamiento/la prevención de una

afección o para potenciar un efecto descrito en este documento, el animal al que se le administra el compuesto de la descripción no tiene de otro modo necesidad de tratamiento con el compuesto de la invención.

En otra realización ilustrativa, el método implica tratar la psoriasis administrando un compuesto de la descripción a un animal que de otro modo no necesita tratamiento con los compuestos de la invención.

- 5 En otra realización ilustrativa, el método implica tratar la dermatitis atópica administrando un compuesto de la descripción a un animal que de otro modo no necesita tratamiento con los compuestos de la invención.

V. Formulaciones farmacéuticas

En otro aspecto, la invención da a conocer una formulación farmacéutica que comprende: (a) un compuesto de la invención y (b) un excipiente farmacéuticamente aceptable. En una realización ilustrativa, el compuesto de la invención es un compuesto descrito en la presente memoria o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En una realización ilustrativa, el compuesto de la invención es un compuesto descrito en la presente memoria o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En una realización ilustrativa, el compuesto es un compuesto de acuerdo con la fórmula descrita en la presente memoria. En una realización ilustrativa, el compuesto es un miembro seleccionado entre D2, D3, D4, D5, D6, D8, D10, D11, D12, D13, D14, D15, D16, D17, D23, D24, D25, D26, D28, D29, D30, D31, D32, D33, D34, D37, D38, D39, D40, D41, D42, D43, D45, D46, D47, D84, D85, D86, D95, D96, D97, D98, D99, D100, D101, D102, D106, D107, D108, D109, D110, D111, D113, D115, D118, D119, D120, D121, D123, D124, D125, D126, D127, D128, D129, D130, D131, D132, D133, D134, D135, D136, D137, D138, D140, D141, D142, D143, D144, D145, D146 y D147. En una realización ilustrativa, la formulación es una forma farmacéutica unitaria. En una realización ilustrativa, la formulación es un miembro seleccionado entre una forma farmacéutica unitaria oral y una forma farmacéutica tópica. En una realización ilustrativa, la forma farmacéutica en dosis unitaria es un miembro seleccionado entre una loción, un ungüento y una crema. En una realización ilustrativa, la formulación es para uso tópico.

En una realización ilustrativa, el compuesto de la invención está presente en la formulación farmacéutica en una cantidad entre aproximadamente 0,0001% a aproximadamente 60% (p/p). En una realización ilustrativa, la cantidad está comprendida entre aproximadamente 0,05% y aproximadamente 0,2% (p/p). En una realización ilustrativa, la cantidad está comprendida entre aproximadamente 0,075% y aproximadamente 0,15% (p/p). En una realización ilustrativa, la cantidad está comprendida entre aproximadamente 0,01% y aproximadamente 10% (p/p). En una realización ilustrativa, la cantidad está comprendida entre aproximadamente 0,1% y aproximadamente 10% (p/p). En una realización ilustrativa, la cantidad está comprendida entre aproximadamente 0,25% y aproximadamente 6% (p/p). En una realización ilustrativa, la cantidad está comprendida entre aproximadamente 0,5% y aproximadamente 5% (p/p). En una realización ilustrativa, la cantidad está comprendida entre aproximadamente 0,1% y aproximadamente 1,0% (p/p). En una realización ilustrativa, la cantidad está comprendida entre aproximadamente 0,25% y aproximadamente 0,75% (p/p). En una realización ilustrativa, la cantidad está comprendida entre aproximadamente 0,4% y aproximadamente 0,6% (p/p). En una realización ilustrativa, la cantidad está comprendida entre aproximadamente 1,0% y aproximadamente 2,0% (p/p). En una realización ilustrativa, la cantidad está comprendida entre aproximadamente 1,3% y aproximadamente 1,7% (p/p). En una realización ilustrativa, la cantidad está comprendida entre aproximadamente 2,0% y aproximadamente 3,0% (p/p). En una realización ilustrativa, la cantidad está comprendida entre aproximadamente 3,0% y aproximadamente 4,0% (p/p). En una realización ilustrativa, la cantidad está comprendida entre aproximadamente 4,0% y aproximadamente 5,0% (p/p). En una realización ilustrativa, la cantidad está comprendida entre aproximadamente 4,5% y aproximadamente 5,5% (p/p). En una realización ilustrativa, la cantidad está comprendida entre aproximadamente 10% y aproximadamente 20% (p/p). En una realización ilustrativa, la cantidad está comprendida entre aproximadamente 13% y aproximadamente 17% (p/p). En una realización ilustrativa, la cantidad está comprendida entre aproximadamente 14% y aproximadamente 16% (p/p). En una realización ilustrativa, la cantidad es un miembro seleccionado entre aproximadamente 0,1%, 0,3, 0,5%, 1,0%, 1,5%, 2,0%, 5,0%, 10% y 15% (p/p).

Las formulaciones farmacéuticas de la invención pueden tomar una variedad de formas adaptadas a la vía de administración elegida. Los expertos en la materia reconocerán varias metodologías sintéticas que se pueden emplear para preparar formulaciones farmacéuticas no tóxicas que incorporen los compuestos descritos en la presente memoria. Los expertos en la materia reconocerán una amplia variedad de disolventes farmacéuticamente aceptables, no tóxicos, que pueden usarse para preparar solvatos de los compuestos de la invención, tales como agua, etanol, propilenglicol, aceite de parafina, aceite vegetal y dimetilsulfóxido (DMSO).

Las formulaciones farmacéuticas de la invención pueden administrarse por vía oral, por vía tópica, por vía ocular, por vía parenteral, por inhalación o pulverización o por vía rectal en formulaciones unitarias que contienen portadores, adyuvantes y vehículos, farmacéuticamente aceptables, no tóxicos, convencionales. Se entiende además que el mejor método de administración puede ser una combinación de métodos. Se prefiere en particular la administración oral en la forma de una píldora, cápsula, elixir, jarabe, tableta para chupar, comprimido medicinal o similar. El término parenteral como se usa en la presente memoria incluye inyecciones subcutáneas, inyección intradérmica, intravascular (por ej., intravenosa), intramuscular, espinal, intratecal o técnicas de inyección o de infusión similares.

Las formulaciones farmacéuticas que contienen compuestos de la invención están preferiblemente en una forma

adecuada para uso oral, por ejemplo, como comprimidos, comprimidos medicinales, tabletas para chupar, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsión, cápsulas duras o blandas o jarabes o elixires.

Las formulaciones farmacéuticas destinadas a uso oral se pueden preparar según cualquier método conocido en la técnica para la fabricación de formulaciones farmacéuticas y tales composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados del grupo que consiste en: edulcorantes, saborizantes, colorantes y conservantes para proporcionar preparaciones farmacéuticamente elegantes y agradables. Los comprimidos pueden contener el principio activo en mezcla con excipientes farmacéuticamente aceptables, no tóxicos, que sean adecuados para la fabricación de comprimidos. Estos excipientes pueden ser por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio, carbonato de sodio, lactosa, fosfato de calcio o fosfato de sodio; agentes de granulación y disgregantes, por ejemplo, almidón de maíz o ácido algínico; agentes aglutinantes, por ejemplo, almidón, gelatina o goma arábiga; agentes lubricantes, por ejemplo, estearato de magnesio, ácido esteárico o talco; y extensores y agentes espesantes, como celulosa microcristalina. Los comprimidos pueden ser no recubiertos o pueden ser recubiertos por técnicas conocidas para retrasar la disgregación y absorción en el tubo digestivo y proporcionar de ese modo una acción prolongada durante un periodo mayor. Por ejemplo, se puede emplear un material de retardo tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo.

Las formulaciones para uso oral también se pueden presentar como cápsulas de gelatina dura en las que se mezcla el principio activo con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín o como cápsulas de gelatina blandas en las que el principio activo se mezcla con agua o un medio oleoso, por ejemplo, aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva.

Las suspensiones acuosas contienen los materiales activos en mezcla con excipientes adecuados para la fabricación de suspensiones acuosas. Tales excipientes son agentes de suspensión, por ejemplo, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma de tragacanto y goma arábiga y agentes dispersantes o humectantes, que pueden ser una fosfatida que se encuentre en la naturaleza, por ejemplo, lecitina o productos de condensación de un óxido de alquileo con ácidos grasos, por ejemplo, estearato de polioxietileno o productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejemplo, heptadecaetilenoicetanol o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales procedentes de ácidos grasos y un hexitol tal como monooleato de polioxietileno-sorbitol o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales procedentes de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo monooleato de polietileno-sorbitán. Las suspensiones acuosas pueden contener también uno o más conservantes, por ejemplo, p-hidroxibenzoato de etilo o n-propilo, uno o más colorantes, uno o más saborizantes y uno o más edulcorantes, tales como sacarosa o sacarina.

Se pueden formular suspensiones oleosas por suspensión de los principios activos en un aceite vegetal, por ejemplo, aceite de maní, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de nuez de coco o en un aceite mineral tal como parafina líquida. Las suspensiones oleosas pueden contener un agente espesante, por ejemplo, cera de abeja, parafina dura o alcohol cetílico. Los edulcorantes tales como los explicados anteriormente y los agentes saborizantes pueden añadirse para proporcionar preparaciones orales agradables. Estas composiciones se pueden conservar por la adición de un antioxidante tal como ácido ascórbico.

Los polvos y gránulos dispersables adecuados para preparación de una suspensión acuosa por la adición de agua proporcionan el principio activo en mezcla con un agente dispersante o humectante, agente de suspensión y uno o más conservantes. Los agentes de dispersión o humectantes y los agentes de suspensión, adecuados, se ejemplifican por los ya mencionados anteriormente. Otros dispersantes incluyen polímeros hidrófilos, electrólitos, Tween.RTM. 60 u 80, PEG, polivinilpirrolidona (PVP; comercialmente conocida como Plasdone.RTM.), y los dispersantes a base de carbohidratos tales como, por ejemplo, hidroxipropilcelulosa y éteres de hidroxipropilcelulosa (p. ej., HPC, HPC-SL y HPC-L), hidroxipropilmetilcelulosa y éteres de hidroxipropilmetilcelulosa (p. ej., HPMC K100, HPMC K4M, HPMC K15M y HPMC K100M), carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroxietilcelulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa acetato estearato, celulosa no cristalina, silicato de magnesio y aluminio, trietanolamina, alcohol polivinílico (PVA), copolímero de polivinilpirrolidona/vinilacetato (Plasdone.RTM., p. ej., S-630), polímero de 4-(1,1,3,3-tetrametilbutil)-fenol con óxido de etileno y formaldehído (también conocido como tiloxapol), poloxámeros (p. ej., Pluronic F68.RTM., F88.RTM. y F108.RTM., que son copolímeros en bloque de óxido de etileno y óxido de propileno); y poloxaminas (p. ej., Tetronic 9080, también conocido como Poloxamina 9080, que es un copolímero en bloque tetrafuncional derivado de la adición secuencial de óxido de propileno y óxido de etileno a etilendiamina (BASF Corporation, Parsippany, N.J.)). También pueden estar presentes excipientes adicionales, por ejemplo edulcorantes, saborizantes y colorantes.

Las formulaciones farmacéuticas de la invención también pueden estar en la forma de emulsiones de aceite en agua y emulsiones de agua en aceite. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal, por ejemplo aceite de oliva o aceite de maní o un aceite mineral, por ejemplo parafina líquida o mezclas de éstos. Los agentes emulsionantes adecuados pueden ser gomas que se encuentren en la naturaleza, por ejemplo, goma arábiga o goma de tragacanto; fosfatidas que se encuentren en la naturaleza, por ejemplo, soja, lecitina, y ésteres o ésteres parciales procedentes de ácidos grasos y hexitol; anhídridos, por ejemplo, monooleato de sorbitán y productos de condensación de dichos ésteres parciales con óxido de etileno, por ejemplo, monooleato de polioxietileno-sorbitán. Las emulsiones también pueden

contener edulcorantes y saborizantes.

Se pueden formular jarabes y elixires con edulcorantes, por ejemplo, glicerol, propilenglicol, sorbitol o sacarosa. Dichas formulaciones también pueden contener un demulcente, un conservante y saborizantes y colorantes. Las formulaciones farmacéuticas pueden estar en la forma de una suspensión acuosa u oleaginosa inyectable, estéril. Esta suspensión puede ser formulada según la técnica conocida usando los agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados, que se han mencionado anteriormente. La preparación inyectable estéril puede ser también una disolución o suspensión inyectable, estéril, en un diluyente o disolvente parenteralmente aceptable, no tóxico, por ejemplo, como una disolución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que se pueden emplear están: agua, disolución de Ringer y disolución isotónica de cloruro sódico. Además, se emplean convencionalmente aceites fijos, estériles, como un disolvente o medio de suspensión. Para este fin se puede emplear cualquier aceite fijo suave, incluyendo mono o diglicéridos sintéticos. Además, encuentran uso ácidos grasos tales como ácido oleico en la preparación de inyectables.

Las formulaciones farmacéuticas se pueden administrar en la forma de supositorios, por ej., para administración rectal del fármaco. Estas composiciones se pueden preparar por mezcla del fármaco con un excipiente no irritante adecuado, que sea sólido a temperaturas ordinarias pero líquido a la temperatura rectal y se funda, por lo tanto, en el recto para liberar el fármaco. Dichos materiales son manteca de cacao y polietilenglicoles.

Alternativamente, las formulaciones farmacéuticas se pueden administrar por vía parenteral en un medio estéril. El fármaco, dependiendo del vehículo y la concentración usada, puede ser suspendido o disuelto en el vehículo. Ventajosamente, los adyuvantes tales como los anestésicos locales, conservantes y agentes tampón pueden disolverse en el vehículo.

En algunas realizaciones, las formulaciones farmacéuticas se pueden administrar en forma ocular. En algunas realizaciones, la formulación oftálmica contiene un vehículo líquido. El compuesto, dependiendo del vehículo y la concentración usada, puede ser suspendido o disuelto en el vehículo. Dichas formulaciones oftálmicas pueden administrarse al ojo en la forma de una gotita. Los vehículos adecuados, y los componentes sustitutos de desgarre adicionales, se conocen en la técnica.

Para administración a animales distintos de seres humanos, la composición que contiene el compuesto terapéutico puede añadirse al alimento o al agua de bebida del animal. También, será conveniente formular los productos para alimento y agua de bebida del animal de manera que el animal tome una cantidad apropiada del compuesto en su dieta. Será conveniente además presentar el compuesto en una composición como una premezcla para adición al alimento o agua de bebida. La composición también se puede añadir como un suplemento del alimento o la bebida para seres humanos.

Los niveles de dosis en el orden de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 250 mg por kilogramo de peso corporal por día y más preferiblemente entre aproximadamente 25 mg y aproximadamente 150 mg por kilogramo de peso corporal por día, son útiles en el tratamiento de las afecciones anteriormente indicadas. La cantidad de principio activo que puede combinarse con los materiales portadores para producir una forma farmacéutica unitaria variará dependiendo de la afección que se esté tratando y el modo de administración particular. Las formas farmacéuticas unitarias contendrán generalmente entre desde aproximadamente 1 mg a aproximadamente 500 mg de un principio activo.

La frecuencia de la dosificación puede variar también dependiendo del compuesto usado y la enfermedad particular tratada. No obstante, para el tratamiento de la mayoría de los trastornos, se prefiere un esquema de dosis de 4 veces al día o menos. Se entenderá, sin embargo, que el nivel de dosificación específico para cualquier paciente dependerá de una variedad de factores incluyendo la actividad del compuesto específico empleado, la edad, peso corporal, salud general, sexo, dieta, tiempo de administración, vía de administración y velocidad de excreción, asociación de fármacos y la importancia de la enfermedad particular que se esté tratando.

Los compuestos de la invención preferidos presentarán propiedades farmacológicas deseables que incluyen, pero no se limitan a, biodisponibilidad oral, baja toxicidad, baja unión de proteínas de suero y semividas deseables *in vitro* e *in vivo*. Es necesaria la penetración de la barrera hematoencefálica para los compuestos usados para tratar trastornos del SNC, mientras se prefieren con frecuencia bajos niveles en el cerebro de compuestos usados para tratar trastornos periféricos.

Se pueden usar pruebas para predecir estas propiedades farmacológicas deseables. Las pruebas usadas para predecir la biodisponibilidad incluyen el transporte por monocapas celulares intestinales humanas, incluyendo monocapas de células Caco-2. Se puede usar la toxicidad a hepatocitos cultivados para predecir la toxicidad del compuesto. Se puede predecir la penetración de la barrera hematoencefálica de un compuesto en seres humanos a partir de los niveles en el cerebro de animales de laboratorio que reciben el compuesto por vía intravenosa.

Se puede predecir la unión de proteína de suero a partir de pruebas de unión de albúmina. Dichas pruebas se describen en una revisión por Oravcova, et al. (Journal of Chromatography B (1.996) volumen 677, páginas 1-27).

La semivida del compuesto es inversamente proporcional a la frecuencia de dosis de un compuesto. Se pueden

predecir las semividas *in vitro* de compuestos a partir de pruebas de semivida microsomal como se describe por Kuhn y Gieschen (Drug Metabolism and Disposition, (1.998) volumen 26, páginas 1.120-1.127).

La cantidad de la composición requerida para uso en el tratamiento variará no sólo con el compuesto particular seleccionado sino también con la vía de administración, la naturaleza de la afección que se esté tratando y la edad y la afección del paciente, y estará por último al criterio del médico o facultativo.

En una realización ilustrativa, la composición farmacéutica descrita en este documento incluye un ingrediente activo adicional. En otra realización ilustrativa, el ingrediente activo es un agente inmunosupresor. En otra realización ilustrativa, el ingrediente activo adicional es un miembro seleccionado entre corticosteroides, aminosalicilatos, azatioprina (6-mercaptopurina), metotrexato y ciclosporina, etanercept, infliximab, adalimumab, alefacept, efalizumab y anakinra.

En una realización ilustrativa, el ingrediente activo adicional es un miembro seleccionado entre cilostazol, rolipram, roflumilast, piclamilast, CDP-840 y ariflo.

Incluso en otra realización ilustrativa, el ingrediente activo adicional es un miembro seleccionado entre betametasona, tacrolimús y pimecrolimús. Incluso en otra realización ilustrativa, el ingrediente activo adicional es un miembro seleccionado entre un análogo activo de vitamina D y un arotinoide (un análogo del ácido retinoico aromático). Incluso en otra realización ilustrativa, el ingrediente activo adicional es un miembro seleccionado entre carcipotriol, tal como Tazorac (tazaroteno).

V. a) Formulaciones tópicas

En una realización preferida, los métodos de la invención se pueden emplear a través de la aplicación tópica de los compuestos descritos en la presente invención. La administración tópica incluye, por ejemplo, las rutas de administración transmucosa, transdérmica, ungueal y transungueal.

Las composiciones de la presente invención comprenden vehículos fluidos o semisólidos que pueden incluir, aunque sin limitarse a ello, polímeros, espesantes, tampones, neutralizadores, quelantes, conservantes, tensioactivos o emulsionantes, antioxidantes, ceras o aceites, emolientes, pantallas solares y un disolvente o sistema disolvente mixto. El disolvente o sistema disolvente mixto es importante para la formación porque es principalmente responsable de disolver el fármaco. El mejor disolvente o sistema disolvente mixto es también capaz de mantener niveles clínicamente relevantes del fármaco en disolución, a pesar de la adición de un disolvente deficiente a la formulación. Las composiciones tópicas útiles en el sujeto de la invención se pueden preparar en una amplia diversidad de tipos de productos. Estos incluyen, aunque sin limitarse a ello, lociones, cremas, geles, barras, pulverizadores, ungüentos, pastas, espumas, mousses, máscaras, ungüentos oculares, gotas para los ojos o los oídos, vendajes impregnados, paños húmedos, limpiadores que incluyen jabones, enjuagues corporales y champús, y productos de maquillaje, como bases, rubores, lápices labiales y sombras para ojos, entre otros. Estos tipos de productos pueden comprender varios tipos de sistemas vehículos que incluyen, aunque sin limitarse a ello, partículas, nanopartículas y liposomas. Si se desea, se pueden añadir agentes disgregantes, tales como polivinilpirrolidona reticulada, agar o ácido alginico, o una sal del mismo tal como alginato sódico. Las técnicas para formulación y administración se pueden hallar en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, supra. La formulación se puede seleccionar para maximizar la administración a un sitio diana deseado en el cuerpo. Las formulaciones pueden además incluir varios colorantes convencionales, fragancias, espesantes, conservantes, humectantes, emolientes, excipientes solubilizantes, disgregantes, potenciadores de penetración, plastificantes, conservantes, estabilizadores, demulsificadores, humectantes, pantallas solares, emulsionantes, hidratantes, astringentes, desodorantes y similares, que pueden añadirse para proporcionar beneficios adicionales, por ejemplo, mejorar la sensación y/o el aspecto de la preparación tópica.

Las lociones, que son preparaciones que se van a aplicar en la piel, las uñas, el pelo, las patas o la superficie de las pezuñas sin fricción, son típicamente preparaciones líquidas o semilíquidas en las que se dispersan en forma de sólido finamente dividido, cera o líquido. Las lociones típicamente contendrán agentes de suspensión para producir mejores dispersiones, además de compuestos útiles para localizar y mantener el agente activo en contacto con la piel, la uña, el pelo, la pata o la pezuña, p. ej., metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica o similares.

Las cremas que contienen el agente activo para administración de acuerdo con la presente invención son emulsiones líquidas o semisólidas viscosas, o bien aceite en agua o agua en aceite. Las bases cremosas son lavables en agua y contienen una fase oleosa, un emulsionante y una fase acuosa. La fase oleosa en general está comprendida por vaselina o alcohol graso, como alcohol cetílico o estearílico; La fase acuosa usualmente, aunque no necesariamente, excede a la fase oleosa en volumen, y en general contiene un humectante. El emulsionante en una formulación cremosa, como se explica en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, supra, es en general un tensioactivo no iónico, aniónico, catiónico o anfótero.

Una loción o crema puede incluir una fase acuosa relativamente grande y una fase oleosa relativamente pequeña. Asimismo, las lociones y cremas de la invención pueden incluir el compuesto activo "en una disolución integral" en la fase oleosa de modo que prácticamente nada del compuesto activo cristaliza a temperatura ambiente. En una realización, la loción o crema comprende un sistema bifásico, que es, un sistema en donde una porción (entre

aproximadamente 30 y aproximadamente 75% en peso) del compuesto activo está en disolución en la fase oleosa y el resto está en suspensión en la fase acuosa.

También se pueden utilizar formulaciones en gel en relación con la presente invención. Como apreciarán los expertos en el campo de formulaciones de fármacos tópicos, los geles son semisólidos. Los geles monofásicos contienen macromoléculas orgánicas distribuidas prácticamente en forma uniforme en el vehículo líquido, que habitualmente es acuoso, pero también puede ser un disolvente o mezcla de disolventes. En diversas realizaciones, se utilizan agentes de gelificación convencionales. En una realización ilustrativa, se usan celulosa y sus derivados. En una realización ilustrativa, se usa hidroxipropilmetilcelulosa, tal como Metocel E4M. Otros agentes de gelificación incluyen metilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, acetato de celulosa, etilcelulosa, metilhidroxietilcelulosa, hidroxietilcelulosa y goma de celulosa. Los agentes de gelificación basados en celulosa, particularmente hidroxipropilmetilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa, son también útiles en algunas realizaciones. En algunas realizaciones, también se pueden emplear polímeros acrílicos reticulados, como Carbopol.

En una realización, la formulación de la invención es lo suficientemente viscosa como para formar un gel firme. En una realización, la viscosidad está en el intervalo de 25.000-300.000 cps (centipoise) o 75.000-200.000 cps, en base al análisis Brookfield (LV).

Para facilidad de preparación, puede ser conveniente preparar una primera composición en gel, llamada en la presente memoria gel de velocidad, que se puede utilizar para añadir otros componentes en la formulación de una composición final para administración tópica. Hay varias formulaciones posibles del gel de velocidad. Por ejemplo, un gel de velocidad se puede preparar mezclando lecitina organogel (L.O.), como una mezcla 1:1 (m/m) de lecitina e isopropil miristato, con aceite LID (una mezcla 1:1 [m/m] de L.O. y docusato sódico), disolviendo polvo de docusato sódico adicional en esta mezcla y añadiendo luego urea acuosa.

Los ungüentos, que son preparaciones semisólidas, normalmente se basan en vaselina o derivados de vaselina. Como apreciará el experto en la técnica, la base de ungüento específica que se usa es aquella que facilita la administración óptima del agente activo elegido para una formulación determinada, y preferiblemente provee otras características deseadas, p. ej., propiedades emolientes o similares. Al igual que con otros vehículos, una base de ungüento debe ser inerte, estable, no irritante y no sensibilizante. Como se explica en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19a Ed. (Easton, Pa.: Mack Publishing Co., 1995), en la páginas 1399-1404, las bases de ungüento pueden agruparse en cuatro clases: bases oleaginosas; bases emulsionables; bases en emulsión; y bases hidrosolubles. Las bases de ungüento oleaginosas incluyen, por ejemplo, aceites vegetales, grasas obtenidas de animales e hidrocarburos semisólidos, obtenidos de petróleo. Los ejemplos de bases de ungüento oleaginosas incluyen Ungüento Blanco USP, Ungüento Amarillo NF, Ácido Oleico USP, Aceite de Oliva USP, Parafina USP, Vaselina NF, Vaselina Blanca USP, Espermaceti USP, Espermaceti Sintético NF, Glicerito de Almidón NF, Cera Blanca USP y Cera amarilla USP. Las bases de ungüento emulsionables, también conocidas como bases de ungüento absorbentes, contienen poca o nada de agua e incluyen, por ejemplo, sulfato de hidroxistearina, lanolina anhidra y vaselina hidrófila. Las bases de ungüento en emulsión son o bien emulsiones agua en aceite (W/O) o emulsiones aceite en agua (O/W), e incluyen, por ejemplo, alcohol cetílico, monoestearato de glicerilo, lanolina y ácido esteárico. Las bases de ungüento hidrosolubles preferidas se preparan a partir de polietilenglicoles de peso molecular variable; nuevamente, se puede hacer referencia a Remington: The Science and Practice of Pharmacy, anteriormente mencionado, para más información.

Las formulaciones utilizadas de la invención también abarcan pulverizaciones y aerosoles. Las pulverizaciones en general facilitan el agente activo en una disolución acuosa y/o alcohólica, que puede vaporizarse en la piel, la uña, el pelo, la pata o la pezuña para administrar. Dichas pulverizaciones incluyen aquellas formuladas para proporcionar la concentración de la disolución del ingrediente activo en el sitio de administración después de la aplicación, p. ej., la disolución de pulverización puede estar compuesta principalmente por alcohol u otro líquido volátil en el que puede disolverse el fármaco o el agente activo. Tras la administración a la piel, la uña, el pelo, la pata o la pezuña, el vehículo se evapora, dejando el agente activo concentrado en el sitio de administración. Los ejemplos de tecnología en aerosol se describen en las patentes estadounidenses 6.682.716; 6.716.415; 6.716.417; 6.783.753; 7.029.658; y 7.033.575.

Las composiciones farmacéuticas tópicas pueden además comprender vehículos en fase de gel o sólida adecuados. Los ejemplos de dichos vehículos incluyen, aunque sin limitarse a ello, carbonato cálcico, fosfato cálcico, distintos azúcares, almidones, derivados de celulosa, gelatina y polímeros, tales como polietilenglicoles.

Las composiciones farmacéuticas tópicas pueden además comprender un emulsionante adecuado que se refiere a un agente que potencia o facilita el mezclado y la suspensión aceite en agua o agua en aceite. El agente emulsionante utilizado en este documento puede consistir en un solo agente emulsionante o puede ser un tensioactivo no iónico, aniónico, catiónico o anfótero o una mezcla de dos o más de dichos tensioactivos; se prefieren para usar en la presente memoria los emulsionantes no iónicos o aniónicos. Dichos agentes activos de superficie se describen en "McCutcheon's Detergent and Emulsifiers," edición estadounidense, 1980 Annual publicado por McCutcheon Division, MC Publishing Company, 175 Rock Road, Glen Rock, N.J. 07452, EE. UU.

Los ejemplos de tensioactivos iónicos útiles incluyen caproato de sodio, caprilato de sodio, caprato de sodio, laurato

de sodio, miristato de sodio, miristolato de sodio, palmitato de sodio, palmitoleato de sodio, oleato de sodio, ricinoleato de sodio, linoleato de sodio, linolenato de sodio, estearato de sodio, laurilsulfato de sodio (dodecilo), tetradecilsulfato de sodio, laurilsarcosinato de sodio, dioctilsulfosuccinato de sodio, colato de sodio, taurocolato de sodio, glicocolato de sodio, desoxicolato de sodio, taurodesoxicolato de sodio, glicodesoxicolato de sodio, ursodesoxicolato de sodio, quenodesoxicolato de sodio, tauroquenodesoxicolato de sodio, gluco queno desoxicolato de sodio, colilsarcosinato de sodio, N-metil taurocolato de sodio, fosfátidos de yema de huevo, lecitina de soja hidrogenada, dimiristoil lecitina, lecitina hidroxilada, lisofosfatidilcolina, cardiolipin, esfingomielina, fosfatidilcolina, fosfatidil etanolamina, ácido fosfatídico, fosfatidil glicerol, fosfatidil serina, dietanolamina, fosfolípidos, polioxietileno-10 oleil éter fosfato, productos de esterificación de alcoholes grasos o etoxilatos de alcoholes graos, con ácido o anhídrido fosfórico, éter carboxilatos (por oxidación de grupo terminal OH de etoxilatos de alcohol graso), monoglicéridos succinilados, estearil fumarato sódico, estearoil propilenglicol hidrógeno succinato, ésteres de ácido mono/diacetilado tartárico de mono y diglicéridos, ésteres de ácido cítrico de mono-, diglicéridos, ésteres de gliceril-lacto de ácidos grasos, acil lactilatos, ésteres lactílicos de ácidos grasos, estearoil-2-lactilato sódico, estearoil lactilato sódico, sales de alginato, propilenglicol alginato, alquilsulfatos etoxilados, alquilbencenosulfonas, alfa-olefina sulfonatos, acil isetonatos, acil tauratos, alquil gliceril éter sulfonatos, octil sulfosuccinato sódico, undecilenamida-MEA-sulfosuccinato sódico, bromuro de hexadecil triamonio, bromuro de decil trimetil amonio, bromuro de acetil trimetil amonio, cloruro de dodecil amonio, sales de alquil bencildimetilamonio, sales de diisobutil fenoxietoxidimetil bencilamonio, sales de alquilpiridinio, betaínas (trialquilglicina), lauril betaína (N-lauril,N,N-dimetilglicina) y aminas etoxiladas (polioxietileno-15 coco amina). Para simplicidad, se dan a conocer arriba contraiones típicos. El experto en la técnica apreciará, no obstante, que se puede emplear cualquier contraión bioaceptable. Por ejemplo, si bien los ácidos grasos se muestran como sales de sodio, otros contraiones catiónicos también se pueden utilizar, tales como, por ejemplo, cationes de metales alcalinos o amonio. Las formulaciones de la invención pueden incluir uno o más de los tensioactivos iónicos anteriormente mencionados.

Se prefieren para uso en este documento los alcoholes de alto peso molecular tales como alcohol cetárico, alcohol cetílico, alcohol estearílico, cera emulsionante, gliceril monostearato y alcohol oleílico. Otros ejemplos son etileno glicol diestearato, sorbitán triestearato, propilenglicol monoestearato, sorbitan monooleato, sorbitan monoestearato (SPAN 60), dietilenglicol monolaurato, sorbitán monopalmitato, sacarosa dioleato, sacarosa estearato (CRODESTA F-160), polioxietileno lauril éter (BRIJ 30), polioxietileno (2) estearil éter (BRIJ 72), polioxietileno (21) estearil éter (BRIJ 721), polioxietileno monoestearato (Myrj 45), polioxietileno (20) sorbitán monolaurato (TWEEN 20, polisorbato 20), polioxietileno (20) sorbitán monopalmitato (TWEEN 40, polisorbato 40), polioxietileno (20) sorbitán monoestearato (TWEEN 60, polisorbato 60), polioxietileno (20) sorbitán monooleato (TWEEN 80, polisorbato 80), otros derivados de polioxialquilenos no iónicos de ésteres de ácido grado de cadena larga parcial de anhídrido de hexitol y oleato de sodio. En una realización ilustrativa, el emulsionante es un octilododecanol. En una realización ilustrativa, se usa goma xantano o una mezcla de goma xantano. También se pueden emplear colesterol y derivados de colesterol en emulsiones de uso externo y promover las emulsiones aceite en agua.

Los agentes emulsionantes no iónicos especialmente adecuados son aquellos con equilibrios hidrófilos-lipófilos (HLB) de aproximadamente 3 a 6 para el sistema agua en aceite y 8 a 18 para el sistema aceite en agua según lo determinado por el método descrito por Paul L. Lindner en "Emulsions and Emulsion", editado por Kenneth Lissner, publicado por Dekker, Nueva York, N.Y., 1974, páginas 188-190. Se prefieren más para uso en la presente memoria uno o más tensioactivos no iónicos que producen un sistema que tiene HLB de aproximadamente 8 a aproximadamente 18.

Los ejemplos de dichos emulsionantes no iónicos incluyen, aunque sin limitarse a ello, "BRIJ 72", el nombre comercial para un polioxietileno (2) estearil éter que tiene un HLB de 4,9; "BRIJ 721", el nombre comercial para un polioxietileno (21) estearil éter que tiene un HLB de 15,5, "Brij 30", el nombre comercial para polioxietileno lauril éter que tiene un HLB de 9,7; "Polawax", el nombre comercial para una cera emulsionante que tiene un HLB de 8,0; "Span 60", el nombre comercial para sorbitán monoestearato que tiene un HLB de 4,7; "Crodesta F-160", el nombre comercial para estearato de sacarosa que tiene un HLB de 14,5. Todos estos materiales están disponibles de Ruger Chemicals Inc.; Croda; ICI Americas, Inc.; Spectrum Chemicals; y BASF. Cuando las formulaciones tópicas de la presente invención contienen por lo menos un agente emulsionante, cada agente emulsionante está presente en una cantidad de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 2,5% en peso, preferiblemente 0,5 a 2,0%, más preferiblemente 1,0% o 1,8%. Preferiblemente, el agente emulsionante comprende una mezcla de esteareth 21 (en aproximadamente 1,8%) y esteareth 2 (en aproximadamente 1,0%).

Las composiciones farmacéuticas tópicas pueden también comprender emolientes adecuados. Los emolientes son materiales que se utilizan para la prevención o el alivio de la sequedad, así como también para la protección de la piel, las uñas, el pelo, las patas o las pezuñas. Los emolientes útiles incluyen, aunque sin limitarse a ello, aceites hidrocarbonados, ceras, silicona, alcohol cetílico, miristato de isopropilo, alcohol estearílico, alcohol oleílico, hidroxistearato de octilo, glicerina, otros alcoholes grasos que incluyen alcoholes grasos de cadena corta o media que tienen una longitud de carbonos de hasta 18, triglicéridos de ácido graso de cadena media o corta, ésteres tales como ésteres de ácido graso, lecitinas y compuestos polares relacionados tales como fosfatidiletanolamina, fosfatidilserina, fosfatidilinositol, ácido fosfatídico, liso-fosfatidilcolina, liso-fosfatidiletanolamina y esfingomielina, y similares. Otros emolientes adecuados incluyen aceites de triglicérido como aceites vegetales tales como germen de trigo, maíz, girasol, karité, ricino, almendra, macadamia, damasco, soja, algodón, alfalfa, amapola, zapallo, sésamo, pepino, colza, avocado, avellana, uva, grosella, onagra, mijo, cebada, quínoa, oliva, centeno, cártamo, nuez de la

India, soya, palma, pasionaria o aceite de rosa mosqueta; triglicéridos de ácido caprílico/cáprico, tales como aquellos comercializados con las marcas MIGLYOL.RTM. (Condea Chemie, Alemania) y CRODAMOL (Croda, Inc., Edison, N.J.); alcoholes grasos tales como alcohol caprílico, alcohol laurílico, alcohol miristílico, alcohol cetílico y alcohol estearílico; y ácidos grasos tales como oleil acetato, isotridecil benzoato, diisooctil sebacato, isopropil miristato, cetil octanoato, isopropil palmitato, butil estearato, hexil laurato, miristil miristato, decil oleato, hexildecil dimetilcatanoato, acetil lactato, miristil lactato, lanolina acetato, isocetil estearato, isocetil isoesterato, colesterol 12-hidroxiesterato, éster de ácido graso de dipentaeritritol e isostearil malato. Se conoce una amplia variedad de emolientes adecuados y se pueden emplear en la presente memoria. Véanse, p. ej., Sagarin, Cosmetics, Science and Technology, 2a edición, Vol. 1, pág. 32-43 (1972), y la patente de EE. UU. núm. 4.919.934, para Deckner et al., emitida el 24 de abril de 1990. Estos materiales están disponibles de Ruger Chemical Co, (Irvington, NJ).

Cuando las formulaciones tópicas de la presente invención contienen por lo menos un emoliente, cada emoliente está presente en una cantidad de aproximadamente 0,1 a 15%, preferiblemente 0,1 a 3,0%, más preferiblemente 0,5, 1,0 o 2,5% en peso. Preferiblemente, el emoliente es una mezcla de alcohol cetílico, miristato de isopropilo y alcohol estearílico en una relación 1/5/2. El emoliente puede ser también una mezcla de alcohol cetílico y alcohol estearílico en una relación 1/2.

Las composiciones farmacéuticas tópicas pueden también comprender antioxidantes adecuados, sustancias conocidas por inhibir la oxidación. Los antioxidantes adecuados para uso de acuerdo con la presente invención incluyen, aunque sin limitarse a ello, hidroxitolueno butilado, ácido ascórbico, ascorbato sódico, ascorbato cálcico, palmitato ascórbico, hidroxianisol butilado, 2,4,5-trihidroxibutirofenona, 4-hidroximetil-2,6-di-*terc*-butilfenol, ácido eritórbito, goma guaiac, propil galato, ácido tiodipropiónico, dilauril tiodipropionato, *terc*-butilhidroquinona y tocoferoles tales como vitamina E, y similares, incluidos sales y ésteres farmacéuticamente aceptables de estos compuestos. Preferiblemente, el antioxidante es hidroxitolueno butilado, hidroxianisol butilado, propil galato, ácido ascórbico, sus sales o ésteres farmacéuticamente aceptables, o mezclas de estos. Lo más preferiblemente, el antioxidante es hidroxitolueno butilado. Estos materiales están disponibles de Ruger Chemical Co, (Irvington, NJ). Los antioxidantes que se pueden incorporar en las formulaciones de la invención incluyen antioxidantes naturales preparados a partir de extractos vegetales, tales como extractos de aloe vera; avocado; camomil; equinácea; ginkgo biloba; ginseng; té verde; brezo; jojoba; lavanda; lemon grass; regaliz; malva; avena; menta; hierba de San Juan; sauce; gaulteria; extracto de ñame silvestre; extractos marinos; y mezclas de los mismos.

Cuando las formulaciones tópicas de la presente invención contienen por lo menos un antioxidante, la cantidad total de antioxidante presente oscila entre aproximadamente 0,001 y 0,5% en peso, preferiblemente 0,05 a 0,5% en peso, más preferiblemente 0,1%

Las composiciones farmacéuticas tópicas pueden también comprender conservantes adecuados. Los conservantes son compuestos que se añaden a una formulación farmacéutica para actuar como agentes antimicrobianos. Entre los conservantes conocidos en la técnica como eficaces y aceptables en formulaciones parenterales se encuentran el cloruro de benzalconio, bencetonio, clorohexidina, fenol, m-cresol, alcohol bencílico, metilparabeno, propilparabeno y otros parabenos, clorobutanol, o-cresol, p-cresol, clorocresol, nitrato fenilmercúrico, timerosal, ácido benzoico y varias de sus mezclas. Véase, p. ej., Wallhausser, K.-H., Develop. Biol. Standard, 24:9-28 (1974) (S. Krager, Basel). Preferiblemente, el conservante se selecciona entre metilparabeno, propilparabeno y sus mezclas. Estos materiales son comercializados por Chemical Co (Filadelfia, PA) o Spectrum Chemicals.

Cuando las formulaciones tópicas de la presente invención contienen por lo menos un conservante, la cantidad total de conservante presente está comprendida entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 0,5% en peso, preferiblemente entre aproximadamente 0,1 y 0,5%, más preferiblemente entre aproximadamente 0,03 y aproximadamente 0,15. Preferiblemente, el conservante es una mezcla de metilparabeno y propilparabeno en una relación 5/1. Cuando se emplea alcohol como conservante, la cantidad es usualmente 15 a 20%.

Las composiciones farmacéuticas tópicas pueden además comprender agentes quelantes adecuados para formar complejos con cationes metálicos que no reticulan una bicapa de lípido. Los ejemplos de agentes quelantes adecuados incluyen ácido etilendiaminatetraacético (EDTA), ácido etilenglicol-bis(beta-aminoetil éter)-N,N,N',N'-tetraacético (EGTA) y ácido 8-Amino-2-[(2-amino-5-metilfenoxi)metil]-6-metoxiquinolona-N,N,N',N'-tetraacético, sal de tetrapotasio (QUIN-2). Preferiblemente, los agentes quelantes son EDTA y ácido cítrico. Un agente quelante puede comprender sales de los anteriores, tales como edetato disódico, por ejemplo. Estos materiales están disponibles de Spectrum Chemicals.

Cuando las formulaciones tópicas de la presente invención contienen por lo menos un agente quelante, la cantidad total de agente quelante presente oscila entre aproximadamente 0,005% y 2,0% en peso, preferiblemente entre aproximadamente 0,05% y aproximadamente 0,5% en peso, más preferiblemente aproximadamente 0,1% en peso.

Las composiciones farmacéuticas tópicas pueden además comprender agentes neutralizantes adecuados utilizados para ajustar el pH de la formulación hasta dentro de un intervalo farmacéuticamente aceptable. Los ejemplos de agentes neutralizantes incluyen, aunque sin limitarse a ello, trolamina, trometamina, hidróxido sódico, ácido clorhídrico, carbonato sódico, ácido cítrico, ácido acético y sus correspondientes ácidos o bases. Dichos materiales son comercializados por Spectrum Chemicals (Gardena, CA).

Quando las formulaciones tópicas de la presente invención contienen por lo menos un agente neutralizante, la cantidad total de agente neutralizante presente oscila entre aproximadamente 0,1% en peso y aproximadamente 10% en peso, preferiblemente 0,1% en peso y aproximadamente 5,0% en peso, y lo más preferiblemente aproximadamente 1,0% en peso. El agente neutralizante en general se añade en cualquier cantidad requerida para llevar la formulación al pH deseado. En una realización, el pH oscila entre aproximadamente 6,0 y aproximadamente 8,0. En una realización, el pH oscila entre aproximadamente 3,0 y aproximadamente 4,0.

Las composiciones farmacéuticas tópicas pueden además comprender agentes adecuados espesantes o agentes que aumentan la viscosidad. Estos componentes son compuestos que se difunden, capaces de aumentar la viscosidad de una disolución que contiene polímero a través de la interacción del agente con el polímero. Por ejemplo, CARBOPOL ULTREZ 10, polimetil metacrilato (PMMA) y sílice ahumado se pueden usar como agentes que incrementan la viscosidad. Estos materiales están disponibles de Noveon Chemicals, Cleveland, OH. Otros ejemplos de espesantes incluyen monoglicéridos y alcoholes grasos, ésteres de ácidos grasos de alcoholes que tienen entre aproximadamente 3 y aproximadamente 16 átomos de carbono. Los ejemplos de monoglicéridos adecuados son gliceril monoestearato y gliceril monopalmitato. Los ejemplos de alcoholes grasos son alcohol cetílico y alcohol estearílico. Los ejemplos de ésteres adecuados son estearato de miristilo y estearato de cetilo. El monoglicérido también funciona como emulsionante auxiliar. Otros emolientes o materiales oleaginosos que se pueden emplear incluyen vaselina, gliceril monooleato, alcohol miristílico e isopropil palmitato. En una realización, el espesante se usa en combinación con un agente emulsionante.

Quando las formulaciones tópicas de la presente invención contienen por lo menos un agente que aumenta la viscosidad, la cantidad total de agente que aumenta la viscosidad presente oscila entre aproximadamente 0,25% y aproximadamente 5,0% en peso, preferiblemente entre aproximadamente 0,25% y aproximadamente 1,0% en peso, y lo más preferiblemente entre aproximadamente 0,4% y aproximadamente 0,6% en peso.

Las composiciones farmacéuticas tópicas pueden además comprender un agente desintegrante como almidón, p. ej., almidón natural tal como almidón de maíz o almidón de patata, un almidón pregelatinizado como National 1551 o Amijele.RTM., o glicolato de almidón de sodio tal como Promogel.RTM. o Explotab.RTM.; una celulosa tal como producto de madera, celulosa microcristalina, p. ej., Avicel.RTM., Avicel.RTM. PH101, Avicel.RTM. PH102, Avicel.RTM. PH105, Elcema.RTM. P100, Emcocel.RTM., Vivacel.RTM., Ming Tia.RTM. y Solka-Floc.RTM., metilcelulosa, croscarmelosa o celulosa reticulada, tal como carboximetilcelulosa sódica reticulada (Ac-Di-Sol.RTM.), carboximetilcelulosa reticulada o croscarmelosa reticulada; un almidón reticulado tal como glicolato de almidón de sodio; un polímero reticulado tal como crospovidona; una polivinilpirrolidona reticulada; alginato tal como ácido algínico o una sal de ácido algínico tal como alginato sódico; una arcilla tal como Veegum.RTM. HV (silicato de magnesio y aluminio); una goma tal como agar, guar, goma garrofín, Karaya, pectina o tragacanto; glicolato de almidón de sodio; bentonita; una esponja natural; un tensioactivo; una resina tal como resina de intercambio catiónico; pulpa de cítrico; laurilsulfato sódico; laurilsulfato sódico en almidón combinado; y semejantes.

Las composiciones farmacéuticas tópicas pueden también comprender potenciadores adecuados de penetración en la uña. Los ejemplos de potenciadores de penetración en la uña incluyen compuestos de mercaptano, sulfitos y bisulfitos, agentes queratolíticos y tensioactivos. Los potenciadores de penetración en la uña para uso en la invención se describen en más detalle en Malhotra et al., J. Pharm. Sci., 91:2, 312-323 (2002).

Las composiciones farmacéuticas tópicas pueden además comprender un agente antiespuma y antiblanqueo que aumenta el aspecto agradable de la crema o loción e inhibe la formación de un aspecto jabonoso blanco tras frotar la crema o loción en la piel. Un ejemplo de dicho material incluye fluido de silicona. Otros agentes antiespuma incluyen simeticona, poliglicol y sorbitán sesquioleato.

Las composiciones farmacéuticas tópicas pueden además comprender un agente post-espumante. "Post-espumante" se refiere a un gel que permanece como tal a medida que es propulsado desde un recipiente, pero que se convierte en espuma después de pulverizarse en la piel. Los agentes post-espumantes incluyen hidrocarburos alifáticos saturados que tienen 4-6 átomos de carbono, tales como butano, pentano y hexano (en particular isopentano e isobuteno). Otros agentes post-espumantes adecuados incluyen hidrocarburos parcial o completamente halogenados, tales como triclorofluoroetano. Además, de las mezclas de propulsores de hidrocarburos alifáticos y halogenados, también se pueden utilizar agentes post-espumantes. Los agentes post-espumantes generalmente adecuados son aquellas sustancias que tienen poca solubilidad en agua, por ejemplo menos de aproximadamente 20 cc de gas en 100 gramos de agua en uno atmósfera y 20 grados. C.

Las composiciones farmacéuticas tópicas pueden también comprender uno o más disolventes adecuados. La capacidad de cualquier sustancia sólida (soluta) de disolverse en cualquier sustancia líquida (disolvente) depende de las propiedades físicas del soluto y el disolvente. Cuando los solutos y los disolventes tienen propiedades físicas similares, se producirá la mayor solubilidad del soluto en el disolvente. Esto genera la tradicional regla "like dissolves like." Los disolventes se pueden caracterizar en un extremo como aceites lipófilos no polares, mientras que en el otro se caracterizan como disolventes hidrófilos polares. Los disolventes oleosos disuelven otras sustancias no polares por interacciones Van der Waals mientras que el agua y otros disolventes hidrófilos disuelven sustancias polares por interacciones iónicas, dipolares o de enlace de hidrógenos. Todos los disolventes se pueden mencionar en un continuo desde el menos polar, es decir hidrocarburos tales como decano, hasta el disolvente más polar que es el

agua. Un soluto tendrá la mayor solubilidad en disolventes que tienen polaridad equivalente. Por lo tanto, para fármacos que tienen solubilidad mínima en agua, los disolventes menos polares facilitarán mayor solubilidad, en donde el disolvente tendrá una polaridad prácticamente equivalente al soluto que provee máxima solubilidad. La mayoría de los fármacos tienen polaridad intermedia y, por lo tanto, experimentan máxima solubilidad en disolventes tales como propilenglicol o etanol, que son significativamente menos polares que el agua. Si el fármaco tiene mayor solubilidad en propilenglicol (por ejemplo 8% (p/p)) que en agua (por ejemplo 0,1% (p/p)), entonces la adición de agua a propilenglicol debe reducir la cantidad máxima de solubilidad del fármaco para la mezcla de disolvente en comparación con el propilenglicol puro. La adición de un mal disolvente a un excelente disolvente reducirá la solubilidad máxima de la mezcla, en comparación con la solubilidad máxima en el disolvente excelente.

Cuando los compuestos se incorporan en formulaciones tópicas, la concentración de ingrediente activo en la formulación puede estar limitada por la solubilidad del ingrediente activo en el disolvente y/o vehículo elegido. Los fármacos no lipófilos exhiben muy poca solubilidad en disolventes y/o vehículos farmacéuticamente aceptables. Por ejemplo, la solubilidad de algunos compuestos en la invención en agua es inferior a 0,00025% peso/peso. La solubilidad de los mismos compuestos en la invención puede ser inferior a aproximadamente 2% peso/peso en el propilenglicol o isopropil miristato.

Los ejemplos de excipientes solubilizantes incluyen ácidos grasos polietoxilados, diésteres de ácido graso-PEG, mezclas de PEG-monoéster y diéster de ácido graso, ésteres de ácido graso de polietilenglicol glicerol, productos de transesterificación de alcohol-aceite, ácidos grasos poliglicerizados, ésteres de ácido graso de propilenglicol, mezclas de ésteres de propilenglicol-glicerol, mono y diglicéridos, esteroles y derivados de esteroles, ésteres de ácido graso de polietilenglicol sorbitán, alquiléteres de polietilenglicol, ésteres de azúcar, alquilfenoles de polietilenglicol, copolímeros en bloque de polioxietileno-polioxipropileno, ésteres de ácido graso de sorbitán, ésteres de ácido graso de alcoholes inferiores, tensioactivos iónicos, ésteres de tocoferol y ésteres de esteroles. En una realización de la presente invención, etilhexil hidroxistearato es el disolvente utilizado para disolver los compuestos descritos en la presente invención. En una realización de la presente invención, dietilenglicol monoetil éter (DGME) es el disolvente utilizado para disolver los compuestos descritos en la presente invención. En una realización de la presente invención, dietilenglicol monoetil éter (DGME) es el disolvente utilizado para disolver un compuesto de la invención. Se cree que los compuestos de la invención útiles en la presente formulación tienen una solubilidad entre aproximadamente 10% peso/peso y aproximadamente 25% peso/peso en DGME. En otra realización, se utiliza un sistema codisolvente en agua DGME para disolver los compuestos descritos en la presente memoria. En otra realización, se utiliza un sistema codisolvente de agua y DGME para disolver un compuesto de la invención. La capacidad disolvente del DGME cae cuando se añade agua; no obstante, el sistema codisolvente DGME/agua se puede diseñar para mantener la concentración deseada entre aproximadamente 0,1% y aproximadamente 5% peso/peso de ingrediente activo. Preferiblemente, el ingrediente activo está presente entre aproximadamente 0,5% y aproximadamente 3% peso/peso, y más preferiblemente a aproximadamente 1% peso/peso, en las formulaciones tópicas tal como se aplican. Ya que el DGME es menos volátil que el agua, a medida que la formulación tópica se evapora tras la aplicación, el agente activo se torna más soluble en la formulación en crema. Este aumento de la solubilidad reduce la probabilidad de una reducción en la biodisponibilidad causada por el fármaco que precipita en la superficie de la piel, la uña, el pelo, la pata o la pezuña.

En una realización, el vehículo es lipófilo. Los materiales lipófilos incluyen material oleaginoso tal como vaselina, aceite mineral espesado o gelificado con polietileno, ceras de parafina de alto peso molecular, mono y diglicéridos de ácidos grasos gelificados con ácidos grasos de alto peso molecular o complejo de poliamida de hidroxistearato, isoestearato de propilenglicol o alcohol isoestearílico gelificado con ácidos grasos de alto peso molecular, y sus mezclas.

Las formas líquidas, tales como las lociones adecuadas para administración tópica o adecuadas para aplicación cosmética, pueden incluir un vehículo acuoso o no acuoso adecuado con tampones, agentes de suspensión y dispensación, espesantes, potenciadores de penetración y similares. Las formas sólidas tales como cremas o pastas o similares pueden incluir, por ejemplo, cualquiera de los siguientes ingredientes, agua, aceite, alcohol o grasa como sustrato con tensioactivo, polímeros tales como polietilenglicol, espesantes, sólidos y similares. Las formulaciones líquidas o sólidas pueden incluir mejores tecnologías de administración tales como liposomas, microsomas, microesponjas y similares. Las formulaciones de liposomas, que ayudan a permitir que los compuestos penetren en la piel, se describen en las patentes de Estados Unidos 5.169.637; 5.000.958; 5.049.388; 4.975.282; 5.194.266; 5.023.087; 5.688.525; 5.874.104; 5.409.704; 5.552.155; 5.356.633; 5.032.582; 4.994.213; y la publicación PCT núm. WO 96/40061.

Además, los compuestos se pueden administrar mediante el uso de un sistema de liberación sostenida, tal como matrices semipermeables de polímeros sólidos hidrófilos que contienen el agente terapéutico. Se han establecido diversos materiales de liberación sostenida conocidos por el experto en la técnica. Por lo tanto, por lo menos dos formulaciones farmacéuticas diferentes, en donde cada una contiene un compuesto de la invención, se pueden formular para administración tópica, como por ejemplo dichas formas farmacéuticas en una emulsión aceite en agua o una emulsión agua en aceite. En dicha formulación, las formas farmacéuticas de liberación demorada están en la fase continua, y la forma farmacéutica de liberación sostenida demorada está en una fase discontinua. La formulación puede también producirse en un modo para administración de las tres formas farmacéuticas como se describió anteriormente. Por ejemplo, se puede proveer una emulsión aceite en agua en aceite, en donde el aceite

está en una fase continua que contiene el tercer componente de liberación sostenida, agua dispersada en el aceite que contiene una primera forma de liberación demorada y aceite dispersado en el agua que contiene una segunda forma farmacéutica de liberación demorada.

- 5 Los esquemas de tratamiento tópico de acuerdo con la práctica de la presente invención comprenden aplicar la composición directamente a la piel, las uñas, el pelo, las patas o las pezuñas en el sitio de aplicación, entre una y varias veces al día.

Las formulaciones de la presente invención se pueden usar para tratar, aliviar o prevenir afecciones o síntomas asociados con infecciones bacterianas, acné, inflamación y similares.

- 10 En una realización ilustrativa, la formulación farmacéutica incluye una disolución simple. En una realización ilustrativa, la disolución incluye un políéter. En una realización ilustrativa, el políéter es polietilenglicol o propilenglicol. En una realización ilustrativa, la disolución incluye un alcohol. En una realización ilustrativa, el alcohol es metanol, etanol, propanol, isopropanol o butanol. En una realización ilustrativa, la disolución simple incluye un políéter y un alcohol. En otra realización ilustrativa, la disolución simple incluye un propilenglicol y etanol. En otra realización ilustrativa, la disolución simple es un miembro seleccionado entre aproximadamente 10% polipropilenglicol y aproximadamente 90% etanol; aproximadamente 20% polipropilenglicol y aproximadamente 80% etanol; aproximadamente 30% polipropilenglicol y aproximadamente 70% etanol; aproximadamente 40% polipropilenglicol y aproximadamente 60% etanol; aproximadamente 50% polipropilenglicol y aproximadamente 50% etanol; aproximadamente 60% polipropilenglicol y aproximadamente 40% etanol; aproximadamente 70% polipropilenglicol y aproximadamente 30% etanol; aproximadamente 80% polipropilenglicol y aproximadamente 20% etanol; aproximadamente 90% polipropilenglicol y aproximadamente 10% etanol;

- 25 En una realización ilustrativa, la disolución simple incluye acetona. En una realización ilustrativa, la disolución simple incluye una acetona y un alcohol. En una realización ilustrativa, la disolución simple incluye acetona y un miembro seleccionado entre metanol, etanol, propanol, isopropanol o butanol. En una realización ilustrativa, la disolución simple incluye acetona, un alcohol y un políéter. En otra realización ilustrativa, la disolución simple incluye acetona, un alcohol y un miembro seleccionado entre polietilenglicol y propilenglicol. En una realización ilustrativa, la disolución simple incluye una acetona y etanol. En otra realización ilustrativa, la disolución simple es un miembro seleccionado entre aproximadamente 10% acetona y aproximadamente 90% etanol; aproximadamente 20% acetona y aproximadamente 80% etanol; aproximadamente 30% acetona y aproximadamente 70% etanol; aproximadamente 40% acetona y aproximadamente 60% etanol; aproximadamente 50% acetona y aproximadamente 50% etanol; aproximadamente 60% acetona y aproximadamente 40% etanol; aproximadamente 70% acetona y aproximadamente 30% etanol; aproximadamente 80% acetona y aproximadamente 20% etanol; aproximadamente 90% acetona y aproximadamente 10% etanol.

En una realización ilustrativa, la formulación farmacéutica es una laca.

V. b) Agentes activos adicionales

- 35 Los siguientes son ejemplos de los agentes cosméticos y farmacéuticos que se pueden añadir a la formulaciones farmacéuticas tópicas de la presente invención. Los siguientes agentes son compuestos conocidos y fácilmente comercializados.

Los agentes antiinflamatorios incluyen, aunque sin limitarse a ello, bisabolol, mentolato, dapsona, aloe, hidrocortisona y similares.

- 40 Las vitaminas incluyen, aunque sin limitarse a ello, vitamina B, vitamina E, vitamina A, vitamina D y similares, y los derivados de vitamina tales como tazaroteno, calcipotrieno, tretinoína, adapaleno y similares.

Los agentes antiedad incluyen, aunque sin limitarse a ello, niacinamida, retinol y derivados retinoides, AHA, ácido ascórbico, ácido lipoico, coenzima Q 10, beta hidroxiácidos, ácido salicílico, péptidos de unión a cobre, dimetilaminoetilo (DAEA) y similares.

- 45 Las pantallas solares y/o agentes que alivian las quemaduras solares incluyen, aunque sin limitarse a ello, PABA, jojoba, aloe, padimato-O, metoxicinamatos, proxamina HCl, lidocaína y similares. Los agentes de bronceado sin sol incluyen, aunque sin limitarse a ello, dihidroxiacetona (DHA). Los bloqueadores de luz ultravioleta (UV) incluyen, aunque sin limitarse a ello, por ejemplo, ácidos aminobenzoicos, benzofenonas, alcanfores, cinamatos, dibenzoilmetanos, salicilatos, óxidos metálicos y sus mezclas.

- 50 Los agentes para tratar la psoriasis y/o los agentes para tratar el acné incluyen, aunque sin limitarse a ello, ácido salicílico, peróxido de benzoílo, alquitrán mineral, sulfuro de selenio, óxido de zinc, piritona (zinc y/o sodio), tazaroteno, calcipotrieno, tretinoína, adapaleno y similares.

Los agentes que son eficaces para controlar o modificar la queratinización incluyen, aunque sin limitarse a ello: tretinoína, tazaroteno y adapaleno.

Las composiciones que comprenden un compuesto/agente activo descrito en la presente invención, y opcionalmente por lo menos uno de estos agentes adicionales, se administran en forma tópica. En una aplicación primaria, esto conduce a los compuestos de la invención y a cualquier otro agente activo para tratar la piel, las uñas, el pelo, las patas o las pezuñas. Alternativamente, cualquiera de los agentes activos aplicados en forma tópica puede también administrarse en forma sistémica por las rutas transdérmicas.

En dichas composiciones, un agente cosmética o farmacéuticamente eficaz, tal como un agente antiinflamatorio, vitamina, agente antiedad, pantalla solar y/o agente antiacné, por ejemplo, es habitualmente un componente menor (entre aproximadamente 0,001% y aproximadamente 20% en peso o preferiblemente entre aproximadamente 0,01% y aproximadamente 10% en peso) en donde el resto son diversos vehículos o portadores y auxiliares de procesamiento para formar la formulación farmacéutica deseada.

V. c) Pruebas

Los compuestos preferidos para uso en las presentes formulaciones tópicas presentarán ciertas propiedades farmacológicas. Tales propiedades incluyen, pero no se limitan a, baja toxicidad, poca unión de proteína de suero y semividas *in vitro* e *in vivo* deseables. Se pueden usar pruebas para predecir estas propiedades farmacológicas deseables. Las pruebas usadas para predecir la biodisponibilidad incluyen el transporte por monocapas celulares intestinales humanas, incluyendo monocapas de células Caco-2. Se puede predecir la unión de proteína de suero a partir de pruebas de unión de albúmina. Tales ensayos se describen en una revisión por Oravcova et al. (1.996, J. Chromat. B677: 1-27). La semivida del compuesto es inversamente proporcional a la frecuencia de dosis de un compuesto. Se pueden predecir las semividas *in vitro* de compuestos a partir de pruebas de semivida microsomal como se describe por Kuhnz y Gleschen (Drug Metabolism and Disposition, (1.998) volumen 26, páginas 1.120-1.127).

Se pueden determinar la toxicidad y la eficacia terapéutica de tales compuestos por procedimientos farmacéuticos clásicos en cultivos celulares o animales experimentales, por ej., para determinar el LD₅₀ (la dosis letal para 50% de la población) y el ED₅₀ (la dosis terapéuticamente eficaz en el 50% de la población). La relación de dosis entre efectos tóxico y terapéutico es el índice terapéutico y se puede expresar como la relación entre LD₅₀ y ED₅₀. Se prefieren los compuestos que presentan índices terapéuticos altos. Los datos obtenidos de estas pruebas de cultivos de células y estudios en animales se pueden usar en la formulación de un intervalo de dosificación para uso en seres humanos. La dosis de dichos compuestos se encuentra preferiblemente dentro de un intervalo de concentraciones de circulación que incluyen el ED₅₀ con poca o ninguna toxicidad. La dosis puede variar dentro de este intervalo dependiendo de la forma farmacéutica empleada y la vía de administración utilizada. La formulación exacta, la vía de administración y la dosis pueden ser elegidos por el médico individual a la vista de la afección del paciente. (Véase, por ej., Fingl et al., 1.975, en "The Pharmacological Basis of Therapeutics", Cap. 1, pág. 1).

V. d) Administración

Para cualquier compuesto utilizado en el método de la invención, la dosis terapéuticamente eficaz se puede estimar inicialmente a partir de ensayos de cultivo celular, como se describe en este documento. Por ejemplo, se puede formular una dosis en modelos animales para conseguir un intervalo de concentración de circulación que incluya la EC₅₀ (dosis eficaz para aumento de 50%) cuando se determina en cultivo celular, es decir, la concentración del compuesto de ensayo que consigue una inhibición semimáxima del desarrollo de células bacterianas. Tal información se puede usar para determinar con más precisión dosis útiles en seres humanos.

En general, los compuestos preparados por los métodos, y a partir de los compuestos intermedios, descritos en la presente memoria se administrarán en una cantidad terapéuticamente o cosméticamente eficaz por cualquiera de los modos de administración aceptados para agentes que sirven utilidades similares. Se entenderá, sin embargo, que el nivel de dosificación específico para cualquier paciente particular dependerá de una variedad de factores incluyendo la actividad del compuesto específico empleado, la edad, peso corporal, salud general, sexo, dieta, tiempo de administración, vía de administración y velocidad de excreción, asociación de fármacos, la gravedad de la enfermedad particular que se esté tratando y el juicio del médico que lo prescribe. El fármaco puede administrarse una vez al día o dos veces al día, o hasta 3 o 4 veces al día.

La cantidad y el intervalo de dosificación se pueden ajustar de manera individual para proporcionar niveles en plasma del resto activo que sean suficientes para mantener efectos inhibidores del desarrollo de células bacterianas. Las dosis usuales del paciente para administración sistémica oscilan entre 0,1 y 1000 mg/día, preferiblemente 1-500 mg/día, más preferiblemente 10 - 200 mg/día, incluso más preferiblemente 100 - 200 mg/día. Puesto en términos de áreas de superficie corporal del paciente, las dosis usuales oscilan entre 50-91 mg/m²/día.

La cantidad del compuesto en una formulación puede variar dentro de un intervalo total empleado por los expertos en la materia. Típicamente, la formulación contendrá, en una base de porcentaje en peso (% en peso), de aproximadamente 0,01-10 % en peso del fármaco basado en la formulación total, siendo el equilibrio uno o más excipientes farmacéuticos adecuados. Preferiblemente, el compuesto está presente a un nivel de aproximadamente 0,1-3,0% en peso, más preferiblemente, aproximadamente 1,0% en peso.

En una realización ilustrativa, la formulación farmacéutica es un ungüento y comprende un compuesto de la

invención.

En otra realización ilustrativa, la formulación comprende un hidroxiestearato. En otra realización ilustrativa, el hidroxiestearato es un miembro seleccionado entre gliceril monoestearato, etilhexil hidroxiesterato y octil hidroxiestearato.

- 5 En otra realización ilustrativa, la formulación farmacéutica comprende un compuesto de la invención y por lo menos un emoliente descrito en la presente memoria.

En otra realización ilustrativa, la formulación farmacéutica incluye un compuesto de la invención y vaselina.

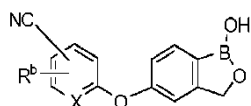
En una realización ilustrativa, la formulación farmacéutica es una crema, y comprende un compuesto de la invención.

- 10 En otra realización ilustrativa, la formulación farmacéutica comprende un compuesto de la invención y un conservante. En una realización ilustrativa, el conservante es un miembro seleccionado entre cloruro de benzalconio, benzetonio, clorohexidina, fenol, m-cresol, alcohol bencílico, metilparabeno, propilparabeno y otros parabenos, clorobutanol, o-cresol, p-cresol, clorocresol, nitrato fenilmercúrico, timerosal, ácido benzoico y varias de sus mezclas. En una realización ilustrativa, el conservante es un parabeno. En una realización ilustrativa, el conservante es un miembro seleccionado entre metil parabeno y propil parabeno.
- 15

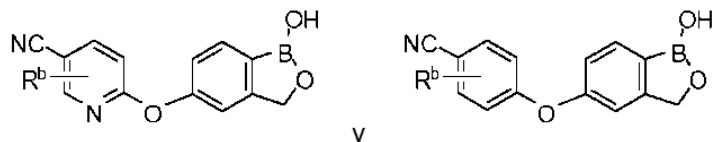
En otra realización ilustrativa, la formulación farmacéutica comprende un compuesto de la invención y un agente quelante. En una realización ilustrativa, el agente quelante es edetato sódico.

Las realizaciones ilustrativas se resumen a continuación.

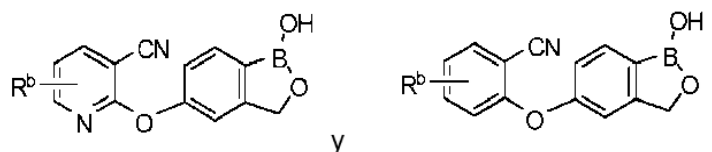
- 20 En una realización ilustrativa, de acuerdo con cualquiera de los párrafos anteriores, el compuesto tiene una estructura de acuerdo con la fórmula:



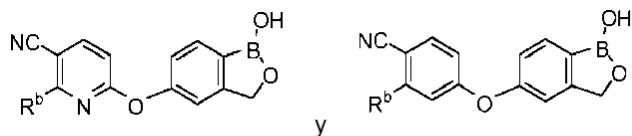
En una realización ilustrativa, de acuerdo con cualquiera de los párrafos anteriores, el compuesto tiene una fórmula que es un miembro seleccionado entre:



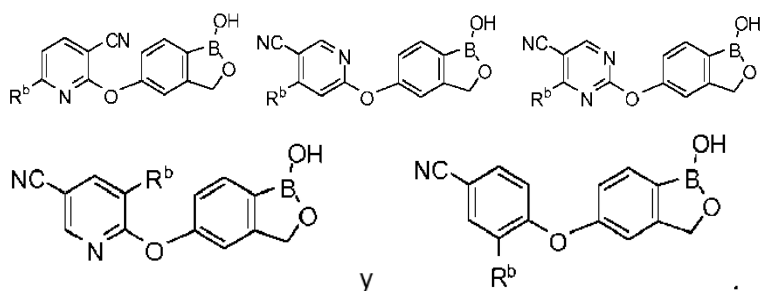
- 25 En una realización ilustrativa, de acuerdo con cualquiera de los párrafos anteriores, el compuesto tiene una fórmula que es un miembro seleccionado entre:



En una realización ilustrativa, de acuerdo con cualquiera de los párrafos anteriores, el compuesto tiene una fórmula que es un miembro seleccionado entre:



- 30 En una realización ilustrativa, de acuerdo con cualquiera de los párrafos anteriores, el compuesto tiene una fórmula que es un miembro seleccionado entre:



En una realización ilustrativa, de acuerdo con cualquiera de los párrafos anteriores, R^b es un miembro seleccionado entre flúor y cloro.

- 5 En una realización ilustrativa, de acuerdo con cualquiera de los párrafos anteriores, R^b es un miembro seleccionado entre OR⁴ y NR⁴R⁵.

10 En una realización ilustrativa, de acuerdo con cualquiera de los párrafos anteriores, R^b es OR⁴, y R⁴ es un miembro seleccionado entre H, alquilo sustituido o insustituido, heteroalquilo sustituido o insustituido, cicloalquilo sustituido o insustituido, heterocicloalquilo sustituido o insustituido, arilo sustituido o insustituido y heteroarilo sustituido o insustituido.

En una realización ilustrativa, de acuerdo con cualquiera de los párrafos anteriores, R^b es OR⁴, y R⁴ es un miembro seleccionado entre H, alquilo sustituido o insustituido, heteroalquilo sustituido o insustituido y cicloalquilo sustituido o insustituido.

- 15 En una realización ilustrativa, de acuerdo con cualquiera de los párrafos anteriores, R^b es OR⁴, y R⁴ es alquilo C₁-C₆ insustituido.

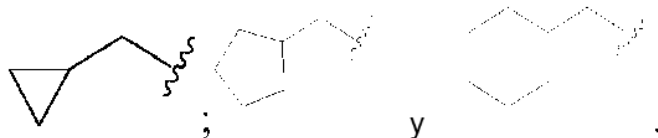
En una realización ilustrativa, de acuerdo con cualquiera de los párrafos anteriores, R^b es OR⁴, y R⁴ es cicloalquilo insustituido.

En una realización ilustrativa, de acuerdo con cualquiera de los párrafos anteriores, R^b es OR⁴, y R⁴ es alquilo, sustituido con un miembro seleccionado entre alcoxi C₁-C₆ sustituido o insustituido.

- 20 En una realización ilustrativa, de acuerdo con uno cualquiera de los párrafos anteriores, R^b es OR⁴, y R⁴ es alquilo, sustituido con por lo menos un halógeno.

En una realización ilustrativa, de acuerdo con uno cualquiera de los párrafos anteriores, R^b es OR⁴, y R⁴ es alquilo, sustituido con por lo menos un resto oxa.

- 25 En una realización ilustrativa, de acuerdo con cualquiera de los párrafos anteriores, R^b es OR⁴, y R⁴ es un miembro seleccionado entre -CH₃, -CH₂CH₃, -(CH₂)₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CF₃, -CH₂CHF₂, -CH₂CH₂(OH), -CH₂CH₂(OCH₃), -CH₂CH₂(OC(CH₃)₂), -C(O)CH₃, -CH₂CH₂OC(O)CH₃, -CH₂C(O)OCH₂CH₃, -CH₂C(O)OC(CH₃)₃, -(CH₂)₃C(O)CH₃, -CH₂C(O)OC(CH₃)₃, ciclopentilo, ciclohexilo



- 30 En una realización ilustrativa, de acuerdo con uno cualquiera de los párrafos anteriores, R^b es OR⁴, en donde R⁴ es alquilo opcionalmente sustituido con por lo menos un resto halógeno, hidroxilo, éter, carboxi o éster.

En una realización ilustrativa, de acuerdo con cualquiera de los párrafos anteriores, R^b es OR⁴, en donde R⁴ es alquilo insustituido.

En una realización ilustrativa, de acuerdo con cualquiera de los párrafos anteriores, R^b es OR⁴, en donde R⁴ es alquilo C₁ o C₂ o C₃ insustituido.

- 35 En una realización ilustrativa, de acuerdo con cualquiera de los párrafos anteriores, R^b es OR⁴, en donde R⁴ es alquilo C₄ o C₅ o C₆ insustituido.

En una realización ilustrativa, de acuerdo con cualquiera de los párrafos anteriores, R^b es OR⁴, en donde R⁴ es

metilo o etilo o propilo o isopropilo o isobutilo.

En una realización ilustrativa, de acuerdo con cualquiera de los párrafos anteriores R^b es $-O(CH_2)_{m1}OC(O)R^{4d}$, en donde $m1$ es un número seleccionado entre 1 o 2 o 3 o 4 o 5 o 6, y R^{4d} es alquilo insustituido. En una realización ilustrativa, $m1$ es 1 o 2 o 3. En una realización ilustrativa, $m1$ es 2. En una realización ilustrativa, R^{4d} es alquilo insustituido C_1 o C_2 o C_3 . En una realización ilustrativa, R^{4d} es alquilo insustituido C_4 o C_5 o C_6 . En una realización ilustrativa, R^{4d} es metilo. En una realización ilustrativa, R^b es $-O(CH_2)_2OC(O)CH_3$.

En una realización ilustrativa, de acuerdo con cualquiera de los párrafos anteriores, R^b es $-O(CH_2)_{m1}C(O)R^{4d}$, en donde $m1$ es un miembro seleccionado entre 1 o 2 o 3 o 4 o 5 o 6, y R^{4d} es alquilo insustituido. En una realización ilustrativa, $m1$ es 2 o 3 o 4. En una realización ilustrativa, $m1$ es 3. En una realización ilustrativa, R^{4d} es alquilo insustituido C_1 o C_2 o C_3 . En una realización ilustrativa, R^{4d} es alquilo insustituido C_4 o C_5 o C_6 . En una realización ilustrativa, R^{4d} es metilo. En una realización ilustrativa, R^b es $-O(CH_2)_3C(O)CH_3$.

En una realización ilustrativa, de acuerdo con cualquiera de los párrafos anteriores, R^b es $-O(CH_2)_{m1}C(O)R^{4d}$, en donde $m1$ es un miembro seleccionado entre 1 o 2 o 3 o 4 o 5 o 6, y R^{4d} es H o alquilo insustituido.

En una realización ilustrativa, de acuerdo con cualquiera de los párrafos anteriores, R^b es $-OCH_2C(O)OR^{4d}$, en donde R^{4d} es como se describe en este documento.

En una realización ilustrativa, de acuerdo con cualquiera de los párrafos anteriores, R^{4d} es H o metilo o etilo o t-butilo.

En una realización ilustrativa, de acuerdo con cualquiera de los párrafos anteriores, R^b es $-O(CH_2)C(O)OCH_2CH_3$ o $-O(CH_2)C(O)OH$ o $-O(CH_2)C(O)OC(CH_3)_3$.

En una realización ilustrativa, de acuerdo con cualquiera de los párrafos anteriores, R^b es OR^4 , en donde R^4 es alquilo sustituido con un amino sustituido o insustituido.

En una realización ilustrativa, de acuerdo con cualquiera de los párrafos anteriores, R^b es $-O(CH_2)_{m2}C(O)NR^{4e}R^{4f}$, en donde $m2$ es un número seleccionado entre 1 o 2 o 3 o 4 o 5 o 6, y R^{4e} y R^{4f} se seleccionan independientemente entre H o alquilo insustituido, o R^{4e} y R^{4f} , junto con el nitrógeno al que están unidos, se juntan opcionalmente para formar un anillo sustituido o insustituido de 4 a 8 miembros.

En una realización ilustrativa, de acuerdo con cualquiera de los párrafos anteriores, R^b es OR^4 , en donde R^4 es cicloalquilo sustituido o insustituido.

En una realización ilustrativa, de acuerdo con cualquiera de los párrafos anteriores, R^b es OR^4 , en donde R^4 es cicloalquilo insustituido.

En una realización ilustrativa, de acuerdo con cualquiera de los párrafos anteriores, R^b es $-O(CH_2)_{m5}OR^{30}$, en donde $m5$ es 1 o 2 o 3 o 4 o 5 o 6 y R^{30} es H o alquilo insustituido o tetrahidropirano insustituido.

En una realización ilustrativa, según cualquiera de los párrafos anteriores, X es N.

En una realización ilustrativa, según cualquiera de los párrafos anteriores, X es CH.

En una realización ilustrativa, de acuerdo con cualquiera de los párrafos anteriores, R^b es NR^4R^5 , en donde R^4 y R^5 son miembros independientemente seleccionados entre H, alquilo sustituido o insustituido, heteroalquilo sustituido o insustituido, cicloalquilo sustituido o insustituido, heterocicloalquilo sustituido o insustituido, arilo sustituido o insustituido y heteroarilo sustituido o insustituido.

En una realización ilustrativa, de acuerdo con cualquiera de los párrafos anteriores, R^b es NR^4R^5 , en donde R^4 es H o alquilo insustituido; y R^5 es alquilo insustituido o alquilo sustituido con un miembro seleccionado entre hidroxilo, fenilo, alcoxi insustituido y alcoxi sustituido con un fenilo.

En una realización ilustrativa, de acuerdo con cualquiera de los párrafos anteriores, R^b es NR^4R^5 .

En una realización ilustrativa, de acuerdo con cualquiera de los párrafos anteriores, R^4 es un miembro seleccionado entre H o CH_3 .

En una realización ilustrativa, de acuerdo con cualquiera de los párrafos anteriores, R^b es NR^4R^5 en donde R^4 y R^5 son cada uno miembros independientemente seleccionados entre alquilo sustituido o insustituido.

En una realización ilustrativa, de acuerdo con cualquiera de los párrafos anteriores, R^b es NR^4R^5 , en donde R^5 es alquilo, sustituido con un miembro seleccionado entre OH, arilalcoxi insustituido, alcoxi insustituido y arilo insustituido. En una realización ilustrativa, R^b es NR^4R^5 , en donde R^5 es $-(CH_2)_{m8}Ph$.

En una realización ilustrativa, de acuerdo con cualquiera de los párrafos anteriores, R^b es NR^4R^5 , en donde R^5 es $-(CH_2)_{m8}OR^{26}$, en donde $m8$ es un número seleccionado entre 1 o 2 o 3 o 4 o 5 o 6 y R^{26} es un miembro seleccionado

entre H, arilo insustituído o alquilo sustituido C₁ o C₂ o C₃ o C₄ o C₅ o C₆.

En una realización ilustrativa, de acuerdo con cualquiera de los párrafos anteriores, R^b es NR⁴R⁵, en donde R⁵ es - (CH₂)_{m8}O(CH₂)_{m9}Ph, en donde m8 y m9 se seleccionan cada uno independientemente entre 1 o 2 o 3.

5 En una realización ilustrativa, de acuerdo con cualquiera de los párrafos anteriores, R^b es NR⁴R⁵, en donde R⁴ es alquilo insustituído; y R⁵ es alquilo sustituido o insustituído.

En una realización ilustrativa, de acuerdo con cualquiera de los párrafos anteriores, R^b es NR⁴R⁵, en donde R⁴ es alquilo insustituído; y R⁵ es alquilo, sustituido con un miembro seleccionado entre alcoxi sustituido o insustituído e hidroxilo.

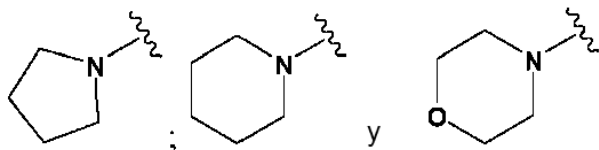
10 En una realización ilustrativa, de acuerdo con cualquiera de los párrafos anteriores, R^b es NR⁴R⁵, en donde R⁴ es alquilo insustituído; y R⁵ es alquilo, alcoxi sustituido o insustituído.

En una realización ilustrativa, de acuerdo con cualquiera de los párrafos anteriores, R^b es un miembro seleccionado entre N(CH₃)₂, N(CH₃)(CH₂CH₂OCH₃), N(CH₃)(CH₂CH₂OH), NH₂, NHCH₃, NH(CH₂CH₂OCH₃), NH(CH₂CH₂OCH₂Ph), NH(CH₂Ph), NH(C(CH₃)₃) y NH(CH₂CH₂OH).

15 En una realización ilustrativa, de acuerdo con cualquiera de los párrafos anteriores, R^b es NR⁴R⁵, en donde R⁴ y R⁵, junto con el nitrógeno al que están unidos, se combinan para formar un anillo heterocicloalquilo sustituido o insustituído de 4 a 8 miembros.

En una realización ilustrativa, de acuerdo con cualquiera de los párrafos anteriores, R^b es NR⁴R⁵, en donde R⁴ y R⁵, junto con el nitrógeno al que están unidos, se combinan para formar un anillo heterocicloalquilo sustituido o insustituído de 5 a 6 miembros.

20 En una realización ilustrativa, de acuerdo con cualquiera de los párrafos anteriores, R^b es un miembro seleccionado entre



En una realización ilustrativa, la invención da a conocer una formulación farmacéutica que comprende: (a) un compuesto de acuerdo con cualquiera de los párrafos anteriores; y (b) un excipiente farmacéuticamente aceptable.

25 En una realización ilustrativa, según cualquiera de los párrafos anteriores, la formulación es una forma farmacéutica unitaria.

En una realización ilustrativa, según cualquiera de los párrafos anteriores, la formulación es para uso oral o tópico.

30 En una realización ilustrativa, la descripción da a conocer un compuesto para uso en la reducción de la liberación de una citocina o quimiocina, en donde el uso comprende: poner en contacto una célula con un compuesto de acuerdo con cualquiera de los párrafos anteriores o su sal farmacéuticamente aceptable, en donde se reduce la liberación de la citocina o quimiocina por parte de la célula.

En una realización ilustrativa, de acuerdo con cualquiera de los párrafos anteriores, la citocina es un miembro seleccionado entre IL-1α, IL-1β, IL-2, IL-3, IL-6, IL-7, IL-9, IL-12, IL-17, IL-18, IL-23, TNF-α, LT, LIF, Oncostatin, IFNα, IFNβ e IFN-γ.

35 En una realización ilustrativa, de acuerdo con cualquiera de los párrafos anteriores, la citocina es un miembro seleccionado entre IL-1β, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IL-23, TNF-α e IFN-γ.

En una realización ilustrativa, de acuerdo con cualquiera de los párrafos anteriores, la citocina es un miembro seleccionado entre IL-2, IL-5, IL-10, IL-12, IL-23, TNF-α e IFN-γ.

40 En una realización ilustrativa, de acuerdo con cualquiera de los párrafos anteriores, la quimiocina es un miembro seleccionado entre IL-8, Gro-α, MIP-1, MCP-1, PGE2, ENA-78 y RANTES.

En una realización ilustrativa, la descripción da a conocer un compuesto para uso en el tratamiento de una afección, en un animal, en donde el uso comprende administrar al animal una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con cualquiera de los párrafos anteriores, o su sal farmacéuticamente aceptable, tratando así la afección.

45 En una realización ilustrativa, de acuerdo con cualquiera de los párrafos anteriores, la afección es un miembro seleccionado entre artritis, artritis reumatoidea, una enfermedad inflamatoria de los intestinos, psoriasis, una

enfermedad pulmonar, esclerosis múltiple, un trastorno neurodegenerativo, insuficiencia cardíaca congestiva, accidente cerebrovascular, estenosis de la válvula aórtica, insuficiencia renal, lupus, pancreatitis, alergia, fibrosis, anemia, aterosclerosis, una enfermedad metabólica, una enfermedad ósea, una enfermedad cardiovascular, una complicación asociada a quimioterapia/radioterapia, diabetes tipo I, diabetes tipo II, una enfermedad hepática, un

5 trastorno gastrointestinal, una enfermedad oftalmológica, conjuntivitis alérgica, retinopatía diabética, síndrome de Sjogren, uveítis, un trastorno pulmonar, una enfermedad renal, dermatitis, caquexia asociada a VIH, paludismo cerebral, espondilitis anquilosante, lepra, anemia y fibromialgia.

En una realización ilustrativa, de acuerdo con cualquiera de los párrafos anteriores, la afección es un miembro seleccionado entre psoriasis, dermatitis atópica, artritis reumatoidea, una enfermedad inflamatoria de los intestinos,

10 asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

En una realización ilustrativa, de acuerdo con cualquiera de los párrafos anteriores, la afección es psoriasis, en donde dicha psoriasis es un miembro seleccionado entre psoriasis en placas, psoriasis flexural, psoriasis en gotas, psoriasis pustular, psoriasis ungueal y psoriasis eritrodermica.

En una realización ilustrativa, de acuerdo con cualquiera de los párrafos anteriores, la psoriasis es un miembro

15 seleccionado entre psoriasis en placas y psoriasis ungueal.

En una realización ilustrativa, según cualquiera de los párrafos anteriores, el animal es un ser humano.

En una realización ilustrativa, según cualquiera de los párrafos anteriores, el animal necesita tratamiento.

En una realización ilustrativa, según cualquiera de los párrafos anteriores, el animal es un ser humano.

En una realización ilustrativa, de acuerdo con cualquiera de los párrafos anteriores, el animal todavía no necesita

20 tratamiento con el compuesto.

En una realización ilustrativa, la descripción da a conocer un compuesto para uso en la inhibición de una fosfodiesterasa (PDE), en donde el uso comprende: poner en contacto la fosfodiesterasa con un compuesto de acuerdo con cualquiera de los párrafos anteriores, o su sal farmacéuticamente aceptable, inhibiendo de este modo la fosfodiesterasa.

En una realización ilustrativa, de acuerdo con cualquiera de los párrafos anteriores, la fosfodiesterasa es un

25 miembro seleccionado entre fosfodiesterasa 4 (PDE4) y fosfodiesterasa 7 (PDE7).

La invención se ilustra más por los Ejemplos que siguen.

Ejemplos

Se registran las RMN de protones en un espectrofotómetro Varian AS 300 (300 MHz) o AS400 (400 MHz) y los desplazamientos químicos se indican como δ (ppm) campo abajo del tetrametilsilano. Los espectros de masas se

30 determinan en un cuadrupolo de LC/MS Agilent 1200 serie plus 6120, Micromass Quattro II o Waters MS que consiste en un detector Alliance 2795 (LC) y Waters Micromass ZQ. El espectrómetro de masa estaba provisto de una fuente de iones de electropulverización (ES), operando en un modo positivo o negativo.

Se han usado las siguientes abreviaturas: ac. es acuoso; HATU es hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio; EDCI es hidrocloreto de ácido *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N*-etilcarbodiimida y EDCI es ácido *m*-CPBA ácido 3-cloroperoxisbenzoico es EDCI; eq es equivalente.; DIAD es azodicarboxilato de diisopropilo; DMF es *N,N*-dimetilformamida; DMSO es dimetilsulfóxido; HOAc es ácido acético; NaCNBH₃ es cianoborohidruro de sodio; TA es temperatura ambiente; durante la noche es D/N; THF es tetrahidrofurano; Boc₂O es dicarbonato de di-*tert*-butilo; MeOH es metanol; EtOH es etanol; TFA es ácido trifluoroacético; DIPEA es diisopropiletilamina; PrOH es

35 1-propanol; iPrOH es 2-propanol y mp es punto de fusión.

Todos los disolventes usados estaban comercialmente disponibles y se usaron sin más purificación. Las reacciones se realizaron típicamente usando disolventes anhidros en una atmósfera inerte de nitrógeno.

Los compuestos se nombran o bien manualmente o usando ChemDraw, o usando su nombre en catálogo comercialmente disponible.

Se realizaron análisis HPLC en un sistema Waters 600 Controller con un Automuestreador Waters 717 Plus y un Detector de Red de Fotodiodos Waters 2996. La columna usada fue una ACE C₁₈, 5 μ m, 4,6 x 150 mm. Se aplicó un

45 gradiente lineal, empezando a 95% de A (A: 0,1% de H₃PO₄ en agua) y acabando a 90% de B (B: MeCN) durante 6 min y se mantuvo después a 90% de B hasta la marca de 10 min. Después se reequilibró la columna durante 3 min a 95:5 con un tiempo de barrido total de 20 min. La temperatura de la columna estuvo a TA con el caudal de 1,0 ml/min. El Detector de Red de Diodos realizó un barrido de 200-400 nm.

Se realizó cromatografía de capa fina (TLC, por sus siglas en inglés) en Alugram® (Gel de sílice 60 F₂₅₄) de Mancherey-Nagel y se usó típicamente UV para visualizar las manchas. También se emplearon métodos de

visualización adicionales en algunos casos. En estos casos, la placa de TLC se desarrolló con yodo (generado añadiendo aproximadamente 1 g de I_2 a 10 g de gel de sílice y mezclando bien), vainillina (generada disolviendo aproximadamente 1 g de vainillina en 100 ml de 10% H_2SO_4), ninhidrina (comercialmente disponible de Aldrich), o Magic Stain (generado mezclando bien 25 g $(NH_4)_6Mo_7O_{24} \cdot 4H_2O$, 5 g $(NH_4)_2Ce(IV)(NO_3)_6$ en 450 ml de agua y 50 ml de H_2SO_4 concentrado) para visualizar el compuesto. La cromatografía ultrarrápida se realizó usando habitualmente 40 - 63 μm (malla 230 - 400) de gel de sílice de Silicycle siguiendo técnicas análogas a aquellas descritas en Still, W.C.; Kahn, M.; y Mitra, M. *Journal of Organic Chemistry*, 1978, 43, 2923 - 2925. Los disolventes típicos para cromatografía ultrarrápida o cromatografía en capa fina fueron mezclas de cloroformo/metanol, diclorometano/metanol, acetato de etilo/metanol y hexanos/acetato de etilo. Se realizó cromatografía en columna de fase inversa en un Biotage[®] usando cartuchos Biotage C_{18} y un gradiente de agua/metanol (eluyendo típicamente de 5% de MeOH/ H_2O a 90% de MeOH/ H_2O).

Se realizó cromatografía preparativa en un Sistema Waters Prep LC 4000 usando una Matriz de Diodos Waters 2487 o una Waters LC Módulo 1 plus. La columna usada fue una C_{18} Waters XTerra Prep, 5 μm , 30 x 100 mm o Phenomenex Luna C_{18} , 5 μm , 21,6 x 250 mm o una C_{18} Phenomenex Gemini, 5 μm , 100 x 30 mm. Se usaron gradientes estrechos con acetonitrilo/agua en donde el agua contenía TFA al 0,1% o ácido acético al 0,1% para eluir el compuesto a un caudal de aproximadamente 20 ml/min y un tiempo de barrido total entre 20-30 min.

Ejemplo de referencia 1

Preparación de 3 a partir de 1

1.1 Reducción de ácido carboxílico

A una disolución de **1** (23,3 mmol) en THF anhidro (70 ml) bajo nitrógeno se le añadió gota a gota una disolución de BH_3 THF (1,0 M, 55 ml, 55 mmol) a 0°C y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Luego la mezcla se enfrió nuevamente con un baño de hielo y se añadió MeOH (20 ml) gota a gota para descomponer el exceso de BH_3 . La mezcla resultante se agitó hasta que no se liberaron más burbujas y luego se añadió 10% NaOH (10 ml). La mezcla se concentró y el residuo se mezcló con agua (200 ml) y se extrajo con EtOAc. El residuo de la evaporación rotatoria se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice para dar 20,7 mmol de **3**.

1.2 Resultados

Los compuestos ilustrativos de la estructura **3** preparados por el método anteriormente descrito incluyen: 1.2.a Alcohol 2-bromo-5-clorobencílico; 1.2.b Alcohol 2-bromo-5-metoxibencílico.

Ejemplo de referencia 2

Preparación de 3 a partir de 2

2.1. Reducción de aldehído

A una disolución de **2** ($Z = H$, 10,7 mmol) en metanol (30 ml) se le añadió borohidruro de sodio (5,40 mol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó a presión reducida para dar 9,9 mmol de **3**.

Los compuestos ilustrativos de la estructura **3** preparados por el método incluyen: 2.2.a Alcohol 2-bromo-5-(4-cianofenoxi)bencílico; 2.2.b Alcohol 2-bromo-4-(4-cianofenoxi)bencílico; 2.2.c 5-(4-Cianofenoxi)-1-Indanol; 2.2.d Alcohol 2-bromo-5-(terc-butildimetilsiloxi)bencílico.

Los ejemplos adicionales de los compuestos que pueden producirse por este método incluyen alcohol 2-bromo-4-(3-cianofenoxi)bencílico; alcohol 2-bromo-4-(4-clorofenoxi)bencílico; alcohol 2-bromo-4-fenoxibencílico; alcohol 2-bromo-5-(3,4-dicianofenoxi)bencílico; alcohol 2-(2-bromo-5-fluorofenil)etilico; alcohol 2-bromo-5-fluorobencílico; y 1-bromo-2-naftalenometanol.

Ejemplo de referencia 3

Preparación de 4 a partir de 3

3.1 Alquilación proyectiva

El compuesto **3** (20,7 mmol) se disolvió en CH_2Cl_2 (150 ml) y se enfrió hasta 0°C con un baño de hielo. A esta disolución bajo nitrógeno se le añadieron en secuencia N,N-diisopropil etil amina (5,4 ml, 31,02 mmol, 1,5 eq) y metiléter clorometílico (2 ml, 25,85 mmol, 1,25 eq). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente y se lavó con agua saturada con $NaHCO_3$ y luego con agua saturada con NaCl. El residuo, después de la evaporación rotatoria, se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice para dar 17,6 mmol de **4**.

3.2 Resultados

- Los compuestos ilustrativos de la estructura 4 preparados por el método anteriormente descrito incluyen: 3.2.a 2-Bromo-5-cloro-1-(metoximetoximetil)benceno; 3.2.b 2-Bromo-5-fluoro-1-[1-(metoximetoxi)etil]benceno; 3.2.c 2-Bromo-5-fluoro-1-[2-metoximetoxi]etil]benceno; 3.2.d 2-Bromo-4,5-difluoro-1-(metoximetoximetil)benceno; 3.2.e 2-Bromo-5-ciano-1-(metoximetoximetil)benceno; 3.2.f 2-Bromo-5-metoxi-1-(metoximetoximetil)benceno; 3.2.g 1-Bencil-1-(2-bromofenil)-1-(metoximetoxi)etano; 3.2.h 2-Bromo-6-fluoro-1-(metoximetoximetil)benceno; 3.2.i 2-Bromo-4-(4-cianofenoxi)-1-(metoximetoximetil)benceno; 3.2.j 2-Bromo-5-(terc-butildimetilsiloxi)-1-(metoximetoximetil)benceno; 3.2.k 2-Bromo-5-(2-cianofenoxi)-1-(metoximetoximetil)benceno; 3.2.l 2-Bromo-5-fenoxi-1-(metoximetoximetil)benceno.
- Los ejemplos adicionales de los compuestos que pueden producirse por este método incluyen 2-bromo-1-(metoximetoximetil)benceno; 2-bromo-5-metil-1-(metoximetoximetil)benceno; 2-bromo-5-(metoximetoximetil)-1-(metoximetoximetil)benceno; 2-bromo-5-fluoro-1-(metoximetoximetil)benceno; 1-bromo-2-(metoximetoximetil)naftaleno; 2-bromo-4-fluoro-1-(metoximetoximetil)benceno; 2-fenil-1-(2-bromofenil)-1-(metoximetoxi)etano; 2-bromo-5-(4-cianofenoxi)-1-(metoximetoxi metil)benceno; 2-bromo-4-(3-cianofenoxi)-1-(metoximetoximetil)benceno; 2-bromo-4-(4-clorofenoxi)-1-(metoximetoximetil)benceno; 2-bromo-4-fenoxi-1-(metoximetoximetil)benceno; 2-bromo-5-(3,4-dicianofenoxi)-1-(metoximetoximetil)benceno.

Ejemplo 4

Preparación de I a partir de 4 mediante 5

4.1 Metalación y boronilación

- A una disolución de 4 (17,3 mmol) en THF anhidro (80 ml) a -78°C bajo nitrógeno se le añadió gota a gota terc-BuLi o n-BuLi (11,7 ml) y la disolución se tornó de color pardo. Luego se inyectó $\text{B}(\text{OMe})_3$ (1,93 ml, 17,3 mmol) en una porción y se quitó el baño de enfriamiento. La mezcla se calentó gradualmente con agitación durante 30 min y luego se agitó con un baño de agua durante 2 h. Después de añadir HCl 6N (6 ml), la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente y se obtuvo aproximadamente 50% de hidrólisis, como lo demuestra el análisis TLC. La disolución se evaporó en un evaporador rotatorio y el residuo se disolvió en MeOH (50 ml) y HCl 6N (4 ml). La disolución se sometió a reflujo durante 1 h y la hidrólisis se completó según lo indicado por análisis TLC. La evaporación rotatoria produjo un residuo que se disolvió en EtOAc, se lavó con agua y después se evaporó. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice para dar un sólido con 80% de pureza. El sólido se purificó adicionalmente lavando con hexano para dar 7,2 mmol de I.

Ejemplo 5

Preparación de I a partir de 2 mediante 6

5.1 Boronilación, reducción y ciclización catalítica

- Una mezcla de 2 (10,0 mmol), bis(pinacolato)diboro (2,79 g, 11,0 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (250 mg, 3% mol) y acetato de potasio (2,94 g, 30,0 mmol) en 1,4-dioxano (40 ml) se agitó a 80°C durante la noche. Se añadió agua y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó a presión reducida. El producto bruto se disolvió en tetrahydrofurano (80 ml), luego se añadió peryodato sódico (5,56 g, 26,0 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 30 min, se añadió HCl 2N (10 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió agua y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó a presión reducida, y el residuo se extrajo con éter para dar 6,3 mmol del correspondiente ácido borónico. A la disolución del ácido borónico obtenido (0,595 mmol) en metanol (5 ml) se le añadió borohidruro de sodio (11 mg, 0,30 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar 0,217 mmol de I.

Ejemplo 6

Preparación de I a partir de 3

6.1 Boronilación y ciclización en un mismo recipiente

- A una disolución de 3 (4,88 mmol) y borato de triisopropilo (1,35 ml, 5,86 mmol) en tetrahydrofurano (10 ml) se le añadió n-butil-litio (1,6 mol/l en hexanos; 6,7 ml, 10,7 mmol) gota a gota en 15 min a -78°C bajo atmósfera de nitrógeno, y la mezcla se agitó durante 2 h mientras se dejaba calentar hasta temperatura ambiente. La reacción se inactivó con HCl 2N y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice y se trató con pentano para dar 0,41 mmol de I.

Ejemplo 7

Preparación de I a partir de 3

7.1 Boronilación y ciclización con destilación en un mismo recipiente

- 5 A una disolución de 3 (4,88 mmol) en tolueno (20 ml) se le añadió borato de triisopropilo (2,2 ml, 9,8 mmol), y la mezcla se calentó a reflujo durante 1 h. El disolvente, el alcohol isopropílico generado y el exceso de borato de triisopropilo, se eliminaron a presión reducida. El residuo se disolvió en tetrahidrofurano (10 ml) y se enfrió hasta - 78 °C. Se añadió gota a gota n-butil-litio (3,2 ml, 5,1 mmol) en 10 min, y la mezcla se agitó durante 1 h mientras se dejaba calentar hasta temperatura ambiente. La reacción se inactivó con HCl 2N y se extrajo con acetato de etilo. La
- 10 capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar 1,54 mmol de I.

Ejemplo de referencia 8

Preparación de 8 a partir de 7

8.1 Brominación

- 15 A una disolución de 7 (49,5 mmol) en tetracloruro de carbono (200 ml) se le añadieron N-bromosuccinimida (8,81 g, 49,5 mmol) y N,N-azoisobutilonitrilo (414 mg, 5% mol), y la mezcla se calentó a reflujo durante 3 h. Se añadió agua, y la mezcla se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó a presión reducida para dar el intermedio metil-brominado bruto 8.

Ejemplo de referencia 9

Preparación de 3 a partir de 8

20 9.1 Hidroxilación

- A 8 bruto (49,5 mmol) se le añadieron dimetilformamida (150 ml) y acetato de sodio (20,5 g, 250 mmol), y la mezcla se agitó a 80°C durante la noche. Se añadió agua y se extrajo la mezcla con éter. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó a presión reducida. Al residuo se le añadieron metanol (150 ml) e hidróxido sódico 1N (50 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1
- 25 h. La mezcla de reacción se concentró hasta aproximadamente un tercio del volumen a presión reducida. Se añadieron agua y ácido clorhídrico, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice seguida de trituración con diclorometano para dar 21,8 mmol de 3I.

30 9.2 Resultados

Los compuestos ilustrativos de la estructura 3 preparados por el método anteriormente descrito incluyen: 9.2.a Alcohol 2-bromo-5-cianobencílico.

Los ejemplos adicionales de los compuestos que pueden producirse por este método incluyen alcohol 2-bromo-5-(4-cianofenoxi)bencílico.

35 Ejemplo de referencia 10

Preparación de 9 a partir de 2

10.1 Reacción

- Una mezcla de 2 (20,0 mmol), cloruro de (metoximetil)trifenilfosfonio (8,49 g, 24,0 mmol) y terc-butóxido de potasio (2,83 g, 24,0 mol) en N,N-dimetilformamida (50 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se inactivó con HCl 6N, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua (2 veces) y salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó a presión reducida. Al residuo se le añadieron tetrahidrofurano (60 ml) y HCl 6 N, y la mezcla se calentó a reflujo durante 8 h. Se añadió agua, y la mezcla se extrajo con éter. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó a presión reducida para dar 16,6 mmol de 9.
- 40

45 Ejemplo de referencia 11

Método de preparación de la etapa 13

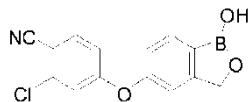
11.1 Reacción

Una disolución de I en un disolvente alcohólico apropiado (R¹-OH) se sometió a reflujo bajo atmósfera de nitrógeno y

luego se destiló para eliminar el alcohol a fin de dar el correspondiente éster.

Ejemplo 19

19b 5-(3-Cloro-4-cianofenoxi)-1,3-dihidro-1-hidroxi-2,1-benzoxaborol (D2)



- 5 Una mezcla de 2-bromo-5-hidroxibenzaldehído (60,0 g, 299 mmol), etilenglicol (56 ml, 1,00 mol) y ácido p-toluenosulfónico (1,14 g, 5,98 mmol) en tolueno (450 ml) se sometió a reflujo con un cabezal Dean-Stark durante la noche. Se añadió carbonato de potasio (3 g) y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó durante la noche para dar 4-bromo-3-(1,3-dioxolan-2-il)fenol (66,1 g, 90%).

- 10 RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) 3,9-4,1 (m, 4H), 5,81 (s, 1H), 6,71 (dd, J = 8,5, 2,9 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 9,81 (br s, 1H).

Una mezcla de 2-cloro-4-fluorobenzonitrilo (4,43 g, 28,4 mmol), 4-bromo-3-(1,3-dioxolan-2-il)fenol (6,96 g, 28,4 mmol) y carbonato de potasio (4,70 g, 34,1 mmol) en N,N-dimetilformamida (60 ml) se agitó a 100°C bajo atmósfera de nitrógeno durante la noche. La mezcla se vertió en acetato de etilo/agua. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó durante la noche para dar 4-(4-bromo-3-(1,3-dioxolan-2-il)fenoxi)-3-clorobenzonitrilo bruto (10,8 g), que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

- 15 y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó durante la noche para dar 4-(4-bromo-3-(1,3-dioxolan-2-il)fenoxi)-3-clorobenzonitrilo bruto (10,8 g), que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

El compuesto obtenido anteriormente (10,8 g) se disolvió en tetrahidrofurano (40 ml) y se añadió HCl 3 M (20 ml), y la mezcla se sometió a reflujo durante 2 h. Se añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó durante la noche para dar 4-(4-bromo-3-formilfenoxi)-3-clorobenzonitrilo (9,76 g, cuant.).

- 20 para dar 4-(4-bromo-3-formilfenoxi)-3-clorobenzonitrilo (9,76 g, cuant.).

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 6,94 (dd, J = 8,5, 2,3 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,21 (dd, J = 8,5, 2,9 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 10,2 (s, 1H).

A una disolución de 4-(4-bromo-3-formilfenoxi)-3-clorobenzonitrilo (9,25 g, 27,4 mmol) en metanol (80 ml) se le añadió borohidruro de sodio (522 mg, 13,7 mmol) en porciones a 0°C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 1 h. El disolvente se eliminó hasta aproximadamente la mitad del volumen, se añadió HCl 1 M y la mezcla se vertió en acetato de etilo/agua. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó durante la noche y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (8:2 a 7:3 hexano/acetato de etilo) para dar 4-(4-bromo-3-(hidroximetil)fenoxi)-3-clorobenzonitrilo (8,19 g, 3 etapas, 85%).

- 25 por 1 h. El disolvente se eliminó hasta aproximadamente la mitad del volumen, se añadió HCl 1 M y la mezcla se vertió en acetato de etilo/agua. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó durante la noche y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (8:2 a 7:3 hexano/acetato de etilo) para dar 4-(4-bromo-3-(hidroximetil)fenoxi)-3-clorobenzonitrilo (8,19 g, 3 etapas, 85%).

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 1,87 (br s, 1H), 4,75 (s, 2H), 6,89 (dd, J = 8,5, 2,9 Hz, 1H), 6,92 (dd, J = 8,8, 2,6 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 8,8 Hz, 1H).

- 30 2,6 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 8,8 Hz, 1H).

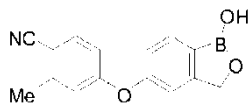
A una disolución de 4-(4-bromo-3-(hidroximetil)fenoxi)-3-clorobenzonitrilo (4,08 g, 12 mmol) en tolueno (160 ml) se le añadió borato de triisopropilo (4,15 ml, 18,0 mmol), y el disolvente se destiló a través del cabezal Dean-Stark hasta un volumen de aprox. 3 ml. Se añadió tetrahidrofurano (3 ml), y la mezcla se enfrió hasta -78°C. Luego se añadió gota a gota n-butil-litio (1,6 M en hexanos, 7,5 ml, 12 mmol), y la mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente. La reacción se inactivó con HCl 1M, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó durante la noche y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (70:30 a 55:45 hexano/acetato de etilo) seguido de trituración con éter isopropílico para dar 5-(3-Cloro-4-cianofenoxi)-1-hidroxi-2,1-benzoxaborol (1,64 g, 39%).

- 35 a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con HCl 1M, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó durante la noche y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (70:30 a 55:45 hexano/acetato de etilo) seguido de trituración con éter isopropílico para dar 5-(3-Cloro-4-cianofenoxi)-1-hidroxi-2,1-benzoxaborol (1,64 g, 39%).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) 4,97 (s, 2H), 7,08 (dd, J = 8,9, 2,3 Hz, 1H), 7,13 (dd, J = 7,9, 2,1 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 9,25 (s, 1H).

- 40 7,20 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 9,25 (s, 1H).

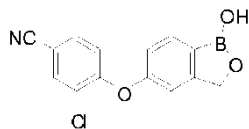
19c 5-(4-Ciano-3-metilfenoxi)-1,3-dihidro-1-hidroxi-2,1-benzoxaborol (D3)



Este compuesto se obtuvo en un modo similar al Ejemplo 19b (D2) a partir de 4-fluoro-2-metilbenzonitrilo y 4-bromo-3-(1,3-dioxolan-2-il)fenol.

- 45 RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) 2,43 (s, 3H), 4,95 (s, 2H), 6,94 (dd, J = 8,5, 2,6 Hz, 1H), 7,06 (dd, J = 7,9, 2,3 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 9,21 (s, 1H).

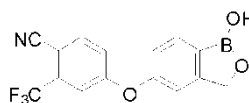
19d 5-(2-Cloro-4-cianofenoxi)-1,3-dihidro-1-hidroxi-2,1-benzoxaborol (D4)



Este compuesto se obtuvo en un modo similar al Ejemplo 19b (D2) a partir de 3-cloro-4-fluorobenzonitrilo y 4-bromo-3-(1,3-dioxolan-2-il)fenol.

- 5 RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) 4,94 (s, 2H), 7,07 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,11 (d, $J = 0,9$ Hz, 1H), 7,12 (dd, $J = 8,8, 1,2$ Hz, 1H), 7,7-7,9 (m, 2H), 8,24 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 9,23 (s, 1H).

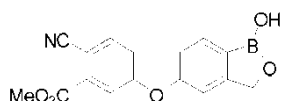
19e 5-(4-Ciano-3-trifluorometilfenoxi)-1,3-dihidro-1-hidroxi-2,1-benzoxaborol (D5)



Este compuesto se obtuvo en un modo similar al Ejemplo 19b (D2) a partir de 4-fluoro-2-trifluorometilbenzonitrilo y 4-bromo-3-(1,3-dioxolan-2-il)fenol.

- 10 RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) 4,97 (s, 2H), 7,16 (dd, $J = 7,0, 2,1$ Hz, 1H), 7,24 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,35 (dd, $J = 8,5, 2,3$ Hz, 1H), 7,60 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 7,81 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 8,14 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 9,27 (s, 1H).

19f 5-(4-Ciano-3-metoxicarbonilfenoxi)-1,3-dihidro-1-hidroxi-2,1-benzoxaborol (D6)



- 15 Una mezcla de 2-ciano-5-fluorobenzoato de metilo (4,48 g, 25,0 mmol), 2-bromo-5-hidroxibenzaldehído (5,03 g, 25,0 mmol) y carbonato de potasio (4,14 g, 30,0 mmol) en N,N-dimetilformamida (50 ml) se agitó a 80°C durante la noche. Se añadió agua y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó durante la noche y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (cloroformo) para dar 5-(4-bromo-3-formilfenoxi)-2-cianobenzoato de metilo (5,35 g, 71%).

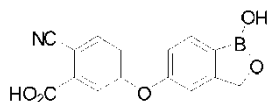
- 20 RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 3,98 (s, 3H), 7,18-7,24 (m, 2H), 7,58 (d, $J = 2,9$ Hz, 1H), 7,66 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 7,72 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,78 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 10,3 (s, 1H).

Una mezcla de 5-(4-bromo-3-formilfenoxi)-2-cianobenzoato de metilo (11,9 g, 33,1 mmol), bis(pinacolato)diboro (8,89 g, 35,0 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio(II) (678 mg, 0,828 mmol) y acetato de potasio (9,75 g, 99,0 mmol) en 1,4-dioxano (160 ml) se agitó en atmósfera de nitrógeno a 80°C durante la noche. La mezcla se filtró a través de un lecho de Celite, y el disolvente se eliminó durante la noche. La columna de gel de sílice (65:35 hexano/acetato de etilo) proporcionó 2-ciano-5-(3-formil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)benzoato de metilo (15,7 g).

- 25 A una disolución de 2-ciano-5-(3-formil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)benzoato de metilo (15,7 g) en metanol (150 ml) se le añadió borohidruro de sodio (646 mg, 17,0 mmol) en porciones a 0°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se acidificó con HCl 6 M y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó durante la noche y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (6:4 a 4:6 hexano/acetato de etilo) seguido de recristalización a partir de metanol/agua para dar 5-(4-ciano-3-metoxicarbonilfenoxi)-1-hidroxi-2,1-benzoxaborol (6,34 g, 62%).

- 30 RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) 3,86 (s, 3H), 7,13 (dd, $J = 7,9, 2,1$ Hz, 1H), 7,20 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,39 (dd, $J = 8,6, 2,6$ Hz, 1H), 7,55 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 7,80 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 8,01 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 9,25 (s, 1H).

19h 5-(3-Carboxi-4-cianofenoxi)-1,3-dihidro-1-hidroxi-2,1-benzoxaborol (D8)

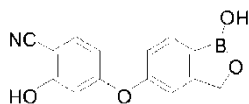


- 40 Una mezcla de 5-(4-ciano-3-metoxicarbonilfenoxi)-1-hidroxi-2,1-benzoxaborol (5,25 g, 17,0 mmol) y NaOH 1N (50 ml) en metanol (150 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se acidificó con HCl 6 M y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El

disolvente se eliminó durante la noche y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo 3:1 cloroformo/metanol) seguido de trituración con acetato de etilo para dar 5-(3-carboxi-4-cianofenoxi)-1-hidroxi-2,1-benzoxaborol (810 mg, 16%)

5 RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) 4,95 (s, 2H), 7,04-7,16 (m, 3H), 7,43 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 9,27 (br s, 1H).

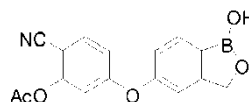
19j 5-(4-Ciano-3-hidroxifenoxi)-1,3-dihidro-1-hidroxi-2,1-benzoxaborol (D10)



Este compuesto se obtuvo en un modo similar al Ejemplo 19n (D14) a partir de 4-fluoro-3-hidroxibenzonitrilo y 4-bromo-3-(1,3-dioxolan-2-il)fenol.

10 RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) 4,96 (s, 2H), 6,49 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,55 (dd, J = 8,8, 2,3 Hz, 1H), 7,08 (dd, J = 7,9, 2,1 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 9,23 (s, 1H), 11,2 (s, 1H).

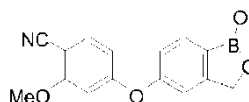
19k 5-(4-Ciano-3-acetoxifenoxi)-1,3-dihidro-1-hidroxi-2,1-benzoxaborol (D11)



15 Una mezcla de 5-(4-ciano-3-hidroxifenoxi)-1,3-dihidro-1-hidroxi-2,1-benzoxaborol (900 mg, 3,37 mmol), anhídrido acético (1,7 ml, 18 mmol), trietilamina (1,4 ml, 10 ml) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se acidificó con HCl 1N y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó durante la noche y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (1:1 hexano/acetato de etilo) para dar 5-(4-ciano-3-acetoxifenoxi)-1,3-dihidro-1-hidroxi-2,1-benzoxaborol (818 mg, 79%).

20 RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) 2,31 (s, 3H), 4,96 (s, 2H), 7,04 (dd, J = 8,5, 2,6 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,12 (dd, J = 7,9, 2,1 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 9,25 (s, 1H).

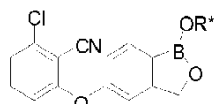
19l 5-(4-Ciano-3-metoxifenoxi)-1,3-dihidro-1-hidroxi-2,1-benzoxaborol (D12)



25 A una disolución de 5-(4-ciano-3-hidroxifenoxi)-1,3-dihidro-1-hidroxi-2,1-benzoxaborol (100 mg, 0,375 mmol) y yodometano (0,070 ml, 1,1 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se le añadió hidruro de sodio (60% dispersión en aceite, 45 mg, 1,1 mmol) a 0°C bajo atmósfera de nitrógeno, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadieron agua y HCl 1 M, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó durante la noche y el residuo se trató con hexano/éter diisopropílico para dar 5-(4-ciano-3-metoxifenoxi)-1,3-dihidro-1-hidroxi-2,1-benzoxaborol (92 mg, 87%).

30 RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) 3,86 (s, 3H), 4,96 (s, 2H), 6,56 (dd, J = 8,5, 2,1 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,09 (dd, J = 8,2, 2,1 Hz, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,70 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 9,22 (s, 1H).

19m 5-(3-Cloro-2-cianofenoxi)-1,3-dihidro-1-hidroxi-2,1-benzoxaborol (D13)

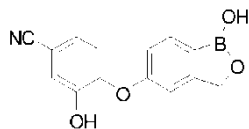


35 Este compuesto se obtuvo en un modo similar al Ejemplo 19b (D2) a partir de 2-cloro-6-fluorobenzonitrilo y 4-bromo-3-(1,3-dioxolan-2-il)fenol.

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) 4,96 (s, 2H), 6,97 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,16 (dd, J = 7,9, 2,1 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,66 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 9,25 (s, 1H).

40

19n 5-(4-Ciano-2-hidroxifenoxi)-1,3-dihidro-1-hidroxi-2,1-benzoxaborol (D14)



A una disolución de 4-fluoro-3-hidroxibenzonitrilo (25,0 g, 182 mmol), diisopropiletilamina (47,7 ml, 273 mmol) en diclorometano (530 ml) se le añadió éter clorometil metílico (16,6 ml, 219 mmol) gota a gota a 0°C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió agua y se extrajo la mezcla con diclorometano. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó durante la noche para dar 4-fluoro-3-metoximetoxibenzonitrilo (33,0 g, cuant.), que se usó en la etapa siguiente sin purificación.

Una mezcla de 4-fluoro-3-metoximetoxibenzonitrilo (33,0 g, 182 mmol), 4-bromo-3-(1,3-dioxolan-2-il)fenol (44,6 g, 182 mmol) y carbonato de potasio (30,1 g, 218 mmol) en N,N-dimetilformamida (370 ml) se agitó a 100°C bajo atmósfera de nitrógeno durante la noche. La mezcla se vertió en acetato de etilo/agua. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó durante la noche, y el residuo se pasó por una columna breve de gel de sílice (3:1 hexano/acetato de etilo) seguida de trituración con hexano/acetato de etilo para dar 4-(4-bromo-3-(1,3-dioxolan-2-il)fenoxi)-3-metoximetoxibenzonitrilo (32,6 g, 44%),

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 3,46 (s, 3H), 4,0-4,2 (m, 4H), 5,20 (s, 2H), 6,03 (s, 1H), 6,86 (dd, $J = 8,5$, 2,9 Hz, 1H), 6,93 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,24-7,30 (m, 2H), 7,54 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,54 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H).

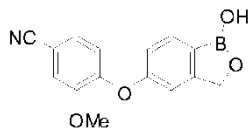
A una disolución de 4-(4-bromo-3-(1,3-dioxolan-2-il)fenoxi)-3-metoximetoxibenzonitrilo (32,2 g, 79,3 mmol) en tetrahidrofurano (300 ml) se le añadió HCl 3 M (100 ml), y la mezcla se sometió a reflujo durante 2 h. Se añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó durante la noche para dar 4-(4-bromo-3-formilfenoxi)-3-hidroxibenzonitrilo (25,8 g, cuant.).

Una mezcla de 4-(4-bromo-3-formilfenoxi)-3-hidroxibenzonitrilo (20,5 g, 64,5 mmol), bis(pinacolato)diboro (17,2 g, 67,7 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropalladio (II) (1,32 g, 1,61 mmol), y acetato de potasio (19,1 g, 194 mmol) en 1,4-dioxano (260 ml) se agitó en atmósfera de nitrógeno a 80°C durante la noche. La mezcla se filtró a través de un lecho de Celite, y el disolvente se eliminó durante la noche. La columna de gel de sílice (acetato de etilo) proporcionó 4-(3-formil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)-3-hidroxibenzonitrilo de metilo (25,1 g).

A una disolución de 4-(3-formil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)-3-hidroxibenzonitrilo de metilo (25,1 g) en metanol (300 ml) se le añadió borohidruro de sodio (2,45 g, 64,5 mmol) en porciones a 0°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El disolvente se eliminó durante la noche hasta aproximadamente un tercio del volumen. La mezcla se acidificó con HCl 6 M, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó durante la noche y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (7:3 a 6:4 hexano/acetona) seguido de recristalización a partir de acetona/agua y trituración con acetato de etilo para dar 5-(4-ciano-2-hidroxifenoxi)-1,3-dihidro-1-hidroxi-2,1-benzoxaborol (10,9 g, 63%).

RMN de ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm) 4,90 (s, 2H), 6,90-6,95 (m, 2H), 7,09 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,26-7,33 (m, 2H), 7,69 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 9,12 (s, 1H), 10,4 (br s, 1H).

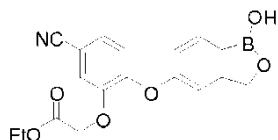
19o 5-(4-Ciano-2-metoxifenoxi)-1,3-dihidro-1-hidroxi-2,1-benzoxaborol (D15)



Este compuesto se obtuvo en un modo similar al Ejemplo 271 (D12) a partir de 5-(4-ciano-2-hidroxifenoxi)-1,3-dihidro-1-hidroxi-2,1-benzoxaborol (D14) y yodometano.

RMN de ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm) 3,80 (s, 3H), 4,90 (s, 2H), 6,90-6,96 (m, 2H), 7,12 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,44 (dd, $J = 8,2$, 2,1 Hz, 1H), 7,67 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,69 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 9,13 (s, 1H).

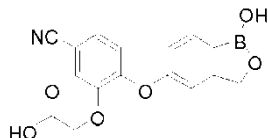
19p 5-[4-Ciano-2-(etoxicarbonilmetoxi)fenoxi]-1,3-dihidro-1-hidroxi-2,1-benzoxaborol (D16)



Este compuesto se obtuvo en un modo similar al Ejemplo 191 (D12) a partir de 5-(4-ciano-2-hidroxifenoxi)-1,3-dihidro-1-hidroxi-2,1-benzoxaborol (D14) y bromoacetato de etilo.

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) 1,17 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 4,12 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 4,91 (s, 4H), 6,94-6,99 (m, 2H), 7,13 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,47 (dd, J = 8,5, 1,8 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 9,14 (s, 1H).

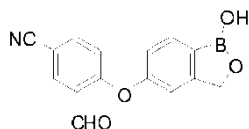
19q 5-[2-(Carboximetoxi)-4-cianofenoxi]-1,3-dihidro-1-hidroxi-2,1-benzoxaborol (D17)



Una mezcla de 5-[4-Ciano-2-(etoxicarbonilmetoxi)fenoxi]-1,3-dihidro-1-hidroxi-2,1-benzoxaborol (D16) (216 mg, 0,612 mmol) y NaOH 1M (2 ml en metanol (8 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se acidificó con HCl 1 M y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó durante la noche y el residuo se trató con hexano para dar 5-[2-(Carboximetoxi)-4-cianofenoxi]-1,3-dihidro-1-hidroxi-2,1-benzoxaborol (82 mg, 41%)

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) 4,82 (s, 2H), 4,90 (s, 2H), 6,94-7,00 (m, 2H), 7,11 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,45 (dd, J = 8,5, 1,8 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,70 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 9,14 (s, 1H), 13,1 (br s, 1H).

19w 5-(4-Ciano-2-formilfenoxi)-1,3-dihidro-1-hidroxi-2,1-benzoxaborol (D23)



A una disolución de 4-bromo-3-formilfenol (20,1 g, 100 mmol) en metanol (200 ml) se le añadió borohidruro de sodio (1,90 g, 50,0 mmol) en porciones a 0°C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El disolvente se eliminó durante la noche hasta la mitad del volumen, se añadió HCl 6 M (50 ml), y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó durante la noche para dar 4-bromo-3-hidroximetilfenol (19,4 g, 96%).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) 4,39 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 5,35 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 6,56 (dd, J = 8,5, 2,9 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 9,61 (s, 1H).

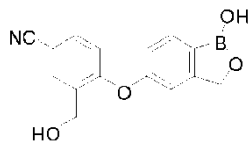
Una mezcla de 4-fluoro-3-formilbenzonitrilo (14,2 g, 96,0 mmol), 4-bromo-3-hidroximetilfenol (19,4 g, 96 mmol) y carbonato de potasio (15,2 g, 110 mmol) en N,N-dimetilformamida (200 ml) se agitó a 70°C bajo atmósfera de nitrógeno durante 2 h. La mezcla se vertió en acetato de etilo/agua. La capa orgánica se lavó con agua dos veces y con salmuera, luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó durante la noche, y el residuo se purificó por columna de gel de sílice (3:1 a 7:3 hexano/acetato de etilo) para dar 4-[4-bromo-3-(hidroximetil)fenoxi]-3-formilbenzonitrilo (26,0 g, 82%).

Una mezcla de 4-[4-bromo-3-(hidroximetil)fenoxi]-3-formilbenzonitrilo (25,5 g, 76,8 mmol), 3,4-dihidro-2H-piran (10,4 ml, 115 mmol) y ácido dl-10-alcanforsulfónico (356 mg, 2% mol) en diclorometano (300 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió carbonato sódico (3 g), y la mezcla se vertió en agua/cloroformo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó durante la noche, y el residuo se purificó por columna de gel de sílice (85:15 hexano/acetato de etilo) para dar 4-[4-bromo-3-(2-tetrahidropiraniloximetil)fenoxi]-3-formilbenzonitrilo (28,0 g, 88%).

Una mezcla de 4-[4-bromo-3-(2-tetrahidropiraniloximetil)fenoxi]-3-formilbenzonitrilo (28,0 g, 67,3 mmol), bis(pinacolato)diboro (18,8 g, 74,0 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio(II) (1,37 g, 2,5% mol) y acetato de potasio (19,8 g, 202 mmol) en 1,4-dioxano (270 ml) se agitó en atmósfera de nitrógeno a 80°C durante la noche. La mezcla se filtró a través de un lecho de Celite, y el disolvente se eliminó durante la noche. El residuo se disolvió en tetrahidrofurano (250 ml) y se añadió HCl 6 M (30 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2h. La mezcla se vertió en acetato de etilo/agua. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó durante la noche, y el residuo se purificó por columna de gel de sílice (5: 5 a 3:7 hexano/acetato de etilo) seguido de recristalización a partir de acetato de etilo/ hexano para dar 5-(4-ciano-2-formilfenoxi)-1,3-dihidro-1-hidroxi-2,1-benzoxaborol (6,61 g, 35%).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) 4,98 (s, 2H), 7,03 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,82 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,04 (dd, J = 8,8, 2,3 Hz, 1H), 8,24 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 9,27 (s, 1H), 10,4 (s, 1H).

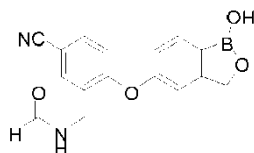
19x 5-[4-Ciano-2-(hidroximetil)fenoxi]-1,3-dihidro-1-hidroxi-2,1-benzoxaborol (D24)



A una disolución de 5-(4-ciano-2-formilfenoxi)-1,3-dihidro-1-hidroxi-2,1-benzoxaborol (3,00 g, 10,8 mmol) en metanol (100 ml) se le añadió borohidruro de sodio (400 mg, 10,8 mmol) en porciones a 0°C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 1 h. El disolvente se eliminó durante la noche hasta la mitad de su volumen, se añadió HCl 1 M (50 ml), y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó durante la noche, y el residuo se trató con acetato de etilo/hexano para dar 5-[4-ciano-2-(hidroximetil)fenoxi]-1,3-dihidro-1-hidroxi-2,1-benzoxaborol (1,83 g, 60%).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) 4,58 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,93 (s, 2H), 5,44 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,03 (dd, J = 8,2, 1,2 Hz, 1H), 7,05 (s, 1H), 7,71 (dd, J = 8,5, 2,3 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 9,20 (s, 1H).

19y 5-[4-Ciano-2-(formilaminometil)fenoxi]-1,3-dihidro-1-hidroxi-2,1-benzoxaborol (D25)



A una disolución de 4-[4-bromo-3-(2-tetrahidropiraniioximetil)fenoxi]-3-formilbenzonitrilo obtenida en el Ejemplo 19w (D23) (14,6 g, 34,9 mmol) en metanol (100 ml) se le añadió borohidruro de sodio (664 mg, 17,5 mmol) en porciones a 0°C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El disolvente se eliminó durante la noche hasta la mitad de su volumen, y la mezcla se vertió en acetato de etilo/agua. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó durante la noche para dar 4-[4-bromo-3-(2-tetrahidropiraniioximetil)fenoxi]-3-(hidroximetil)benzonitrilo (14,6 g, 100%).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) 1,3-1,8 (m, 6H), 3,47 (m, 1H), 3,72 (m, 1H), 4,4-4,8 (m, 4H), 5,44 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,96 (dd, J = 8,5, 2,9 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,71 (dd, J = 8,5, 1,8 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 1,2 Hz, 1H).

A una disolución de 4-[4-bromo-3-(2-tetrahidropiraniioximetil)fenoxi]-3-(hidroximetil)benzonitrilo (12,1 g, 28,9 mmol) en diclorometano (100 ml) se le añadieron trietilamina (8,0 ml, 58 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (2,5 ml, 32 mmol) a 0°C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se lavó con agua y salmuera, y se secó en sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó a presión reducida. A una disolución del residuo en N,N-dimetilformamida (100 ml) se le añadió diformilimida de sodio (3,29 g, 34,7 mmol), y la mezcla se agitó a 50°C durante 2 h. La mezcla se vertió en acetato de etilo/agua. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó a presión reducida. A una disolución del residuo en 1,4-dioxano (80 ml) se le añadió NaOH 3 M (10 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se vertió en acetato de etilo/agua. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó por columna de gel de sílice (5:5 a 4:6 hexano/acetato de etilo) para dar 4-[4-bromo-3-(2-tetrahidropiraniioximetil)fenoxi]-3-(formilaminometil)benzonitrilo (8,77 g, 68%).

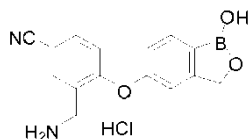
RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) 1,4-1,8 (m, 6H), 3,46 (m, 1H), 3,73 (m, 1H), 4,37 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 4,47 (d, J = 13,8 Hz, 1H), 4,67 (d, J = 13,8 Hz, 1H), 4,72 (br s, 1H), 6,92 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,67 (dd, J = 8,8, 1,8 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,53 (br t, 1H).

Una mezcla de 4-[4-bromo-3-(2-tetrahidropiraniioximetil)fenoxi]-3-(formilaminometil)benzonitrilo (1,44 g, 3,24 mmol), bis(pinacolato)diboro (905 mg, 3,56 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (87 mg, 3% mol) y acetato de potasio (1,01 g, 10,3 mmol) en 1,4-dioxano (25 ml) se agitó en atmósfera de nitrógeno a 80°C durante la noche. La mezcla se filtró a través de un lecho de Celite, y el disolvente se eliminó durante la noche. El residuo se pasó por columna de gel de sílice (4:6 hexano/acetato de etilo). El producto bruto se disolvió en tetrahidrofurano (20 ml) y se añadió HCl 6 M (2 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se vertió en acetato de etilo/agua. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó durante la noche, y el residuo se purificó por columna de gel de sílice (4:6 hexano/acetato de etilo a acetato de etilo a 2:1 acetato de etilo/metanol) seguido por trituración con agua para dar 5-[4-ciano-2-(formilaminometil)fenoxi]-1,3-dihidro-1-hidroxi-2,1-benzoxaborol (685 mg, 68%).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) 4,40 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 4,95 (s, 1H), 6,92 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,07 (dd, J = 7,9, 1,8 Hz, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,72 (dd, J = 8,5, 2,1 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,53 (br t, 1H),

9,21 (s, 1H).

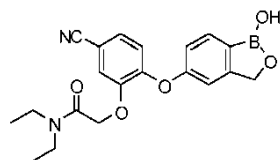
19z Hidrocloruro de 5-(2-aminometil-4-cianofenoxi)-1,3-dihidro-1-hidroxi-2,1-benzoxaborol (D26)



- 5 A una disolución de 5-[4-ciano-2-(formilaminometil)fenoxi]-1,3-dihidro-1-hidroxi-2,1-benzoxaborol (250 mg, 0,812 mmol) en etanol (16 ml) se le añadió HCl 6 M (4 ml), y la mezcla se sometió a reflujo durante 2 h. El disolvente se eliminó durante la noche, y el residuo se trató con éter para dar hidrocloruro de 5-(2-aminometil-4-cianofenoxi)-1,3-dihidro-1-hidroxi-2,1-benzoxaborol (247 mg, 98%).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) 4,14 (br s, 2H), 4,97 (s, 2H), 6,88 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,16 (dd, J = 7,9, 2,1 Hz, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,78-7,86 (m, 2H), 8,08 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,54 (br s, 3H), 9,29 (s, 1H).

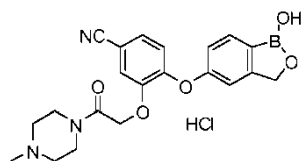
- 10 19ab 2-(5-ciano-2-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenczo[c][1,2]oxaborol-5-iloxi)fenoxi)-N,N-dietilacetamida (D28)



- 15 Una mezcla de 5-[2-(Carboximetoxi)-4-cianofenoxi]-1,3-dihidro-1-hidroxi-2,1-benzoxaborol (D17) (1,00 g, 3,08 mmol), EDCI (1,77 g, 9,24 mmol), HOBT (1,25 g, 9,24 mmol), dietilamina (0,96 ml, 9,24 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (75 mg, 0,62 mmol) en DMF (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió agua y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (9:1 cloroformo/metanol). Las fracciones combinadas se dejaron durante la noche para eliminar el disolvente, y luego se lavó con agua y tolueno. El disolvente se eliminó nuevamente a presión reducida. Se usó otra columna de cromatografía de gel de sílice (5:5 acetona:hexano). Las fracciones deseadas se combinaron y el disolvente se eliminó durante la noche. El residuo se recristalizó usando hexanos y diisopropiléter. Se obtuvo 2-(5-ciano-2-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenczo[c][1,2]oxaborol-5-iloxi)fenoxi)-N,N-dietilacetamida pura (0,662 g, 57%).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) 1,00 (t, J = 6,75 Hz, 3H), 1,09 (t, J = 7,03, 3H), 3,2-3,3 (m, 4H), 4,9 (d, J = 9,01 Hz, 1H), 6,9-7,0 (m, 2H), 7,1,-7,2 (dd, J = 8,36, 1,03 Hz, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,69 (m, 1H), 9,12 (d, J = 1,17 Hz, 1H).

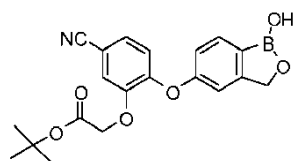
- 25 19ac hidrocloruro de 4-(2-(5-ciano-2-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenczo[c][1,2]oxaborol-5-iloxi)fenoxi)acetil)-1-metilpiperazina (D29)



Este compuesto se preparó en un modo similar a aquel de (D28).

- 30 RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) 2,73 (s, 3 H), 2,9-3,1 (m, 4 H), 3,3-3,5 (m, 2 H), 3,8-3,9 (m, 1 H), 4,3-4,4 (m, 1H), 4,90 (s, 2 H), 5,02 (d, J = 8,2 Hz, 2 H), 6,96 (m, 2 H), 7,14 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 7,45 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 7,62 (s, 1 H), 7,71 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 9,15 (s, 1 H), 10,91 (s, 1 H).

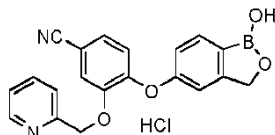
19ad 5-[4-Ciano-2-(terc-butoxicarbonilmetoxi)fenoxi]-1,3-dihidro-1-hidroxi-2,1-benzoxaborol (D30)



- 35 Este compuesto se obtuvo en un modo similar al Ejemplo 191 (D12) a partir de 5-(4-ciano-2-hidroxifenoxi)-1,3-dihidro-1-hidroxi-2,1-benzoxaborol (D14) y bromoacetato de terc-butilo.

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) 1,38 (s, 9 H), 4,79 (s, 2 H), 4,90 (s, 2 H), 6,96 (m, 2 H), 7,14 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,46 (dd, J = 1,8, 8,5 Hz, 1 H), 7,59 (d, J = 1,0 Hz, 1 H), 7,65 (m, 1 H), 9,13 (s, 1 H).

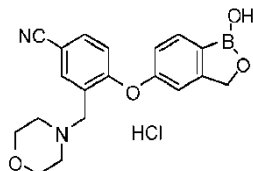
19ae hidrocloreto de 2-((5-ciano-2-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenczo[c][1,2]oxaborol-5-iloxi)fenoxi)metil)piridina (D31)



- 5 Este compuesto se obtuvo en un modo similar al Ejemplo 191 (D12) a partir de 5-(4-ciano-2-hidroxifenoxi)-1,3-dihidro-1-hidroxi-2,1-benzoxaborol (D14) e hidrocloreto de 2-clorometilpiridina.

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) 4,89 (s, 2 H), 5,32 (s, 2 H), 6,70 (m, 2 H), 7,20 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 7,26 (d, J = 7,9 Hz, 1 H), 7,4-7,6 (m, 2 H), 7,70 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,81 (s, 1 H), 7,88 (t, J = 7,9 Hz, 1 H), 8,60 (d, J = 5,0, 1 H).

- 10 19af hidrocloreto de 4-(5-ciano-2-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenczo[c][1,2]oxaborol-5-iloxi)bencil)morfolina (D32)



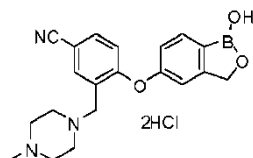
- 15 Una mezcla de 5-(4-ciano-2-formilfenoxi)-1,3-dihidro-1-hidroxi-2,1-benzoxaborol (D23) (0,400 g, 1,43 mmol), morfolina (0,375 ml, 4,29 mmol) y ácido acético (0,246 ml, 4,29 mmol) en metanol (10 ml) se agitó durante cinco minutos bajo nitrógeno a temperatura ambiente. Se añadió cianoborohidruro (0,270 g, 4,29 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo nitrógeno durante dos horas. Se añadió agua y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (5:5 acetato de etilo: hexanos a 4:1 diclorometano/metanol). Las fracciones deseadas se combinaron y el disolvente se eliminó durante la noche. Se añadieron agua y tolueno y se eliminaron durante la noche para dar 4-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenczo[c][1,2]oxaborol-5-iloxi)-3-(morfolinometil)benzonitrilo puro (0,399 g, 80%).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) 2,35 (m, 4 H), 3,53 (m, 6 H), 4,93 (s, 2 H), 7,00 (m, 3 H), 7,73 (dd, J = 8,07, 2,50 Hz, 2 H), 7,90 (d, 2,35 Hz, 1 H), 9,18 (s, 1H).

- 25 Una mezcla de 4-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenczo[c][1,2]oxaborol-5-iloxi)-3-(morfolinometil) benzonitrilo (0,391 g, 1,12 mmol), HCl 4 M en dioxano (0,335 ml, 1,34 mmol), éter (10 ml) y THF (3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante cinco minutos. Se filtró el precipitado y se secó durante la noche. El sólido se lavó en THF y el sólido se filtró nuevamente y se secó durante la noche para dar el compuesto diana (0,258 g, 60%).

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) 3,2-3,3 (m, 3 H), 3,7-4,0 (m, 5 H), 4,47 (s, 2 H), 4,98 (s, 2 H), 6,90 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,20 (d, J = 7,9 Hz, 1 H), 7,27 (s, 1 H), 7,8-7,9 (m, 2 H), 8,28 (s, 1 H), 9,29 (br s, 1 H), 11,09 (br s, 1H).

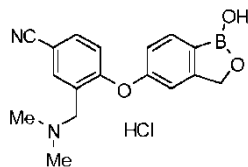
19ag 1-(5-ciano-2-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenczo[c][1,2]oxaborol-5-iloxi)bencil-4-metilpiperazine-1,4-diio (D33)



- 30 Este compuesto se obtuvo en un modo similar al Ejemplo 19af (D32) a partir de 5-(4-Ciano-2-formilfenoxi)-1,3-dihidro-1-hidroxi-2,1-benzoxaborol (D23) y 1-metilpiperazina.

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) 2,77 (s, 3 H), 3,0-4,2 (m, 10 H), 4,96 (s, 2 H), 6,92 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,15 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,20 (s, 1 H), 7,83 (m, 2 H), 8,15 (s, 1H), 9,2 (br s, 1 H), 11,1 (br s, 1H),

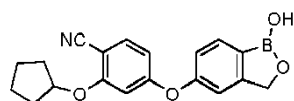
19ah 1-(5-ciano-2-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenczo[c][1,2]oxaborol-5-iloxi)fenil)-N,N-dimetilmetanaminio (D34)



Este compuesto se obtuvo en un modo similar al Ejemplo 19af (D32) a partir de 5-(4-Ciano-2-formilfenoxi)-1,3-dihidro-1-hidroxi-2,1-benzoxaborol (D23) y dimetilamina.

- 5 RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) 2,77 (s, 6 H), 4,41 (s, 2 H), 4,97 (s, 2 H), 6,90 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,19 (dd, J = 8,05, 1,86 Hz, 1 H), 7,26 (s, 1 H), 7,84 (d, J = 8,2, 1 H), 7,88 (d, J = 2,4, 1 H), 8,25 (d, J = 2,1, 1 H), 9,32 (br s, 1 H).

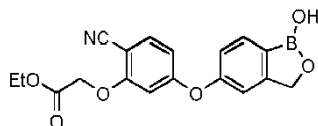
19ak 2-Ciclopentiloxi-4-(1-hidroxi-1,3-dihidro-benczo[c][1,2]oxaborol-5-iloxi)-benzonitrilo (D37)



- 10 A una disolución de 2-hidroxi-4-(1-hidroxi-1,3-dihidro-benczo[c][1,2]oxaborol-5-iloxi)-benzonitrilo (D10) (200 mg, 0,75 mmol) en THF (50 ml) y DMF (20 ml) se le añadió NaH (47 mg, 95%, 1,87 mmol) en porciones. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos, seguida de adición lenta de yoduro de ciclopentilo (0,26 ml, 2,25 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Después de la reacción, todos los componentes volátiles se evaporaron al vacío. El residuo se purificó usando cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con 25% EtOAc/hexano, para dar 36 mg del compuesto del título con 12,6% de rendimiento.

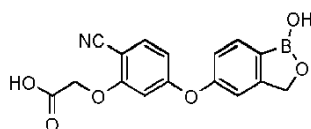
RMN de ^1H 400 MHz (DMSO- d_6) δ : 9,23 (s, 1H), 7,78 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,10 (dd, J = 2,0, 8,2 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,56 (dd, J = 1,9, 8,6 Hz, 1H), 4,96 (s, 2H), 4,95 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 1,95-1,55 (m, 8H); MS (ES) m/z: 336 (M + H) $^+$; pureza HPLC: 99,15 % (220 nm), 99,62 % (MaxPlot).

19al Éster etílico del ácido [2-ciano-5-(1-hidroxi-1,3-dihidro-benczo[c][1,2]oxaborol-5-iloxi)-fenoxi]-acético (D38)



- 20 A una disolución de 2-hidroxi-4-(1-hidroxi-1,3-dihidro-benczo[c][1,2]oxaborol-5-iloxi)-benzonitrilo (D10) (300 mg, 1,12 mmol) en THF (50 ml) se le añadió NaH (95 mg, 60%, 2,36 mmol) en porciones. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos, seguida de adición lenta de bromoacetato de etilo (0,262 ml, 2,36 mmol). Se calentó la reacción a 70°C durante la noche. Después de enfriar la disolución de reacción a temperatura ambiente, la mezcla se filtró. El filtrado se evaporó al vacío. El residuo se purificó usando cromatografía de fase inversa, eluyendo de 5% MeOH/H₂O a 90% MeOH/H₂O, para dar 320 mg del compuesto del título con 81% de rendimiento. RMN de ^1H 400 MHz (DMSO- d_6) δ : 9,25 (s, 1H), 7,78 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,08 (dd, J = 1,6, 7,6 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,64 (dd, J = 2,4, 8,8 Hz, 1H), 5,00 (s, 2H), 4,97 (s, 2H), 4,13 (q, J = 6,8 Hz, 2H), 1,16 (t, 6,8 Hz, 3H); MS (ES) m/z: 354 (M + H) $^+$; pureza HPLC: 99,11 % (220 nm), 99,14 % (254 nm).

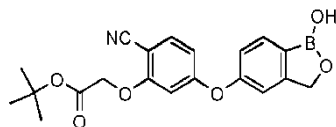
- 30 19am Ácido [2-ciano-5-(1-hidroxi-1,3-dihidro-benczo[c][1,2]oxaborol-5-iloxi)-fenoxi]-acético (D39)



- 35 A una disolución clara de éster etílico de ácido [2-ciano-5-(1-hidroxi-1,3-dihidro-benczo[c][1,2]oxaborol-5-iloxi)-fenoxi]-acético ((D38), 90 mg, 0,25 mmol) en THF (20 ml) se le añadieron LiOH (15,3 mg, 0,76 mmol) y agua (5 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Luego se añadió lentamente HCl 1 N hasta pH 2. La mezcla se evaporó al vacío. El residuo se purificó usando cromatografía de fase inversa, eluyendo de 5% MeOH/H₂O a 90% MeOH/H₂O, para dar 48 mg del compuesto del título con 58% de rendimiento. RMN de ^1H 400 MHz (CD₃OD) δ : 7,70 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,09 (s, 1H), 7,05 (dd, J = 1,9, 8,21 Hz, 1H), 6,66 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 6,63 (dd, J = 1,9, 8,6 Hz, 1H), 5,06 (s, 2H), 4,78 (s, 2H); ^1S (ES) m/z: 326 (M + H) $^+$; pureza HPLC: 96,33 % (220 nm), 96,44 % (254 nm).

40

19an Éster terc-butílico de ácido [2-ciano-5-(1-hidroxi-1,3-dihidro-benzo[c][1,2]oxaborol-5-iloxi)-fenoxi]-acético (D40)

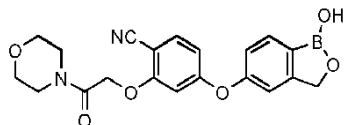


A una disolución de 2-hidroxi-4-(1-hidroxi-1,3-dihidro-benzo[c][1,2]oxaborol-5-iloxi)-benzonitrilo (D10) (200 mg, 0,75 mmol) en THF (50 ml) se le añadió NaH (43 mg, 95%, 1,81 mmol) en porciones. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos, seguida de adición lenta de bromoacetato de t-butilo (0,25 ml, 1,65 mmol). Se calentó la reacción a 70° durante 24 horas. Después de enfriar la disolución de reacción a temperatura ambiente, la mezcla se filtró. El filtrado se evaporó al vacío. El residuo se purificó usando cromatografía de fase inversa, eluyendo de 5% MeOH/H₂O a 90% MeOH/H₂O, para dar 36 mg del compuesto del título con 12,6% de rendimiento. RMN de ¹H 400 MHz (DMSO-d₆) δ: 9,26 (s, 1H), 7,78 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,09 (dd, J = 2,3, 8,2 Hz, 1H), 6,74 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,68 (dd, J = 2,0, 8,6 Hz, 1H), 4,96 (s, 2H), 4,86 (s, 2H), 1,37 (s, 9H); MS (ES) m/z: 380 (M - H); pureza HPLC: 99,11 % (220 nm), 98,48 % (254 nm).

Procedimiento general para acoplamiento de amida:

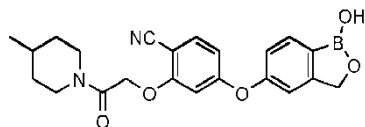
Se añadieron HATU (353 mg, 0,93 mmol) y diisopropiletilamina (0,32 ml, 1,86 mmol) a una disolución de ácido [2-ciano-5-(1-hidroxi-1,3-dihidro-benzo[c][1,2]oxaborol-5-iloxi)-fenoxi]-acético ((D39), 150 mg, 0,46 mmol) en DMF (4 ml) a TA y se agitó durante 1 minuto. Se añadió la correspondiente amina (0,93 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a TA. La mezcla de reacción se diluyó con agua destilada (300 ml) y se extrajo con acetato de etilo (4 × 400 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron para dar un aceite bruto. Todos los productos brutos se purificaron por HPLC de fase inversa usando un sistema disolvente bifásico de 0,1% AcOH (acuoso) y acetonitrilo que se eluyó como un gradiente. Las fracciones puras obtenidas de la columna se combinaron y liofilizaron para dar el producto final con buena pureza.

19ao 4-(1-Hidroxi-1,3-dihidro-benzo[c][1,2]oxaborol-5-iloxi)-2-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etoxi)-benzonitrilo (D41)



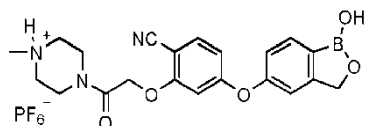
Seguendo el procedimiento general, se acopló morfolina (80 µl, 0,93 mmol) con ácido [2-ciano-5-(1-hidroxi-1,3-dihidro-benzo[c][1,2]oxaborol-5-iloxi)-fenoxi]-acético ((D39), 150 mg, 0,46 mmol) para dar un aceite bruto que contenía (D41). La purificación por HPLC de fase inversa seguida de liofilización proporcionó un sólido blanco de (D41) (38 mg, 21%). RMN de ¹H 400 MHz (d₆-DMSO) δ: 9,32 (br s, 1H), 7,86 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,21 (br s, 1H), 7,15 (dd, J = 9,0, 1,5 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 6,65 (dd, J = 8,5, 1,5 Hz, 1H), 5,17 (s, 2H), 5,03 (s, 2H), 3,65-3,55 (m, 4H), 3,49-3,40 (m, 4H); MS (ES) m/z: 395 (M + H)⁺; Pureza HPLC 96,02 % (Maxplot), 97,64 % (220 nm) y 97,18 % (254 nm).

19ap 4-(1-Hidroxi-1,3-dihidro-benzo[c][1,2]oxaborol-5-iloxi)-2-[2-(4-metil-piperidin-1-il)-2-oxo-etoxi]-benzonitrilo (D42)



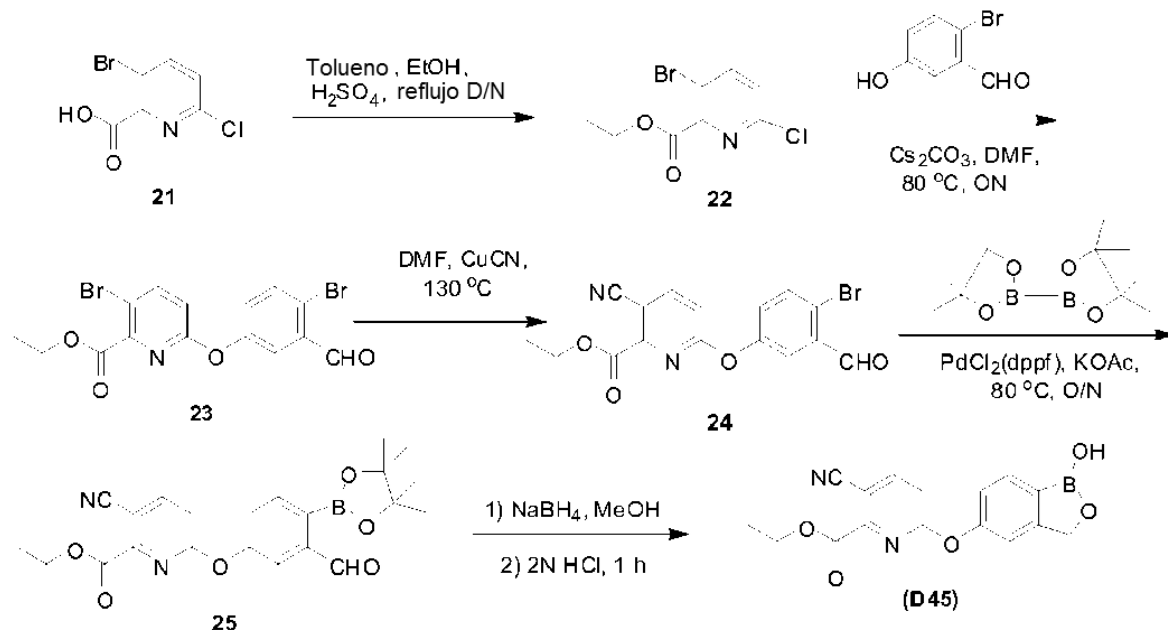
Seguendo el procedimiento general, se acopló 4-metil piperidina (110 µl, 0,90 mmol) con ácido ciano-5-(1-hidroxi-1,3-dihidro-benzo[c][1,2]oxaborol-5-iloxi)-fenoxi]-acético ((D39), 97 mg, 0,30 mmol) para dar un aceite bruto que contenía (D42). La purificación por HPLC de fase inversa seguida de liofilización proporcionó un sólido blanco de (D42) (42 mg, 35%). RMN de ¹H 400 MHz (d₆-DMSO) δ: 9,25 (br s, 1H), 7,78 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,13 (br s, 1H), 7,08 (dd, J = 7,5, 2,0 Hz, 1H), 6,74 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,62 (dd, J = 7,5, 2,0 Hz, 1H), 5,08 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 5,02 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 4,95 (s, 2H), 4,22 (br d, J = 10,5 Hz, 1H), 3,65 (br d, J = 10,5 Hz, 2H), 2,93 (br t, J = 10,5 Hz, 1H), 2,52 (br t, J = 10,5 Hz, 1H), 1,63-1,50 (m, 3H), 1,08-0,96 (m, 1H), 0,88 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 0,90-0,80 (m, 1H); MS (ES) m/z: 407 (M + H)⁺; Pureza HPLC 99,51 % (Maxplot), 99,12 % (220 nm) y 98,77 % (254 nm).

19aq Hexafluorofosfato de 4-(1-hidroxi-1,3-dihidro-benzo[c][1,2]oxaborol-5-iloxi)-2-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-2-oxo-etoxi]-benzonitrilo (D43)



Seguendo el procedimiento general, se acopló 4-metil piperazina (150 μ l, 0,90 mmol) con ácido ciano-5-(1-hidroxi-1,3-dihidro-benzo[c][1,2]oxaborol-5-iloxi)-fenoxi]-acético (D39), 150 mg, 0,46 mmol) para dar un aceite bruto que contenía (D43). La purificación por HPLC de fase inversa, seguida de liofilización, proporcionó una sal de hexafluorofosfato blanca (D43) (40 mg, 16% pureza). RMN de ^1H 400 MHz (d_6 -DMSO) δ : 9,65 (br s, 1H), 9,23 (s, 1H), 7,80 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,08 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,55 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,17 (s, 2H), 4,97 (s, 2H), 3,50-2,76 (br m, 5H), 3,35 (br s, 3H), 2,70 (br s, 3H); RMN de ^{19}F 376 MHz (d_6 -DMSO) -70,6 (d, J = 714 Hz, 6F) ppm; MS (ES) m/z : 408 ($M + H$) $^+$; Pureza HPLC 94,56 % (Maxplot), 95,06 % (220 nm) y 95,77 % (254 nm).

19as Éster etílico de ácido 3-ciano-6-(1-hidroxi-1,3-dihidro-benzo[c][1,2]oxaborol-5-iloxi)-piridina-2-carboxílico (D45):



Éster etílico de ácido 3-bromo-6-cloropiridina-2-carboxílico (22)

A una disolución de ácido 3-bromo-6-cloropiridínico (21, 8,0 g, 33,83 mmoles) en una mezcla de tolueno (80 ml) y etanol (40 ml) se le añadió ácido sulfúrico (0,66 ml, 6,76 mmol). La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 16 h, luego se dejó enfriar y se repartió entre CHCl_3 (200 ml) y NaHCO_3 saturado acuoso (250 ml). La capa acuosa se extrajo con CHCl_3 (2 x 100 ml), y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron para dar el producto bruto que se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice 10% EtOAc en hexano) para dar el compuesto del título 22 (9,0 g, cuantitativo) en forma de un aceite transparente. RMN de ^1H 400 MHz ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 8,31 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,68 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 4,39 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 1,33 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

Éster etílico de ácido 3-bromo-6-(4-bromo-3-formil-fenoxi)-piridina-2-carboxílico (23)

A una disolución de éster etílico de ácido 3-bromo-6-cloropiridina-2-carboxílico (22, 8,0 g, 30,24 mmol) y 2-bromo-5-hidroxi-benzaldehído (7,29 g, 36,29 mmol) en DMF (100 ml) se le añadió carbonato de cesio (22,6 g, 69,55 mmol). Se calentó la mezcla resultante a 80 °C durante la noche. Se eliminó la DMF durante la noche, y el residuo se diluyó con EtOAc (200 ml), se lavó con disolución de agua (2 x 50 ml) y salmuera (50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron para dar el producto bruto que se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice 20% EtOAc en hexano) para dar el compuesto del título 23 (4,0 g, 31%) como un aceite transparente. RMN de ^1H 400 MHz ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 10,18 (s, 1H), 8,27 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,51 (dd, J = 8,7, 2,9 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 4,29 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 1,25 (t, J = 7,0 Hz, 3H); MS (ES) m/z : 430 ($M + 1$) $^+$.

Éster etílico de ácido 6-(4-bromo-3-formil-fenoxi)-3-ciano-piridina-2-carboxílico (24)

A una disolución de éster etílico de ácido 3-bromo-6-(4-bromo-3-formil-fenoxi)-piridina-2-carboxílico (23, 1,8 g, 4,19 mmol) en DMF (6 ml) se le añadió CuCN (0,75 g, 8,38 mmol) en porciones a 130 °C y se calentó durante 4 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se añadió acetato de etilo (100 ml). La mezcla se agitó durante 10 minutos, se filtró y se lavó con acetato de etilo (2 x 50 ml). El filtrado se lavó con agua (2 x 50 ml) y salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (25% acetato de etilo/ hexanos) para dar el compuesto 24 (0,3 g, 19%) como un sólido blanco. RMN de ^1H 400 MHz ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 10,20 (s, 1H), 8,51 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,59 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,55 (dd, J = 8,5, 2,7 Hz, 1H), 4,32 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 1,26 (t, J = 7,0 Hz, 3H); MS (ES) m/z : 377 ($M + 1$) $^+$.

Éster etílico de ácido 3-ciano-6-[3-formil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenoxi]-piridina-2-carboxílico (25)

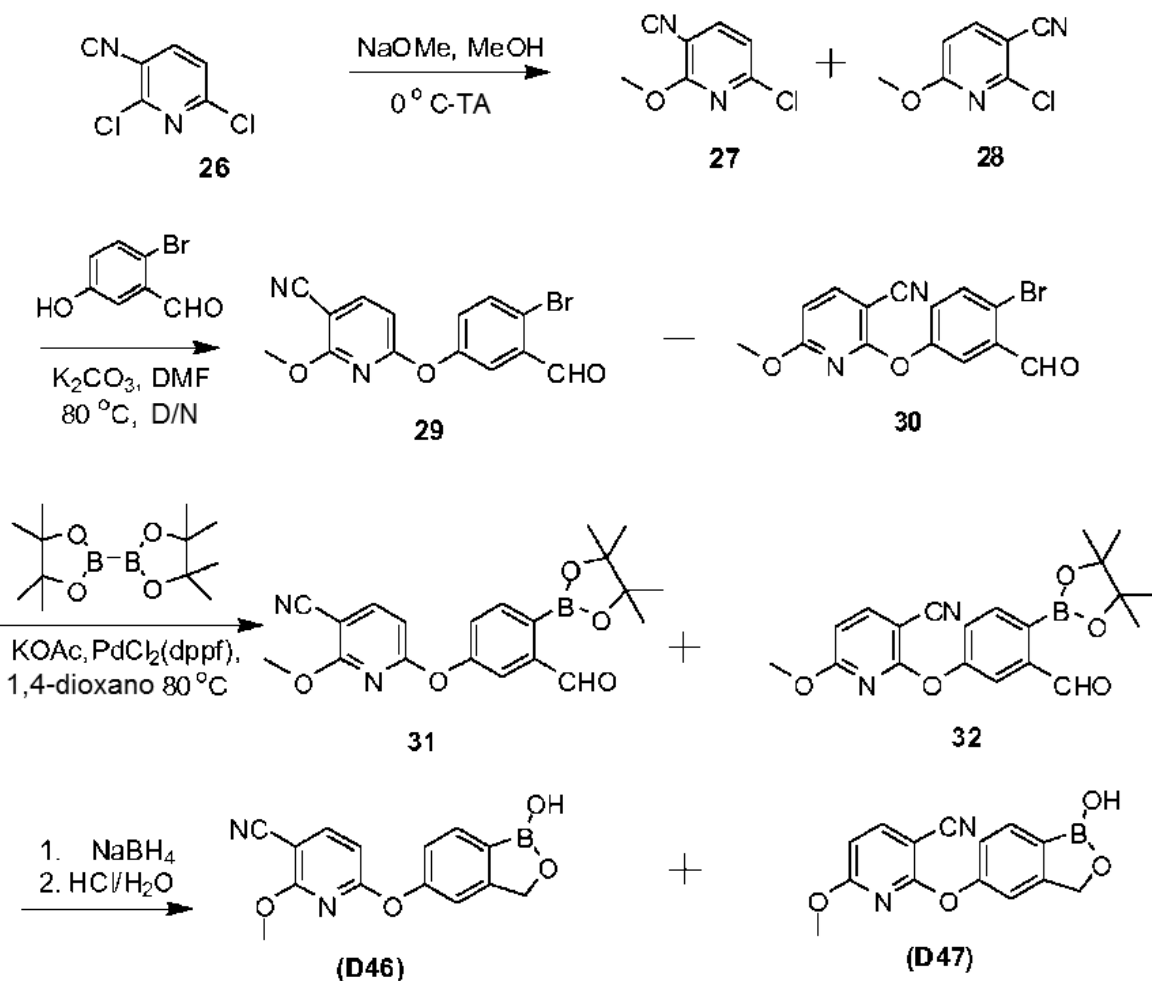
A una disolución desgaseada (30 min con nitrógeno) de éster etílico de ácido 6-(4-bromo-3-formil-fenoxi)-3-ciano-piridina-2-carboxílico (24, 0,30 g, 0,79 mmol) en 1,4-dioxano (6 ml) se le añadieron bis(pinacolato)diboro (0,30 g, 1,19 mmol), acetato de potasio (0,23 g, 2,39 mmol) y cloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) (0,03 g, 0,03 mmol). Se desgaseó nuevamente (10 min nitrógeno), y la suspensión se calentó a 80 °C durante la noche. La mezcla se pasó por Celite® y se concentró durante la noche para dar el producto bruto, que se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, 25% EtOAc en hexano) para dar el compuesto del título 25 (0,11 g, 29%) como un aceite incoloro. RMN de ¹H 400 MHz (DMSO-*d*₆) δ: 10,38 (s, 1H), 8,51 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,83 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,51 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 7,49 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 4,32 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 1,39 (s, 12H), 1,21 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H).

19as Éster etílico de ácido 3-ciano-6-(1-hidroxi-1,3-dihidro-benzo[*c*][1,2]oxaborol-5-iloxi)-piridina-2-carboxílico (D45):

A una disolución de éster etílico de ácido 3-ciano-6-[3-formil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenoxi]-piridina-2-carboxílico (25, 0,11 g, 0,23 mmol) en metanol (5 ml) se le añadió borohidruro de sodio (0,01 g, 0,27 mmol) a 0 °C. Después de 1 h a 0 °C, se añadió HCl 2 M hasta alcanzar pH 2 ~ 3. El disolvente se eliminó durante la noche para dar el producto bruto, que se purificó por HPLC prep de fase inversa usando CH₃CN/H₂O (0,1% AcOH) como el eluyente para dar el compuesto del título (D45) (0,08 g, 20%) en la forma de un sólido blanco tras la liofilización. Mp 204-206 °C. RMN de ¹H 400 MHz (DMSO-*d*₆) δ: 9,26 (s, 1H), 8,47 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,80 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 7,39 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,24-7,19 (m, 1H), 4,99 (s, 2H), 4,32-4,23 (m, 2H), 1,39-1,20 (m, 3H); MS (ES) *m/z*: 325 (M + 1)⁺; pureza HPLC: 96,01 % (Maxplot), 98,13 % (220 nm), 97,47 % (254 nm).

19at 6-(1-Hidroxi-1,3-dihidro-benzo[*c*][1,2]oxaborol-5-iloxi)-2-metoxi-nicotinonitrilo (D46) y

19au 2-(1-Hidroxi-1,3-dihidro-benzo[*c*][1,2]oxaborol-5-iloxi)-6-metoxi-nicotinonitrilo (D47)



6-Cloro-2-metoxi-nicotinonitrilo y 2-Cloro-6-metoxi-nicotinonitrilo (27 y 28)

A una disolución de 2,6-dicloro-nicotinonitrilo (26, 5,0 g, 28,90 mmol) en metanol (25 ml) se le añadió metóxido de sodio (disolución al 25% en metanol, 6,24 ml, 28,90 mmol) lentamente a 0 °C y se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. Se separó el metanol por destilación, y el residuo se diluyó con EtOAc (150 ml), se lavó con agua (2 x 50 ml) y salmuera (50 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dar la mezcla bruta, que se cristalizó a partir de éter para dar la mezcla inseparable de los compuestos 27 y 28 en una relación de 1: 2 (4,8 g, cuantitativa) en la forma de un sólido blanco. RMN de ¹H 400 MHz (DMSO-d₆) δ: 8,30 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,27 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,92 (s, 3H).

6-(4-Bromo-3-formil-fenoxi)-2-metoxi-nicotinonitrilo y 2-(4-Bromo-3-formil-fenoxi)-6-metoxi-nicotinonitrilo (29 y 30)

A una mezcla de 6-cloro-2-metoxi-nicotinonitrilo y 2-cloro-6-metoxi-nicotinonitrilo (27 y 28, 5,0 g, 29,65 mmol) y 2-bromo-5-hidroxi-benzaldehído (5,96 g, 29,65 mmol) en DMF (100 ml) se le añadió carbonato de potasio (6,14 g, 44,47 mmol). Se calentó la mezcla resultante a 80 °C durante la noche. Se eliminó DMF durante la noche, se disolvió el residuo en EtOAc (150 ml), se lavó con disolución de agua (2 x 50 ml) y salmuera (50 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dar un aceite pardo, que se cristalizó a partir de éter dietílico (50 ml) para dar la mezcla inseparable de los compuestos 29 y 30 en una relación 1: 2 (5,8 g, 60%) en la forma de un sólido blanco. RMN de ¹H 400 MHz (DMSO-d₆) δ: 10,17 (s, 2H), 8,28-8,23 (m, 2H), 7,87 (dd, J = 8,5, 2,7 Hz, 2H), 7,75 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 7,62-7,55 (m, 2H), 6,79 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,61 (s, 3H); MS (ES) m/z: 335 (M + 1)⁺.

6-[3-Formil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenoxi]-2-metoxi-nicotinonitrilo y 2-[3-Formil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenoxi]-6-metoxi-nicotinonitrilo (31 y 32)

A una disolución desgaseada (30 min con nitrógeno) de 6-(4-bromo-3-formil-fenoxi)-2-metoxi-nicotinonitrilo y 2-(4-bromo-3-formil-fenoxi)-6-metoxi-nicotinonitrilo (29 y 30, 4,80 g, 14,40 mmol) en 1,4-dioxano (70 ml) se le añadieron bis(pinacolato)diboro (5,48 g, 21,61 mmol), acetato de potasio (4,24 g, 43,20 mmol) y cloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) (0,54 g, 0,72 mmol). Se desgaseó nuevamente (10 min con nitrógeno), y la suspensión se calentó a 90 °C durante la noche. La mezcla se pasó por Celite y se concentró durante la noche para dar el producto bruto, que se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, 25% EtOAc en hexano) para dar los compuestos del título 31 y 32 en una relación 1: 1,5 (4,60 g, 85%) como un aceite incoloro. RMN de ¹H 400 MHz (DMSO-d₆) δ: 10,37 (s, 2H), 8,28-8,24 (m, 2H), 7,83-7,57 (m, 4H), 7,64-7,57 (m, 2H), 6,80-6,73 (m, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,61 (s, 3H), 1,39 (s, 24H).

19at 6-(1-Hidroxi-1,3-dihidro-benzo[c][1,2]oxaborol-5-iloxi)-2-metoxi-nicotinonitrilo (D46) y

19au 2-(1-Hidroxi-1,3-dihidro-benzo[c][1,2]oxaborol-5-iloxi)-6-metoxi-nicotinonitrilo (D47)

A una disolución de 6-[3-formil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenoxi]-2-metoxi-nicotinonitrilo y 2-[3-formil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenoxi]-6-metoxi-nicotinonitrilo (31 y 32, 2,6 g, 6,83 mmol) en metanol (15 ml) se le añadió borohidruro de sodio (0,31 g, 8,19 mmol) a 0 °C y se dejó a la misma temperatura durante 1 h. Se añadió HCl 2 M hasta alcanzar pH 2 ~ 3. El disolvente se eliminó durante la noche para dar una mezcla de regioisómeros que se separaron por columna quiral (Chiralcel_OJ_10um_4-6X250mm, eluyendo con 90 hexano/5iPrOH/5EtOH) para dar los compuestos del título (D46) (1,70 g, 58%) y (D47) (0,40 g, 23%) en la forma de sólidos blancos después de la liofilización.

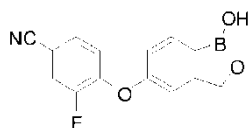
19at 6-(1-Hidroxi-1,3-dihidro-benzo[c][1,2]oxaborol-5-iloxi)-2-metoxi-nicotinonitrilo (D46);

RMN de ¹H 400 MHz (DMSO-d₆) δ: 9,24 (s, 1H), 8,21 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,19 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,64 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,97 (s, 2H), 3,74 (s, 3H); MS (ES) m/z: 283 (M + 1)⁺; pureza HPLC: 99,77 % (Maxplot), 99,27 % (220 nm), 99,77 % (254 nm).

19au 2-(1-Hidroxi-1,3-dihidro-benzo[c][1,2]oxaborol-5-iloxi)-6-metoxi-nicotinonitrilo (D47):

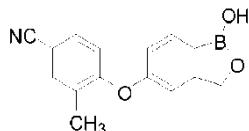
RMN de ¹H 400 MHz (DMSO-d₆) δ: 9,24 (s, 1H), 8,25 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,25-7,23 (m, 1H), 6,73 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 5,00 (s, 2H), 3,63 (s, 3H); MS (ES) m/z: 283 (M + 1)⁺; pureza HPLC: 100 % (Maxplot), 98,76 % (200 nm), 99,59 % (254 nm).

19cl 3-fluoro-4-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenczo[c][1,2]oxaborol-5-iloxi)benzonitrilo (D84)



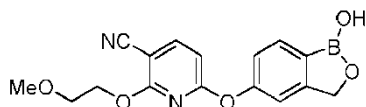
Este compuesto se obtuvo en un modo similar al Ejemplo 19b (D2) a partir de 3,4-difluorobenzonitrilo y 4-bromo-3-(1,3-dioxolan-2-il)fenol.

19clcm 3-metil-4-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-5-iloxi)benzonitrilo (D85)



5 Este compuesto se obtuvo en un modo similar al Ejemplo 19b (D2) a partir de 4-fluoro-3-metilbenzonitrilo y 4-bromo-3-(1,3-dioxolan-2-il)fenol.

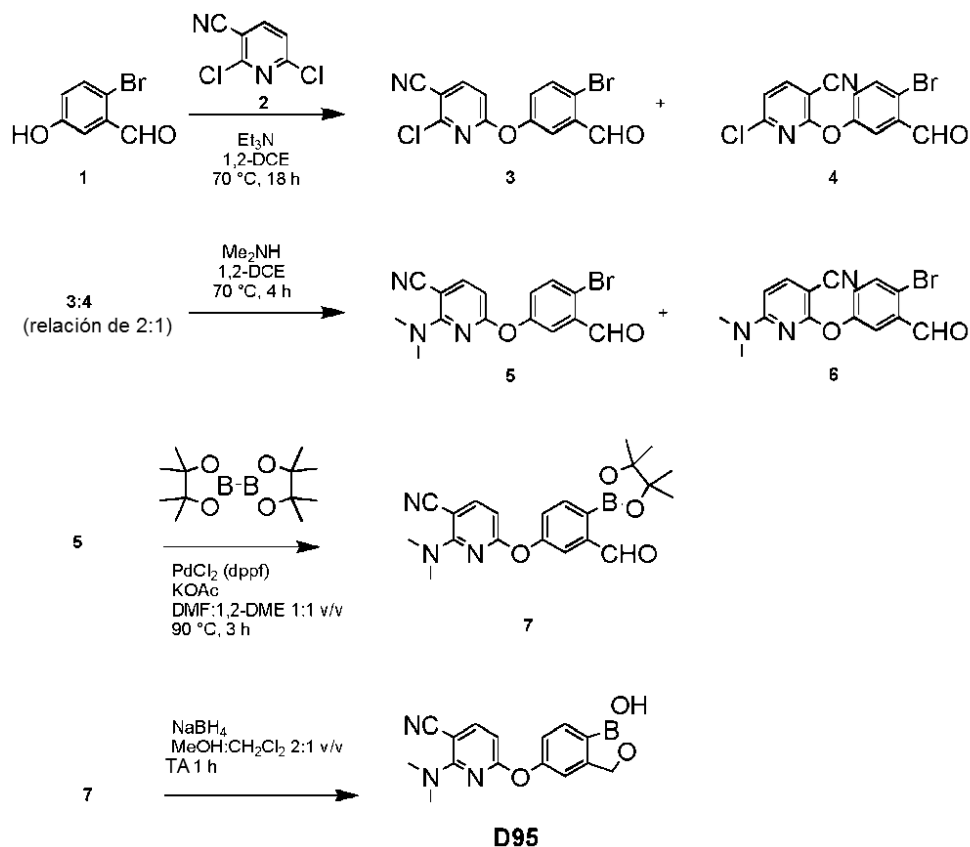
19cn 4-(1-Hidroxi-1,3-dihidro-benzo[c][1,2]oxaborol-5-iloxi)-2-(2-metoxietoxi)-benzonitrilo (D86)



10 Este compuesto se preparó en un modo similar al Ejemplo 19at (D46) usando 2-metoxietanol e hidruro de sodio en lugar de metóxido de sodio.

RMN de ^1H 400 MHz (d_6 -DMSO) δ 3,22 (s, 3H), 3,53 (t, J = 4,7 Hz, 2H), 4,24 (t, J = 4,7 Hz, 2H), 4,99 (s, 2H), 6,71 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,79 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,25 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 9,26 (s, 1H). Espectro de masas $[M+H]^+$ = 327,

19cw 2-Dimetilamino-6-(1-hidroxi-1,3-dihidro-benzo[c][1,2]oxaborol-5-iloxi)-nicotinonitrilo (D95)



6-(4-Bromo-3-formil-fenoxi)-2-cloro-nicotinonitrilo (3)

Se añadió trietilamina (11,0 ml, 78,0 mmol) a una disolución de 2-bromo-5-hidroxi-benzaldehído (1) (7,84 g, 39,0 mmol) y 2,6-dicloro-nicotinonitrilo (2) (7,42 g, 42,9 mmol) en un recipiente de reacción sellable. El recipiente de reacción se selló con una tapa de teflón y se calentó a 70 °C durante 18 h. La reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se concentró para dar un aceite anaranjado (18,0 g). El aceite se diluyó con CH_2Cl_2 (200 ml) seguido de adición de gel de sílice (70 g, malla 230-400) y se concentró hasta sequedad. Esto se cargó en una

columna de gel de sílice (70 g, malla 230-400) y se eluyó con un gradiente 5-40% EtOAc/hexanos. Se aisló una mezcla de 6-(4-bromo-3-formil-fenoxi)-2-cloro-nicotinonitrilo (3) y 2-(4-bromo-3-formil-fenoxi)-6-cloro-nicotinonitrilo (4) en una relación de 2:1, respectivamente (5,80 g) como un aceite claro que se solidificó luego hasta un sólido blanco. La mezcla se transfirió a la etapa siguiente con purificación ulterior.

- 5 6-(4-bromo-3-formil-fenoxi)-2-cloro-nicotinonitrilo (3) RMN de ^1H 400 MHz (CDCl_3) δ 10,35 (s, 1H), 7,99 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,30 ppm (dd, J = 8,6, 2,7 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 8,6 Hz, 1H).

2-(4-bromo-3-formil-fenoxi)-6-cloro-nicotinonitrilo (4) RMN de ^1H 400 MHz (CDCl_3) δ 10,35 (s, 1H), 7,97 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,34 (dd, J = 7,8, 2,3 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 7,8 Hz, 1H).

- 10 6-(4-Bromo-3-formil-fenoxi)-2-dimetilamino-nicotinonitrilo (5)

Una mezcla de 6-(4-bromo-3-formil-fenoxi)-2-cloro-nicotinonitrilo (3) y 2-(4-bromo-3-formil-fenoxi)-6-cloro-nicotinonitrilo (4) en una relación de 2:1, respectivamente (2,47 g, 7,34 mmol) se disolvió en 1,2-dicloroetano (40 ml) en un recipiente de reacción sellable. Luego se añadió dimetilamina (18,3 ml, 36,7 mmol) y el recipiente de reacción se selló con una tapa de teflón. Se calentó la reacción a 70° durante 4 horas [Nota: Se formó un precipitado blanco].

- 15 La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y después se concentró para dar un sólido anaranjado que contenía una mezcla de 6-(4-bromo-3-formil-fenoxi)-2-dimetilamino-nicotinonitrilo (5) y 2-(4-bromo-3-formil-fenoxi)-6-dimetilamino-nicotinonitrilo (6) en una relación de 2:1, respectivamente (2,80 g). El sólido se disolvió con CH_2Cl_2 (200 ml) seguido de adición de gel de sílice (50 g, malla 230-400) y se concentró hasta sequedad. Esto se cargó en una columna de gel de sílice (100 g, malla 230-400) y se eluyó con un gradiente 5-10% EtOAc/hexanos.
- 20 Las fracciones puras se combinaron y concentraron para dar el compuesto del título (5) en la forma de un sólido blanco (1,10 g, 43% de rendimiento aislado).

6-(4-bromo-3-formil-fenoxi)-2-dimetilamino-nicotinonitrilo (5) ^1H NMR 400 MHz (CDCl_3) δ 10,34 (s, 1H), 7,78 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,27 (dd, J = 8,6, 2,7 Hz, 1H), 6,24 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 3,11 (s, 6H).

- 25 2-(4-bromo-3-formil-fenoxi)-6-dimetilamino-nicotinonitrilo (6) RMN de ^1H 400 MHz (CDCl_3) δ 10,35 (s, 1H), 7,85 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,32 (dd, J = 8,6, 2,7 Hz, 1H), 6,19 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 2,95 (s, 6H).

2-Dimetilamino-6-[3-formil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenoxi]-nicotinonitrilo (7)

- 30 6-(4-Bromo-3-formil-fenoxi)-2-dimetilamino-nicotinonitrilo (5) (1,10 g, 3,18 mmol), bis(pinacolato)diboro (1,21 g, 4,77 mmol) y acetato de potasio (624 mg, 6,36 mmol) en una mezcla de dimetilformamida:1,2-dimetoxietano (20 ml : 20 ml) en un recipiente de reacción sellable se calentó a 90 °C durante 5 min. Luego se añadió $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (233 mg, 0,32 mmol), se reemplazó la tapa de teflón y la reacción se calentó a 90 °C durante 3 h. La reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, después se diluyó con benceno (600 ml) y se concentró para dar un aceite negro (3,0 g). El aceite se diluyó con CH_2Cl_2 (300 ml) seguido de adición de gel de sílice (30 g, malla 230-400) y se concentró hasta sequedad. Esto se cargó en una columna de gel de sílice (60 g, malla 230-400) y se eluyó con un gradiente 10-40% EtOAc/hexanos. Las fracciones puras se combinaron y concentraron para dar el compuesto del título (7) en la forma de un aceite que se solidificó luego para dar un sólido blanco (530 mg, 42% rendimiento aislado). RMN de ^1H 400 MHz (CDCl_3) δ 10,61 (s, 1H), 7,92 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,35 (dd, J = 8,2, 2,3 Hz, 1H), 6,20 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 3,08 (s, 6H), 1,28 (s, 12H).
- 35

- 40 19cx 2-Dimetilamino-6-(1-hidroxi-1,3-dihidro-benzo[c][1,2]oxaborol-5-iloxi)-nicotinonitrilo (D95)

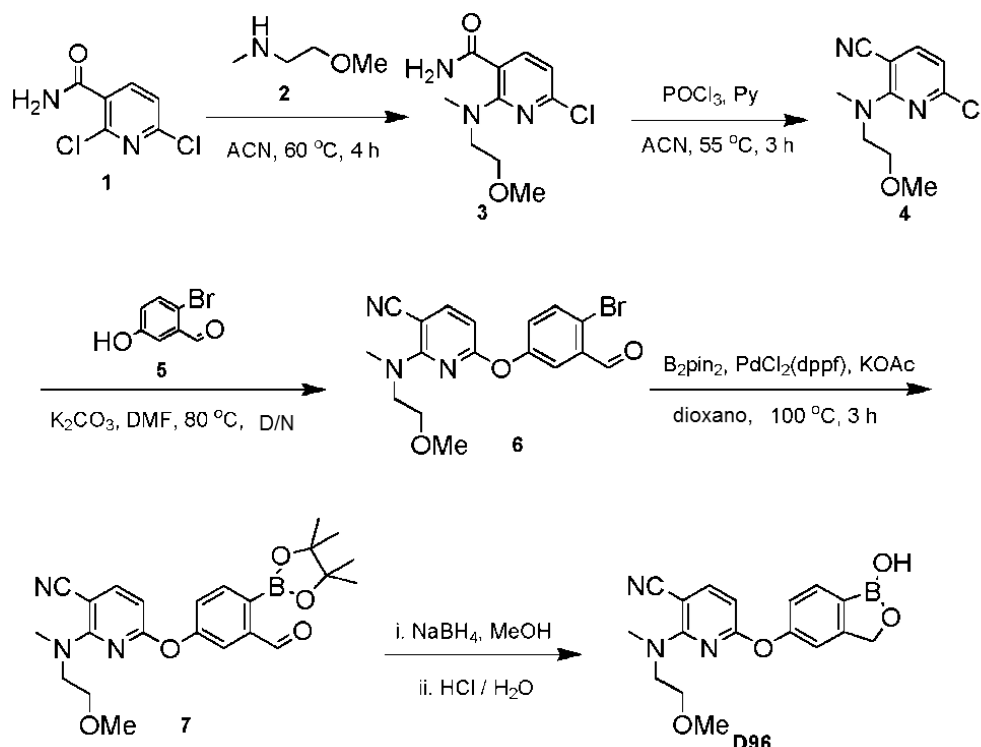
A una disolución de 2-dimetilamino-6-[3-formil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenoxi]-nicotinonitrilo (7) (370 mg, 0,94 mmol) en CH_2Cl_2 (5 ml) se le añadió una mezcla de NaBH_4 (26 mg, 0,66 mmol) en metanol anhidro (10 ml) a temperatura ambiente. Se añadió luego NaBH_4 sólido adicional (82 mg, 2,2 mmol) en porciones en un período de 10 minutos. La mezcla de reacción se agitó luego durante otra hora a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con la adición de una disolución de ácido acético glacial (0,2 ml) y agua destilada (0,2 ml) seguida de agitación por 10 minutos. La reacción se concentró para dar un aceite (~550 mg). El aceite se disolvió en una mezcla de ácido acético/metanol/ CH_2Cl_2 (1/2/100 v/v/v, 100 ml) seguida de adición de gel de sílice (5 g, malla 230-400) y se concentró a sequedad para dar una sílice impregnada y fluida. Esta se cargó a una columna de sílice (10 g, malla 230-400) y se eluyó con ácido acético/metanol/ CH_2Cl_2 (1/2/100 v/v/v). Las fracciones que contenían D95 se recogieron y concentraron para dar un aceite de color amarillo ligero. El aceite se liofilizó primero diluyendo con $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (1/1 v/v, 15 ml) seguido de adición de agua desionizada (200 ml), la suspensión blanca resultante se congeló en un baño de acetona y hielo seco, y se dispuso durante la noche en un liofilizador. Se obtuvo un sólido blanco de D95 (70 mg, 25% rendimiento aislado). RMN de ^1H 400 MHz (d_6 -DMSO) δ 9,23 (s, 1H), 7,95 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 0,5 Hz, 1H), 7,16 (dd, J = 7,8, 0,5 Hz, 1H), 6,31 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 4,98 (s, 2H), 3,14 (s, 6H). Espectro de masas $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 296. Pureza HPLC 95,04 % (Maxplot), 94,63 % (220 nm) y 92,41% (254 nm).

45

50

55

19cy 6-(1-hidroxi-1,3-dihidro-benzo[c][1,2]oxaborol-5-iloxi)-2-[(2-metoxietil)-metil-amino]-nicotinonitrilo (D96)



6-Cloro-2-[(2-metoxi-etil)-metil-amino]-nicotinamida (3)

5 A una disolución de 2,6-dicloro-nicotinamida (1) (10 g, 52,9 mmol) en acetonitrilo (anhidro, 200 ml) se le añadió (2-metoxi-etil)-metil-amina (2) (18,8 g, 212 mmol). Se calentó la reacción a 60° durante 1,5 horas. Se añadió lentamente disolución al 5% de NaOH (1000 ml). La disolución se extrajo luego con EtOAc (3 x 250 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó al vacío. La purificación se obtuvo por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 5%-30% EtOAc/hexanos para dar 11,66 g (91% de rendimiento) del compuesto del título. RMN de ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 8,07 (d, J=8,6 Hz, 1 H), 7,76 (br. s., 1 H), 6,93 (d, J=8,2 Hz, 1 H), 5,66 (br. s., 1 H), 3,66 - 3,51 (m, 4 H), 3,32 (s, 3 H), 2,93 (s, 3 H).

6-Cloro-2-[(2-metoxi-etil)-metil-amino]-nicotinonitrilo (4)

15 A una disolución de 6-cloro-2-[(2-metoxi-etil)-metil-amino]-nicotinamida (3) (14 g, 58 mmol) en acetonitrilo (anhidro, 360 ml) se le añadieron piridina (37,5 ml, 463,8 mmol) y POCl₃ (21,2 ml, 232 mmol). Se calentó la reacción a 55° durante 3 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se añadió lentamente disolución de NaOH (10% ac.) hasta pH 9. La disolución se extrajo con EtOAc (3 x 200 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre MSO₄, se filtró y se evaporó al vacío. La purificación se obtuvo por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 5%-30% EtOAc/hexanos para dar 11,6 g (90% de rendimiento) del producto deseado. RMN de ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 7,61 (d, J=7,4 Hz, 1 H), 6,58 (d, J=7,8 Hz, 1 H), 3,87 (t, J=5,3 Hz, 2 H), 3,64 (t, J=5,3 Hz, 2 H), 3,38 (s, 3 H), 3,36 (s, 3 H).

6-(4-Bromo-3-formil-fenoxi)-2-[(2-metoxi-etil)-metil-amino]-nicotinonitrilo (6)

25 A una disolución de 6-cloro-2-[(2-metoxi-etil)-metil-amino]-nicotinonitrilo (4) (11,6 g, 51,9 mmol) en DMF (anhidra, 300 ml) se le añadieron 2-bromo-5-hidroxi-benzaldehído (10,4 g, 51,9 mmol) y K₂CO₃ (14,3 g, 103,8 mmol). Se calentó la reacción a 80° durante 16 horas. Se evaporó la DMF al vacío. La purificación se obtuvo por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 5%-30% EtOAc dar 15 g (75% de rendimiento) del compuesto del título. RMN de ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 10,34 (s, 1 H), 7,75 - 7,69 (m, 2 H), 7,67 (d, J=8,6 Hz, 1 H), 7,28 - 7,23 (m, 1 H), 6,26 (d, J=8,6 Hz, 1 H), 3,56 (t, J=5,5 Hz, 2 H), 3,36 (t, J=5,5 Hz, 2 H), 3,25 (s, 3 H), 3,24 (s, 3 H).

6-[3-Formil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenoxi]-2-[(2-metoxi-etil)-metil-amino]-nicotinonitrilo (7)

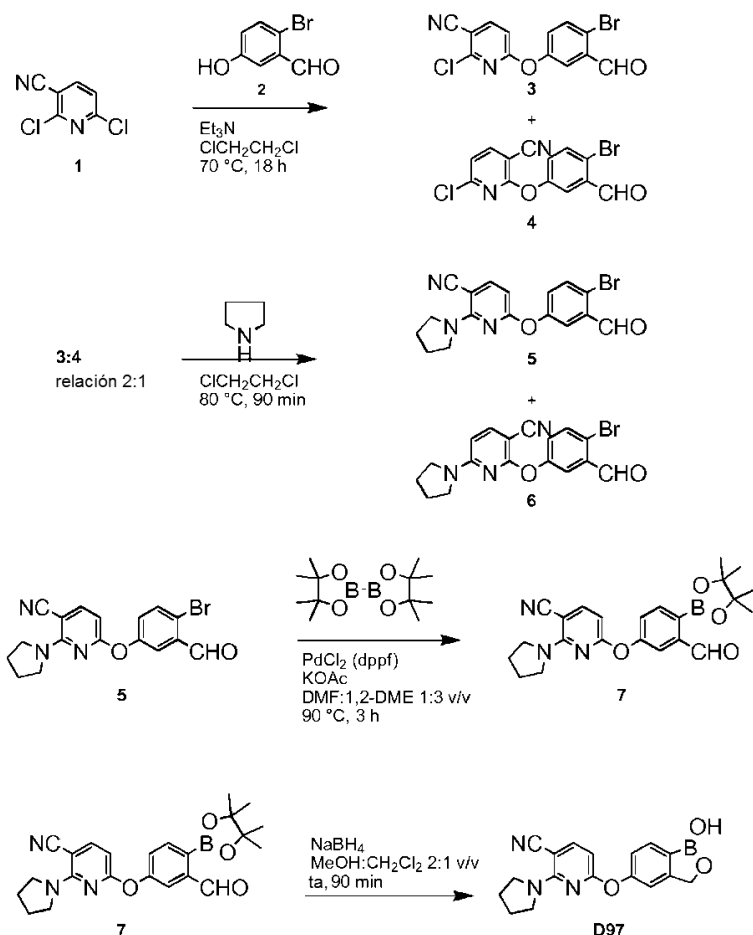
30 A una disolución de 6-(4-bromo-3-formil-fenoxi)-2-[(2-metoxi-etil)-metil-amino]-nicotinonitrilo (6) (15 g, 38,5 mmol) en 1,4-dioxano (anhidro, 360 ml) se le añadieron bispinacolatodiboro (11,7 g, 46,2 mmol), PdCl₂(dppf) (2,8 g, 3,85

mmol) y KOAc (11,3 g, 115,3 mmol). La disolución se agitó a TA con burbujeo de N₂ durante 30 minutos. Luego se calentó la reacción a 100° durante 3 horas. Después de la reacción, se filtró la disolución y se concentró al vacío. La purificación se obtuvo por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 2,5%-20% EtOAc/hexanos para dar 15 g (89% de rendimiento) del compuesto del título. RMN de ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 10,64 (s, 1 H), 7,94 (d, J=7,8 Hz, 1 H), 7,76 (d, J=2,3 Hz, 1 H), 7,72 - 7,69 (m, 1 H), 7,35 (dd, J=8,0, 2,5 Hz, 1 H), 6,25 (d, J=8,6 Hz, 1 H), 3,56 (t, J=5,5 Hz, 2 H), 3,36 (t, J=5,5 Hz, 2 H), 3,25 (s, 3 H), 3,22 (s, 3 H), 1,40 (s, 12 H)

6-(1-Hidroxi-1,3-dihidro-benzo[c][1,2]oxaborol-5-iloxi)-2-[(2-metoxi-etil)-metil-amino]-nicotinonitrilo (D96)

A una disolución clara de 6-[3-formil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenoxi]-2-[(2-metoxi-etil)-metil-amino]-nicotinonitrilo (7) (15 g, 343 mmol) en MeOH (anhidro, 300 ml) se le añadió lentamente NaBH₄ (7,83 g, 206 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente 4 horas, antes de la adición de disolución de HCl (1 M, 200 ml). La agitación se mantuvo durante la noche a temperatura ambiente. Luego la disolución se evaporó lentamente al vacío. La purificación se obtuvo por Biotage de fase inversa con un gradiente 10%-100% de MeOH/H₂O para proporcionar 3 g (26% de rendimiento) del compuesto del título. RMN de ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7,74 (d, J=8,6 Hz, 1 H), 7,70 (d, J=8,2 Hz, 1 H), 7,13 - 7,09 (m, 2 H), 6,23 (d, J=8,2 Hz, 1 H), 5,08 (s, 2 H), 4,78 (s, 1 H), 3,56 (t, J=5,7 Hz, 2 H), 3,36 (t, J=5,7 Hz, 2 H), 3,27 (s, 3 H), 3,23 (s, 3 H); ES-MS: m/z 340 (M + H)⁺; HPLC: 99,38% (220 nm), 98,71% (MaxPlot).

19cz 6-(1-Hidroxi-1,3-dihidro-benzo[c][1,2]oxaborol-5-iloxi)-2-pirrolidin-1-il-nicotinonitrilo (D97)



6-(4-Bromo-3-formil-fenoxi)-2-cloro-nicotinonitrilo (3)

Se calentaron 2,6-dicloronicotinonitrilo (7,42 g, 42,9 mmol), 2-bromo-5-hidroxibenzaldehído (7,84 g, 39,0 mmol) y trietilamina (7,89 g, 11,0 ml, 78,0 mmol) en 1,2-dicloroetano (50 ml) en un recipiente de reacción sellado hasta 70 °C durante 18 h. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró para dar una mezcla de 6-(4-bromo-3-formil-fenoxi)-2-cloro-nicotinonitrilo (3) y 2-(4-bromo-3-formil-fenoxi)-6-cloro-nicotinonitrilo (4) en una relación de 1,8:1, respectivamente (18 g). La TLC de 3 proporcionó R_f = 0,4 y 4 proporcionó R_f = 0,35 cuando se eluyó con 25% EtOAc/hexanos y se reveló con luz UV. La mezcla se fraccionó por cromatografía en columna empaquetada seca de la siguiente manera: El aceite se diluyó con CH₂Cl₂ (200 ml) seguido de adición de gel de sílice (70 g, malla 230-400) y se concentró hasta sequedad. Esto se cargó en una columna de gel de sílice (70 g, malla 230-400) y se eluyó con un gradiente 5-40% EtOAc/hexanos. Se recogieron tres fracciones principales; la fracción 1 con 3:4 en relación 1:1,5

(3,40 g), la fracción 2 con 3:4 en relación 1,8:1 (3,70 g) y la fracción 3 con 3:4 en relación 2,0:1 (2,10 g). La fracción 3, que fue la fracción más enriquecida en el compuesto deseado 3, se transfirió sin purificación adicional.

Compuesto 3 :RMN de ^1H 400 MHz (CDCl_3) δ 10,34 (s, 1H), 7,99 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,30 (dd, J = 8,9, 2,3 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 8,6 Hz, 1H).

- 5 Compuesto 4 : RMN de ^1H 400 MHz (CDCl_3) δ 10,34 (s, 1H), 7,97 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,34 (dd, J = 9,0, 3,1 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 7,8 Hz, 1H).

6-(4-Bromo-3-formil-fenoxi)-2-pirrolidin-1-il-nicotinonitrilo (5)

- 10 Una mezcla de 6-(4-bromo-3-formil-fenoxi)-2-cloro-nicotinonitrilo (3) : 2-(4-bromo-3-formil-fenoxi)-6-cloro-nicotinonitrilo (4) en una relación de 2,0:1 (1,14 g, 3,39 mmol) y pirrolidina (723 mg, 0,85 ml, 10,2 mmol) en 1,2-dicloroetano (30 ml) en un recipiente de reacción sellado se calentaron hasta 80 °C durante 90 min. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró para dar una mezcla de 6-(4-bromo-3-formil-fenoxi)-2-pirrolidin-1-il-nicotinonitrilo (5) y 2-(4-bromo-3-formil-fenoxi)-6-pirrolidin-1-il-nicotinonitrilo (6) en una relación de 2:1 (2,10 g). La TLC de 6-(4-bromo-3-formil-fenoxi)-2-pirrolidin-1-il-nicotinonitrilo (5) proporcionó R_f = 0,6 y 2-(4-bromo-3-formil-fenoxi)-6-pirrolidin-1-il-nicotinonitrilo (6) proporcionó R_f = 0,4 cuando se eluyó con 25% EtOAc/hexanos y se reveló con luz UV o una disolución de ácido fosfomolibdico en etanol. La mezcla se fraccionó por cromatografía en columna empaquetada seca de la siguiente manera: El aceite se diluyó con 10% MeOH/ CH_2Cl_2 (100 ml) seguido de adición de gel de sílice (10 g, malla 230-400) y se concentró hasta sequedad. Esto se cargó en una columna de gel de sílice (30 g, malla 230-400) y se eluyó con un gradiente de 10% EtOAc/hexanos. La mezcla fue separable y proporcionó 5 (550 mg, sólido blanco, 43% de rendimiento) y 6 (120 mg, sólido blanco, 10% de rendimiento).

- 20 Compuesto 5 : RMN de ^1H 400 MHz (CDCl_3) δ 10,34 (s, 1H), 7,79 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,28 (dd, J = 9,0, 3,1 Hz, 1H), 6,18 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 3,60 - 3,52 (4H), 1,93 - 1,87 (4H).

Compuesto 6 : RMN de ^1H 400 MHz (CDCl_3) δ 10,35 (s, 1H), 7,88 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,33 (dd, J = 8,2, 2,7 Hz, 1H), 6,05 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 3,40 - 3,20 (4H), 2,13 - 1,81 (4H).

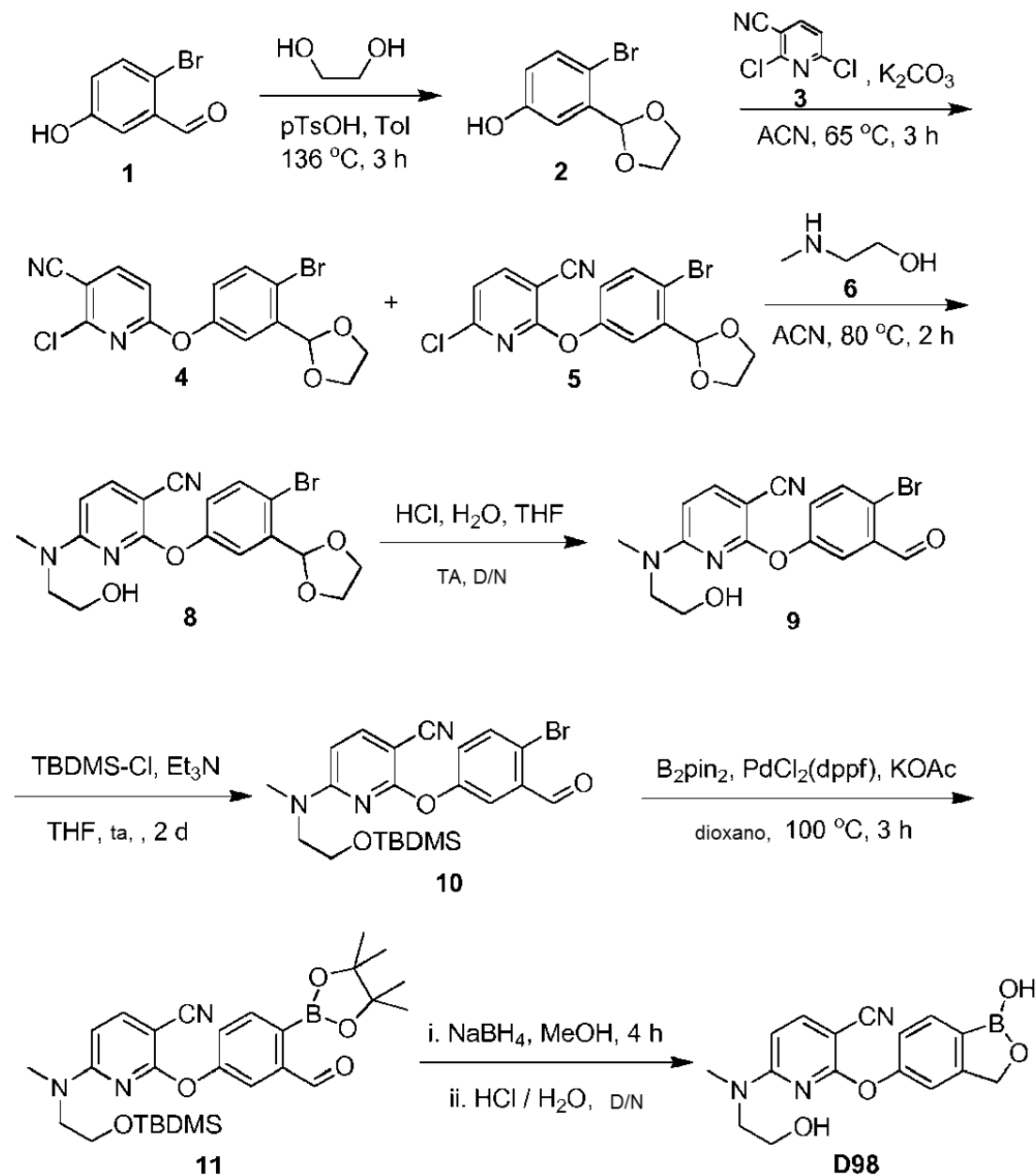
6-[3-Formil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenoxi]-2-pirrolidin-1-il-nicotinonitrilo (7)

- 25 6-(4-Bromo-3-formil-fenoxi)-2-pirrolidin-1-il-nicotinonitrilo (5) (505 mg, 1,36 mmol), bispinacolatodiboro (689 mg, 2,71 mmol) y KOAc (333 mg, 3,39 mmol) en una mezcla de DMF (5 ml) y 1,2-dimetoxietano (15 ml) en un recipiente de reacción sellado se calentó hasta 90 °C durante 5 min. Se añadió luego $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (99 mg, 0,13 mmol) y la mezcla de reacción se agitó vigorosamente a 90 °C durante 3 h. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con benceno (300 ml) y se concentró para dar un sólido negro que contenía el producto 7 (1,70 g) [Nota: la adición de benceno seguida de evaporación permitió la eliminación azeotrópica de DMF]. La TLC de 7 proporcionó R_f = 0,4 cuando se diluyó con 25% EtOAc/hexanos y se reveló con luz UV o una disolución de ácido fosfomolibdico en etanol. El sólido negro bruto se fraccionó por cromatografía en columna empaquetada seca de la siguiente manera: El sólido se disolvió con 10% MeOH/ CH_2Cl_2 (200 ml) seguido de adición de gel de sílice (10 g, malla 230-400) y se concentró hasta sequedad. Esto se cargó en una columna de gel de sílice (30 g, malla 230-400) y se eluyó con un gradiente de 10% EtOAc/hexanos. Se aisló 7 en forma de un sólido blanco (308 mg, 54 %). RMN de ^1H 400 MHz (CDCl_3) δ 10,62 (s, 1H), 7,93 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,38 (dd, J = 8,2, 2,3 Hz, 1H), 6,17 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 3,60 - 3,51 (4H), 1,93 - 1,83 (4H), 1,41 (s, 12 H).

6-(1-Hidroxi-1,3-dihidro-benzo[c][1,2]oxaborol-5-iloxi)-2-pirrolidin-1-il-nicotinonitrilo (D97)

- 40 Una disolución de NaBH_4 (35 mg, 0,93 mmol) en MeOH (5 ml) se añadió a una disolución de 6-[3-formil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenoxi]-2-pirrolidin-1-il-nicotinonitrilo (7) (250 mg, 0,60 mmol) en CH_2Cl_2 (2,5 ml) a temperatura ambiente y la reacción se agitó durante 5 minutos. Se añadió sólido NaBH_4 adicional (100 mg, 2,64 mmol) en porciones durante 25 minutos, y la reacción se agitó durante otros 60 minutos a temperatura ambiente. Se añadió una disolución de ácido acético glaciar (0,2 ml) en agua destilada (0,2 ml) y la reacción se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad y se secó en alto vacío para dar 450 mg de un sólido blanco. El sólido blanco se fraccionó por cromatografía en columna empaquetada seca de la siguiente manera: El sólido se disolvió en AcOH/MeOH/ CH_2Cl_2 (1:1:100, 200 ml) seguido de adición de gel de sílice (10 g, malla 230-400) y se concentró hasta sequedad. Esto se cargó en una columna de sílice (20 g, malla 230-400) y se eluyó con AcOH/MeOH/ CH_2Cl_2 (1:1:100). Se aisló D97 en forma de un sólido pegajoso blanco (110 mg). Este sólido pegajoso se disolvió en 30% MeOH/ CH_2Cl_2 (30 ml) seguido de adición de agua destilada (300 ml) y se liofilizó para dar un sólido blanco fluido D97 (90 mg, 47% de rendimiento). RMN de ^1H 400 MHz (CDCl_3) δ 9,19 (s, 1H), 7,89 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,20 (br s, 1H), 7,13 (br d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,22 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 4,96 (s, 2H), 3,48 - 3,40 (4H), 1,86 - 1,77 (4H); Espectro de masas ($\text{M}+\text{H}^+$) = 322; Pureza HPLC 96,73 % (Maxplot), 97,50 % (220 nm) y 97,63 % (254 nm).

19da 2-(1-hidroxi-1,3-dihidro-benzo[c][1,2]oxaborol-5-iloxi)-6-[(2-hidroxietil)-metil-amino]-nicotinonitrilo (D98)



4-Bromo-3-[1,3]dioxolan-2-il-fenol (2)

5 A una disolución de 2-bromo-5-hidroxi-benzaldehído (1) (10 g, 49,8 mmol) en tolueno (200 ml) se le añadieron etilenglicol (9,25 g, 149,3 mmol) y una cantidad catalítica de p-TsOH (200 mg). Después de conectar una trampa Dean-Stark, la reacción se calentó a 136 °C durante 3 horas. Después de enfriar la disolución a temperatura ambiente, se lavó con NaHCO₃ saturado (200 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó al vacío para dar 11,6 g (95% de rendimiento) del compuesto del título. RMN de ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 7,40 (d, *J*=8,6 Hz, 1 H), 7,09 (d, *J*=3,1 Hz, 1 H), 6,72 (dd, *J*=8,6, 3,1 Hz, 1 H), 6,04 (s, 1 H), 4,18 - 4,04 (m, 4 H)

10 6-(4-Bromo-3-[1,3]dioxolan-2-il-fenoxi)-2-cloro-nicotinonitrilo + 2-(4-bromo-3-[1,3]dioxolan-2-il-fenoxi)-6-cloro-nicotinonitrilo (4+5)

15 A una disolución de 2,6-dicloro-nicotinonitrilo (3) (7,06 g, 40,8 mmol) en acetonitrilo (anhidro, 300 ml) se le añadieron 4-bromo-3-[1,3]dioxolan-2-il-fenol (2) (10 g, 40,8 mmol) y K₂CO₃ (5,63 g, 40,8 mmol). Se calentó la reacción a 65° durante 3 horas. La disolución se filtró y se evaporó al vacío para proporcionar 15,6 g de la mezcla de producto. RMN de ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 7,94 (d, *J*=9,0 Hz, 2 H), 7,62 (d, *J*=8,6 Hz, 2 H), 7,46 (d, *J*=3,1 Hz,

1 H), 7,41 (d, $J=3,1$ Hz, 1 H), 7,18 - 7,08 (m, 2 H), 7,05 (dd, $J=8,8$, 2,93 Hz, 1 H), 6,93 (d, $J=8,2$ Hz, 1 H), 6,11 (s, 1 H), 6,09 (s, 1H), 4,19 - 3,99 (m, 8 H).

2-(4-Bromo-3-[1,3]dioxolan-2-il-fenoxi)-6-[(2-hidroxi-etil)-metil-amino]-nicotinonitrilo (8)

5 A una disolución de la mezcla del compuesto, 6-(4-bromo-3-[1,3]dioxolan-2-il-fenoxi)-2-cloro-nicotinonitrilo y 2-(4-bromo-3-[1,3]dioxolan-2-il-fenoxi)-6-cloro-nicotinonitrilo, (4+5, 1 g, 2,6 mmol) en acetonitrilo (anhidro, 30 ml) se le añadió 2-metilamino-etanol (6, 2,1 ml, 26 mmol). Se calentó la reacción a 80° durante 2 horas. Después de la reacción, todos los componentes volátiles se evaporaron al vacío. La purificación se obtuvo por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 10%-80% EtOAc/Hexano, proporcionando 400 mg del compuesto del título con 36% de rendimiento. RMN de ^1H 400 MHz (CDCl_3) δ 7,62 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 7,59 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 7,47 (d, $J=3,1$ Hz, 1H), 7,06 (dd, $J=8,6$ Hz, 3,1 Hz, 1H), 6,18 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 6,08 (s, 1H), 4,20-4,02 (m, 4H), 3,55 (t, $J=3,2$ Hz, 2H), 3,42 (t, $J=3,2$ Hz, 2H), 3,02 (s, 3H).

2-(4-Bromo-3-formil-fenoxi)-6-[(2-hidroxi-etil)-metil-amino]-nicotinonitrilo (9)

15 A una disolución de 2-(4-bromo-3-[1,3]dioxolan-2-il-fenoxi)-6-[(2-hidroxi-etil)-metil-amino]-nicotinonitrilo (8) (400 mg, 0,95 mmol) en THF (30 ml) se le añadió una disolución de HCl (1 M, 10 ml). La reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Después de la reacción, se evaporó todo el THF al vacío. La disolución acuosa se extrajo luego con EtOAc (2 x 50 ml). La capa orgánica se lavó con agua (3 x 50 ml). La capa orgánica se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se evaporó al vacío para dar el producto deseado 320 mg (89% de rendimiento) que se usó sin purificación adicional. RMN de ^1H (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 10,35 (s, 1 H), 7,91 (d, $J=2,7$ Hz, 1 H), 7,67 (t, $J=9,2$ Hz, 2 H), 7,32 (dd, $J=8,6$, 2,7 Hz, 1 H), 6,24 (d, $J=8,6$ Hz, 1 H), 3,70 - 3,62 (m, 2 H), 3,56 - 3,49 (m, 2 H), 3,04 (s, 3 H).

2-(4-Bromo-3-formil-fenoxi)-6-[[2-(terc-butil-dimetil-silanilo)-etil]-metil-amino]-nicotinonitrilo: (10)

25 A una disolución de 2-(4-bromo-3-formil-fenoxi)-6-[(2-hidroxi-etil)-metil-amino]-nicotinonitrilo (9) (400 mg, 1,06 mmol) en THF (anhidro, 30 ml) se le añadieron TBDMS-C1 (193 mg, 1,28 mmol) y Et_3N (0,178 ml, 1,28 mmol). La disolución se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. La disolución se filtró y concentró al vacío. La purificación se obtuvo por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 2,5%-20% EtOAc/hexanos para dar 420 mg (81% de rendimiento) del compuesto del título. RMN de ^1H 400 MHz (CDCl_3) δ 10,4 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,76-7,68 (m, 2H), 7,40-7,33 (m, 1H), 6,30 (br s, 1H), 3,62 (br s, 2H), 3,48 (s, 2H), 3,02 (s, 3H), 0,89 (s, 9H), 0,02 (s, 6H).

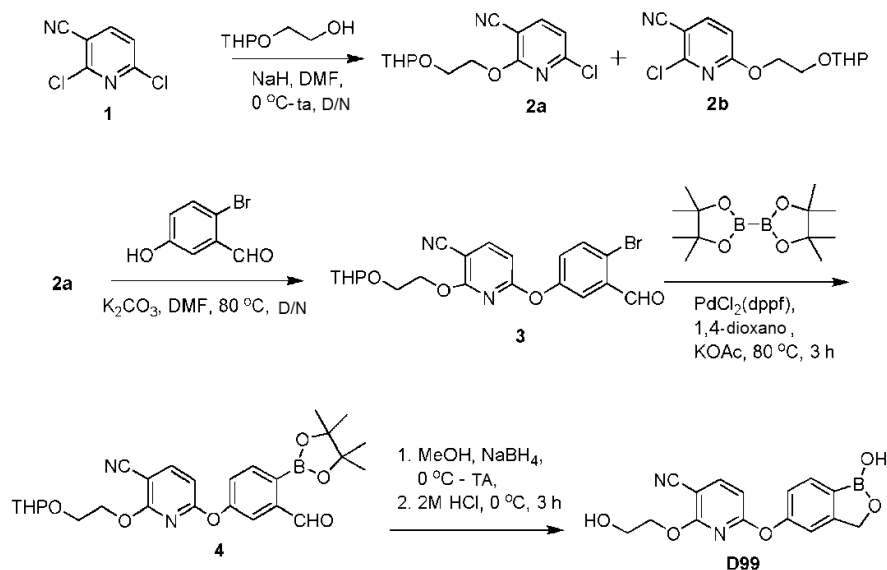
6-[[2-(terc-Butil-dimetil-silanilo)-etil]-metil-amino]-2-[3-formil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenoxi]-nicotinonitrilo: (11)

30 A una disolución de 2-(4-bromo-3-formil-fenoxi)-6-[[2-(tert-butil-dimetil-silanilo)-etil]-metil-amino]-nicotinonitrilo (10) (520 mg, 1,06 mmol) en 1,4-dioxano (anhidro, 60 ml) se le añadieron bispinacolatodiboro (323 mg, 1,27 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (78 mg, 0,106 mmol) y KOAc (312 mg, 3,18 mmol). La disolución se agitó a TA con burbujeo de N_2 durante 30 minutos. Luego se calentó la reacción a 100° durante 3 horas. La disolución se filtró y concentró al vacío. La purificación se obtuvo por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 2,5%-20% EtOAc/hexanos para dar 485 mg (85% de rendimiento) del compuesto del título. RMN de ^1H 400 MHz (CDCl_3) δ 10,6 (s, 1H), 7,93 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,60 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 7,39 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 6,20 (br s, 1H), 3,52 (br s, 2H), 3,39 (s, 2H), 2,98 (s, 3H), 1,37 (s, 12H), 0,79 (s, 9H), -0,09 (s, 6H).

2-(1-Hidroxi-1,3-dihidro-benzo[c][1,2]oxaborol-5-iloxi)-6-[(2-hidroxi-etil)-metil-amino]-nicotinonitrilo: (D98)

40 A una disolución clara de 6-[[2-(terc-butil-dimetil-silanilo)-etil]-metil-amino]-2-[3-formil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenoxi]-nicotinonitrilo (11) (485 mg, 0,903 mmol) en MeOH (anhidro, 100 ml) se le añadió lentamente NaBH_4 (101 mg, 2,65 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas, antes de la adición de disolución de HCl (1 M, 60 ml). La agitación se mantuvo durante la noche a temperatura ambiente. Luego la disolución se evaporó lentamente al vacío. La purificación se obtuvo por Biotage de fase inversa con un gradiente 10%-100% de MeOH/ H_2O para proporcionar 51 mg (13,8% de rendimiento) del producto deseado. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,22 (s, 1 H), 7,92 (d, $J=8,6$ Hz, 1 H), 7,75 (d, $J=8,2$ Hz, 1 H), 7,24 (s, 1 H), 7,16 (dd, $J=7,8$, 2,0 Hz, 1 H), 6,43 (br. s., 1 H), 4,98 (s, 2 H), 3,90 (br. s., 1 H), 3,47 (br. s., 2 H), 3,39 (s, 2H, enmascarado), 2,95 (br. s., 3 H); HPLC: 98,18% (220 nm), 99,15% (254 nm), 99,16 (MaxPlot).

19db 6-(1-Hidroxi-1,3-dihidro-benzo[c][1,2]oxaborol-5-iloxi)-2-(2-hidroxi-etoxi)-nicotinonitrilo (D99)



6-Cloro-2-[2-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-etoxi]-nicotinonitrilo (2a)

5 A una disolución de 2-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-etanol (12,65 ml, 86,70 mmol) en DMF (50 ml) a 0 °C se le añadió
 5 hidruro de sodio (95% en aceite mineral, 2,19 g, 86,70 mmol) en porciones. Después de 1 h a temperatura ambiente,
 esta mezcla se añadió lentamente a una disolución de 2,6-dicloro-nicotinonitrilo (10,0 g, 57,80 mmol) en DMF (30 ml)
 a 0 °C. Luego, durante la noche, se eliminó la DMF y la mezcla resultante se diluyó con EtOAc (200 ml), se lavó con
 10 disolución de agua (2 x 25 ml) y salmuera (2 x 25 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró para
 dar una mezcla de regioisómeros 2a y 2b en la forma de un aceite. La purificación se obtuvo por cromatografía
 10 ultrarrápida sobre gel de sílice usando elución en gradiente 2 - 25% EtOAc/hexanos para dar el compuesto del título
 (4,0 g, 26%) en forma de un aceite transparente. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,89 - 7,75 (m, 1 H), 7,08 -
 6,96 (m, 1 H), 4,74 (br. s., 1 H), 4,63 (t, J=4,9 Hz, 2 H), 4,19 - 4,00 (m, 1 H), 3,98 - 3,74 (m, 2 H), 3,62 - 3,43 (m, 1 H),
 1,63-1,91 (m, 2 H), 1,68 - 1,47 (m, 4 H).

6-(4-Bromo-3-formil-fenoxi)-2-[2-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-etoxi]-nicotinonitrilo (3)

15 A una mezcla de 6-cloro-2-[2-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-etoxi]-nicotinonitrilo (2,4 g, 8,48 mmol) y 2-bromo-5-hidroxi-
 benzaldehído (1,87 g, 9,33 mmol) en DMF (25 ml) se le añadió carbonato de potasio (1,75 g, 12,69 mmol). Se
 calentó la mezcla resultante a 80 °C durante la noche. Se eliminó la DMF durante la noche, se diluyó el residuo con
 EtOAc (200 ml), se lavó con agua (20 ml) y salmuera (3 x 20 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para
 20 dar un sólido blanco. La purificación se obtuvo por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, usando 5-25 %
 EtOAc/hexanos como elución en gradiente proporcionando el compuesto del título (2,7 g, 71%) en forma de un
 sólido blanco. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 10,35 (s, 1 H), 7,88 (d, J=8,2 Hz, 1 H), 7,75 (d, J=2,7 Hz, 1 H),
 7,70 (d, J=8,2 Hz, 1 H), 7,28 (dd, J=8,6, 3,5 Hz, 1 H), 6,60 (d, J=8,2 Hz, 1 H), 4,64 (s, 1 H), 4,28 (t, J=4,9 Hz, 2 H),
 3,97 - 3,80 (m, 2 H), 3,72 - 3,60 (m, 1 H), 3,55 - 3,42 (m, 1 H), 1,84 - 1,64 (m, 2 H), 1,61 - 1,49 (m, 4 H).

6-[3-Formil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenoxi]-2-[2-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-etoxi]-nicotinonitrilo (4)

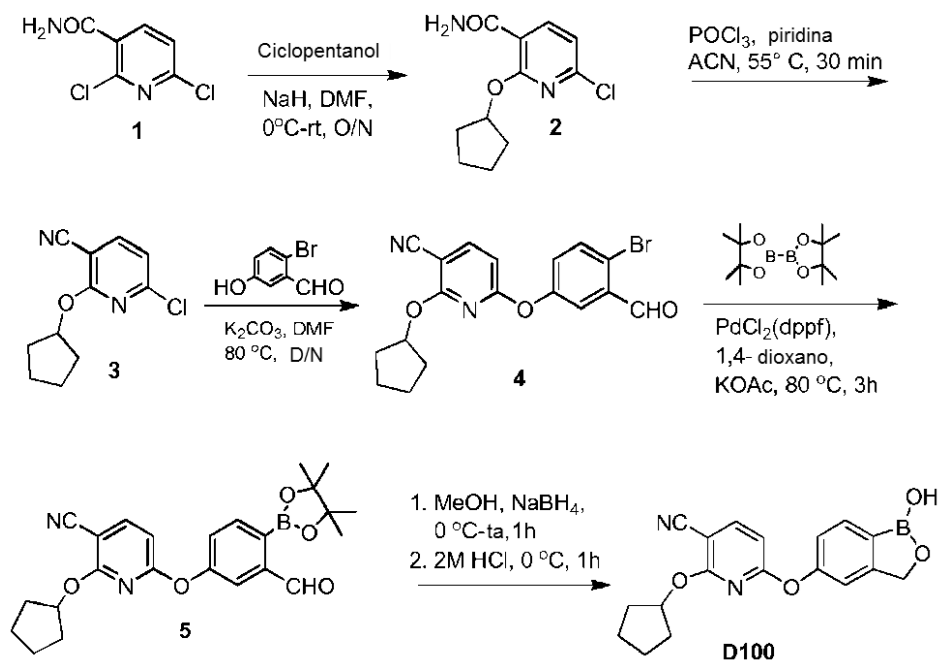
25 A una disolución desgaseada de 6-(4-bromo-3-formil-fenoxi)-2-[2-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-etoxi]-nicotinonitrilo (2,7 g,
 6,03 mmol) en 1,4-dioxano (25 ml) se le añadieron bis(pinacolato)diboro (1,76 g, 6,94 mmol), acetato de potasio
 (1,77 g, 18,0 mmol) y cloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) (0,22 g, 0,30 mmol). Después de purgar
 con N₂ nuevamente, la suspensión se calentó a 80 °C durante 3 h. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente
 y se pasó por Celite® y se diluyó con EtOAc (150 ml), la capa orgánica se lavó con disolución de agua (20 ml) y
 30 salmuera (20 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. La purificación se obtuvo por cromatografía
 ultrarrápida sobre gel de sílice, usando 5-25 % EtOAc/hexanos como elución en gradiente proporcionando el
 compuesto del título (2,10 g, 72%) en forma de un sólido blanco. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10,37 (s, 1
 H), 8,28 (d, J=8,6 Hz, 1 H), 7,82 (d, J=8,2 Hz, 1 H), 7,71 (s, 1 H), 7,57 (d, J=8,2 Hz, 1 H), 6,81 (d, J=8,2 Hz, 1 H),
 4,51 (s, 1 H), 4,29 - 4,10 (m, 2 H), 3,85 - 3,60 (m, 2 H), 3,60 - 3,50 (m, 1 H), 3,46 - 3,36 (m, 1 H), 1,75 - 1,48 (m, 2 H),
 35 1,50 - 1,33 (m, 4 H), 1,33 (s, 12 H).

6-(1-Hidroxi-1,3-dihidro-benzo[c][1,2]oxaborol-5-iloxi)-2-(2-hidroxi-etoxi)-nicotinonitrilo (D99)

A una disolución de 6-[3-formil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenoxi]-2-[2-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-
 etoxi]-nicotinonitrilo (2,5 g, 5,15 mmol) en metanol (15 ml) a 0 °C se le añadió borohidruro de sodio (0,38 g, 10,32

mmol). Después de 1 h a TA, la disolución se enfrió en un baño de hielo y se añadió HCl 2M hasta alcanzar pH 3 ~ 4. La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 2 h y luego a temperatura ambiente durante 30 min. El disolvente se eliminó durante la noche, la purificación se logró por HPLC prep de fase inversa, usando CH₃CN/H₂O (0,1% AcOH) como el eluyente para dar el compuesto del título D99 (1,0 g, 40%) en la forma de un sólido blanco. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9,23 (s, 1 H), 8,22 (d, J=8,2 Hz, 1 H), 7,77 (d, J=8,2 Hz, 1 H), 7,27 (s, 1 H), 7,18 (d, J=8,2 Hz, 1 H), 6,66 (d, J=8,6 Hz, 1 H), 4,97 (s, 2 H), 4,82 (t, 1 H), 4,12 (t, J=4,9 Hz, 2 H), 3,73 - 3,50 (m, 2 H); MS (ES) m/z: 313 (M + 1)⁺; Pureza de HPLC 98,78% (Maxplot), 98,58% (220 nm).

19dc 2-Ciclopentiloxi-6-hidroxi-1,3-dihidro-benzo[c][1,2]oxaborol-5-iloxi-nicotinonitrilo (D100):



10 6-Cloro-2-ciclopentiloxi-nicotinamida (2)

A una disolución de ciclopentanol (1,42 ml, 15,70 mmol) en DMF (5 ml) a 0 °C se le añadió borohidruro de sodio (95% en aceite mineral, 0,39 g, 15,70 mmol) en porciones, y se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. Esta mezcla se añadió lentamente a una disolución de 2,6-dicloro-nicotinamida (2,0 g, 10,47 mmol) en DMF (10 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se eliminó la DMF durante la noche, y la mezcla resultante se diluyó con EtOAc (100 ml), se lavó con disolución de agua (2 x 25 ml) y salmuera (2 x 25 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y concentró para dar un aceite amarillo, que se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando 10-25% EtOAc/hexanos como eluyente para dar el compuesto del título (1,94 g, 51%) en forma de un aceite transparente. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,44 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,65 (br. s., 1 H), 7,03 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 5,74 (br. s., 1 H), 5,70 - 5,57 (m, 1 H), 2,25 - 1,95 (m, 2 H), 1,90 - 1,66 (m, 6 H).

20 6-Cloro-2-ciclopentiloxi-nicotinonitrilo (3)

A una disolución de 6-cloro-2-ciclopentiloxi-nicotinamida (1,56 g, 6,48 mmol) y piridina (3,14 ml, 38,88 mmol) en acetonitrilo (30 ml), se le añadió oxicloruro de fósforo (1,77 ml, 19,44 mmol) en un período de 5 min. La reacción se agitó a 55 °C por 1 h. Se evaporó el acetonitrilo al vacío, y el residuo resultante se neutralizó luego con NaOH 1N a 0 °C hasta alcanzar pH ~ 7. Se extrajo la mezcla de reacción con EtOAc (100 ml). Se recogió la capa orgánica y la acuosa se extrajo luego con EtOAc (3 x 50 ml). Todos los compuestos orgánicos se combinaron y lavaron con salmuera (2 x 25 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y concentraron para dar el compuesto del título (1,63 g, 94%) como un aceite amarillo, que se transfirió sin purificación adicional. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,26 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,26 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 5,49 - 5,42 (m, 1 H), 2,25 - 1,78 (m, 2 H), 1,80 - 1,64 (m, 4 H), 1,60 (t, J = 6,8 Hz, 2 H).

30 6-(4-Bromo-3-formil-fenoxi)-2-ciclopentiloxi-nicotinonitrilo (4)

A una mezcla de 6-cloro-2-ciclopentiloxi-nicotinonitrilo (1,32 g, 5,92 mmol) y 2-bromo-5-hidroxi-benzaldehído (1,43 g,

7,10 mmol) en DMF (10 ml) se le añadió carbonato de potasio (1,22 g, 8,88 mmol). Se calentó la mezcla resultante a 69°C durante la noche. Se eliminó la DMF durante la noche, el residuo se diluyó con EtOAc (100 ml), se lavó con agua (30 ml) y salmuera (30 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dar un sólido blanco, que se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, usando 10-25 % EtOAc/hexanos como eluyente para dar el compuesto del título (2,30 g, cuantitativo) en la forma de un sólido blanco. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,19 (s, 1 H), 8,24 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 7,88 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 7,70 (s, 1 H), 7,60 - 7,46 (m, 1 H), 6,79 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 4,95 (br. s., 1 H), 1,87 - 1,50 (m, 6 H), 1,52 - 1,30 (m, 2 H).

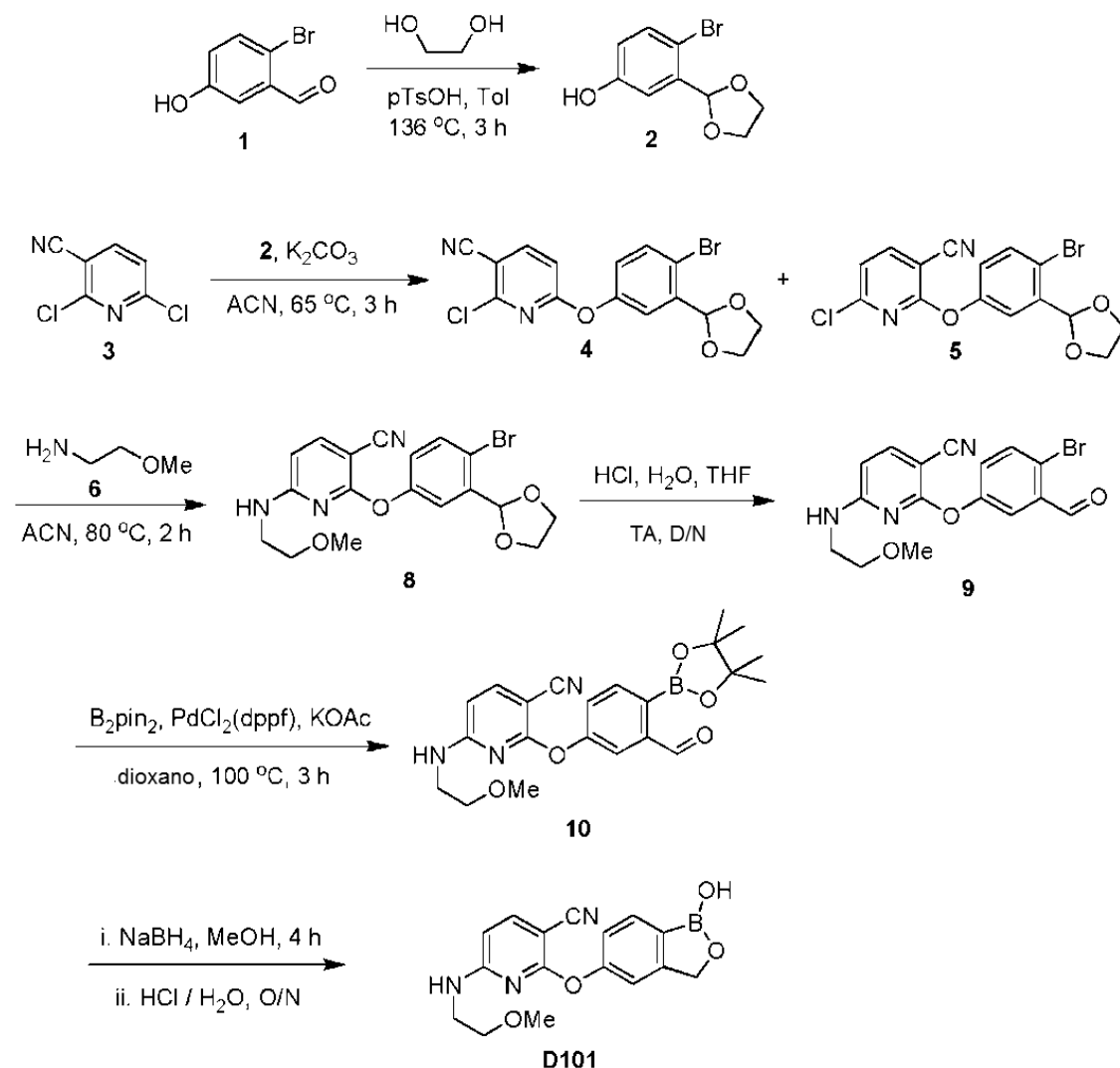
2-Ciclopentiloxi-6-[3-formil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenoxi]-nicotinonitrilo (5)

A una disolución desgaseada de 6-(4-bromo-3-formil-fenoxi)-2-ciclopentiloxi-nicotinonitrilo (2,20 g, 5,68 mmol) en 1,4-dioxano (25 ml) se le añadieron bis(pinacolato)diboro (1,73 g, 6,81 mmol), acetato de potasio (1,67 g, 17,04 mmol) y cloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) (0,20 g, 0,28 mmol). Se desgaseó nuevamente, y la suspensión se calentó a 80 °C durante la noche. La mezcla se pasó por Celite® lavando con EtOAc (100 ml), la capa orgánica se lavó con disolución de agua (30 ml) y salmuera (30 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dar el producto bruto, que se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, usando 10-25 % EtOAc/hexanos como eluyente para dar el compuesto del título (2,0 g, 83%) en la forma de un sólido blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,38 (s, 1 H), 8,24 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 7,82 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 7,74 (s, 1 H), 7,56 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 6,78 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 4,96 (br. s., 1 H), 1,80 - 1,54 (m, 6 H), 1,50 - 1,40 (m, 2 H), 1,34 (s, 12 H).

2-Ciclopentiloxi-6-(1-hidroxi-1,3-dihidro-benzo[c][1,2]oxaborol-5-iloxi)-nicotinonitrilo (D100)

A una disolución de 2-ciclopentiloxi-6-[3-formil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenoxi]-nicotinonitrilo (2,0 g, 4,60 mmol) en metanol (15 ml) a 0 °C se le añadió borohidruro de sodio (0,26 g, 6,90 mmol). Después de 1 h a TA, se añadió HCl 2 M a 0 °C hasta alcanzar pH 3 ~ 4. La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 30 min y luego se sonicó para dar un sólido blanco que se filtró y liofilizó para proporcionar D100 (0,85 g, 56%) en la forma de un sólido blanco. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,24 (s, 1 H), 8,20 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 7,77 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,27 (d, J = 1,2 Hz, 1 H), 7,18 (dd, J = 8,2, 1,9 Hz, 1 H), 6,69 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 4,97 (br. s., 3 H), 1,75 - 1,54 (m, 6 H), 1,52 - 1,33 (m, 2 H); MS (ES) m/z: 337 (M + 1)⁺; Pureza de HPLC 99,36% (Maxplot), 99,35% (220 nm); Análisis elemental para C₁₈H₁₇BN₂O₄·0,25 H₂O: Calculado C = 63,46 %, H = 5,18 %, N = 8,22 %; Encontrado C = 63,34%, H = 5,17%, N = 8,34%.

19dd 2-(1-Hidroxi-1,3-dihidro-benzo[c][1,2]oxaborol-5-iloxi)-6-(2-metoxi-etilamino)-nicotinonitrilo (D101)



4-Bromo-3-[1,3]dioxolan-2-il-fenol (2)

5 A una disolución de 2-bromo-5-hidroxi-benzaldehído (1) (10 g, 49,8 mmol) en tolueno (200 ml) se le añadieron etilenglicol (9,25 g, 149,3 mmol) y una cantidad catalítica de p-TsOH (200 mg). Después de conectar una trampa Dean-Stark, la reacción se calentó a 136 °C durante 3 horas. Después de enfriar la disolución a temperatura ambiente, se lavó con NaHCO₃ saturado (200 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó al vacío para dar 11,6 g (95% de rendimiento) del compuesto del título. RMN de ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 7,40 (d, *J*=8,6 Hz, 1 H), 7,09 (d, *J*=3,1 Hz, 1 H), 6,72 (dd, *J*=8,6, 3,1 Hz, 1 H), 6,04 (s, 1 H), 4,18 - 4,04 (m, 4 H)

10 6-(4-Bromo-3-[1,3]dioxolan-2-il-fenoxi)-2-cloro-nicotinonitrilo + 2-(4-bromo-3-[1,3]dioxolan-2-il-fenoxi)-6-cloro-nicotinonitrilo (4+5)

15 A una disolución de 2,6-dicloro-nicotinonitrilo (3) (7,06 g, 40,8 mmol) en acetonitrilo (anhidro, 300 ml) se le añadieron 4-bromo-3-[1,3]dioxolan-2-il-fenol (2) (10 g, 40,8 mmol) y K₂CO₃ (5,63 g, 40,8 mmol). Se calentó la reacción a 65° durante 3 horas. La disolución se filtró y se evaporó al vacío para proporcionar 15,6 g de la mezcla. RMN de ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 7,94 (d, *J*=9,0 Hz, 2 H), 7,62 (d, *J*=8,6 Hz, 2 H), 7,46 (d, *J*=3,1 Hz, 1 H), 7,41 (d, *J*=3,1 Hz, 1 H), 7,18 - 7,08 (m, 2 H), 7,05 (dd, *J*=8,8, 2,93 Hz, 1 H), 6,93 (d, *J*=8,2 Hz, 1 H), 6,11 (s, 1 H), 6,09 (s, 1H), 4,19 - 3,99 (m, 8 H).

2-(4-Bromo-3-[1,3]dioxolan-2-il-fenoxi)-6-(2-metoxi-etilamino)-nicotinonitrilo (8)

20 A una disolución de la mezcla del compuesto, 6-(4-bromo-3-[1,3]dioxolan-2-il-fenoxi)-2-cloro-nicotinonitrilo y 2-(4-bromo-3-[1,3]dioxolan-2-il-fenoxi)-6-cloro-nicotinonitrilo (4+5, 2,5 g, 6,6 mmol) en acetonitrilo (anhidro, 50 ml) se le

añadió 2-metoxi-etilamina (5,7 ml, 66 mmol). Se calentó la reacción a 80° durante 2 horas. Después de la reacción, todos los componentes volátiles se evaporaron al vacío. La purificación se obtuvo por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 10%-80% EtOAc/hexanos para dar 1,0 g (36% de rendimiento) del compuesto del título. RMN de ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 7,58 - 7,47 (m, 2 H), 7,41 (d, J=3,1 Hz, 1 H), 7,04 (dd, J=8,6, 2,7 Hz, 1 H), 6,09 - 6,03 (m, 2 H), 5,37 (t, J=5,1 Hz, 1 H), 4,14 - 3,99 (m, 4 H), 3,37 (t, J=5,1 Hz, 2 H), 3,31 - 3,23 (m, 5 H).

2-(4-Bromo-3-formil-fenoxi)-6-(2-metoxi-etilamino)-nicotinonitrilo (9)

A una disolución de 2-(4-bromo-3-[1,3]dioxolan-2-il-fenoxi)-6-(2-metoxi-etilamino)-nicotinonitrilo (8) (1,0 g, 2,38 mmol) en THF (50 ml) se le añadió disolución de HCl (1M / H₂O, 20 ml). Durante la noche, se evaporó el THF al vacío. La disolución acuosa se extrajo luego con EtOAc (2 x 50 ml). La capa orgánica se lavó con agua (3 x 50 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó al vacío. La purificación se obtuvo por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 25%-100% EtOAc/hexanos para dar el producto deseado, 780 g (87% de rendimiento) en la forma de un sólido blanco. RMN de ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 10,34 (s, 1 H), 7,80 (d, J=2,7 Hz, 1 H), 7,67 (d, J=8,6 Hz, 1 H), 7,60 (d, J=8,2 Hz, 1 H), 7,30 (dd, J=8,8, 2,9 Hz, 1 H), 6,13 (d, J=8,2 Hz, 1 H), 5,24 (br. s., 1 H), 3,42 (t, J=4,9 Hz, 2 H), 3,35 - 3,27 (m, 5 H).

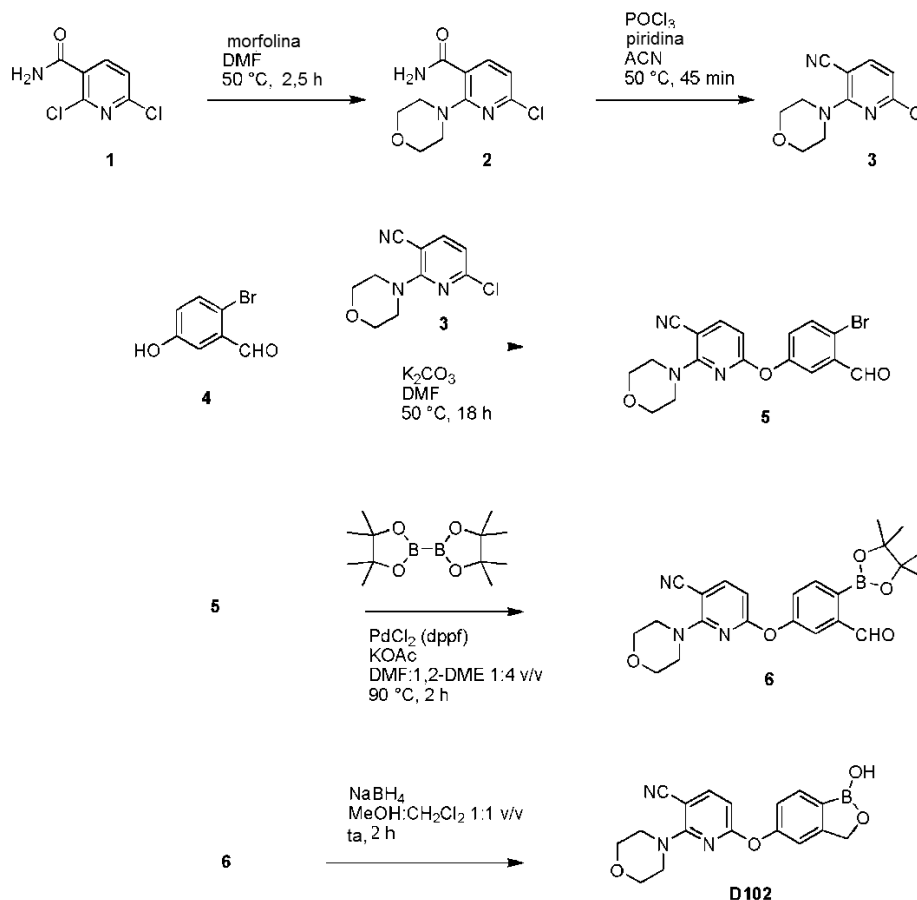
2-[3-Formil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenoxi]-6-(2-metoxi-etilamino)-nicotinonitrilo (10)

A una disolución de 2-(4-bromo-3-formil-fenoxi)-6-(2-metoxi-etilamino)-nicotinonitrilo (9) (780 mg, 2,0 mmol) en 1,4-dioxano (anhidro, 100 ml) se le añadieron bispinacolatodiboro (630 mg, 2,5 mmol), PdCl₂(dppf) (150 mg, 0,2 mmol) y KOAc (610 mg, 6,2 mmol). La disolución se agitó a TA con burbujeo de N₂ durante 30 minutos. Luego se calentó la reacción a 100° durante 3 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la disolución se filtró y concentró al vacío. La purificación se obtuvo por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 25%-100% EtOAc/hexanos para dar 440 mg (50% de rendimiento) del producto del compuesto del título. RMN de ¹H (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 10,62 (s, 1 H), 7,94 (d, J=7,8 Hz, 1 H), 7,82 (d, J=2,0 Hz, 1 H), 7,59 (d, J=8,6 Hz, 1 H), 7,40 (dd, J=8,2, 2,3 Hz, 1 H), 6,12 (d, J=8,6 Hz, 1 H), 5,37 (t, J=4,9 Hz, 1 H), 3,40 (t, J=4,9 Hz, 2 H), 3,33 - 3,25 (m, 5 H), 1,40 (s, 12 H).

2-(1-Hidroxi-1,3-dihidro-benzo[c][1,2]oxaborol-5-ilo)-6-(2-metoxi-etilamino)-nicotinonitrilo (D101)

A una disolución clara de 2-[3-formil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenoxi]-6-(2-metoxi-etilamino)-nicotinonitrilo (10) (440 mg, 1,04 mmol) en MeOH (anhidro, 100 ml) se le añadió lentamente NaBH₄ (120 mg, 3,12 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas, antes de la adición de disolución de HCl (1 M, 50 ml). La agitación se mantuvo durante la noche a temperatura ambiente. Luego la disolución se concentró lentamente al vacío. La purificación se obtuvo por HPLC preparativa para dar el compuesto del título (108 mg, 32% de rendimiento) en la forma de un liofilizado blanco. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9,23 (br. s., 1 H), 7,86 (br. s., 1 H), 7,79 - 7,68 (m, 2 H), 7,24 (s, 1 H), 7,18 - 7,13 (m, 1 H), 6,30 (d, J=8,6 Hz, 1 H), 4,98 (s, 2 H), 3,20 (d, J=1,6 Hz, 2 H), 3,17 - 3,06 (m, 5 H); ES-MS m/z = 326 (M + H)⁺; HPLC: 99,39% (220 nm), 99,24% (MaxPlot).

19de 6-(1-Hidroxi-1,3-dihidro-benzo[c][1,2]oxaborol-5-iloxi)-2-morfolin-4-il-nicotinonitrilo (D102)



6-Cloro-2-morfolin-4-il-nicotinamida (2)

- Referencia a la síntesis de (D46) para la preparación de 2,6-dicloro-nicotinamida (1). Un recipiente de reacción sellado que contenía 2,6-dicloro-nicotinamida (1) (1,85 g, 9,70 mmol) y morfolina (1,69 ml, 19,4 mmol) en dimetilformamida anhidra (20 ml) se calentó hasta 50 °C durante 2,5 h. La reacción luego se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con NaOH 0,1 M (600 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3×500 ml). Todos los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para dar el compuesto del título (2,49 g) como un aceite anaranjado, que luego se solidificó tras reposar. El compuesto 6-Cloro-2-morfolin-4-il-nicotinamida (2) se transfirió sin purificación adicional. RMN de ¹H 400 MHz (d₆-DMSO) δ 7,89 (br s, 1H), 7,67 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,56 (br s, 1H), 6,88 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 3,67 (br t, J = 4,7 Hz, 4H), 3,31 (br t, J = 4,7 Hz, 4H).

6-Cloro-2-morfolin-4-il-nicotinonitrilo (3)

- El procedimiento experimental para la síntesis de 6-cloro-2-morfolin-4-il-nicotinonitrilo (3) es el mismo que se describe en la síntesis de (D46). La reacción de 6-cloro-2-morfolin-4-il-nicotinamida (2) (2,49 g) con oxicloruro de fósforo (2,7 ml, 29 mmol) y piridina (4,7 ml, 58 mmol) en acetonitrilo (60 ml) proporcionó un aceite negro bruto tras el tratamiento. El aceite negro se fraccionó por cromatografía en columna empaquetada seca de la siguiente manera: El aceite se diluyó con CH₂Cl₂ (300 ml) seguido de adición de gel de sílice (20 g, malla 230-400) y se concentró hasta sequedad. Esto se cargó en una columna de gel de sílice (60 g, malla 230-400) y se eluyó con un gradiente de 10% EtOAc/hexanos. Las fracciones puras se combinaron y concentraron para dar el compuesto del título en la forma de un sólido blanco (1,97 g, 91% de rendimiento aislado en 2 etapas con respecto a 1,85 g del compuesto 1). La TLC se eluyó con 50% EtOAc/hexanos y se reveló con luz UV para dar R_f = 0,8; RMN de ¹H 400 MHz (CDCl₃) δ 7,69 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 3,85-3,77 (8H).

6-(4'-Bromo-3'-formil-fenoxi)-2-morfolin-4-il-nicotinonitrilo (5)

- El procedimiento experimental para la síntesis de 6-(4'-bromo-3'-formil-fenoxi)-2-morfolin-4-il-nicotinonitrilo (5) es el mismo que aquel descrito en la síntesis de D46 excepto que la reacción se calentó a 50 °C durante 18 h. La reacción de 6-cloro-2-morfolin-4-il-nicotinonitrilo (3) (1,58 g, 7,06 mmol), 2-bromo-5-hidroxi-benzaldehído (4) (2,13 g, 10,6 mmol) y K₂CO₃ (1,95 g, 14,1 mmol) en DMF (30 ml) proporcionó el aceite bruto tras el tratamiento. El aceite se

fraccionó por cromatografía en columna empaquetada seca de la siguiente manera: El aceite se diluyó con CH_2Cl_2 (300 ml) seguido de adición de gel de sílice (40 g, malla 230-400) y se concentró hasta sequedad. Esto se cargó en una columna de gel de sílice (80 g, malla 230-400) y se eluyó con un gradiente 10-20% EtOAc/hexanos. Las fracciones puras se combinaron y concentraron para dar el compuesto del título en la forma de un sólido blanco (1,69 g, 61% de rendimiento aislado).

La TLC eluida con 25% EtOAc/hexanos y revelada con luz UV y disolución de ácido fosfomolibdico proporcionó $R_f = 0,4$; RMN de ^1H 400 MHz (CDCl_3) δ 10,34 (s, 1H), 7,77 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,76 (d, $J = 3,1$, 1H), 7,68 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,25 (dd, $J = 8,6$, 3,1 Hz, 1H), 6,38 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 3,71 (br t, $J = 4,3$ Hz, 4H), 3,59 (br t, $J = 4,3$ Hz, 4H).

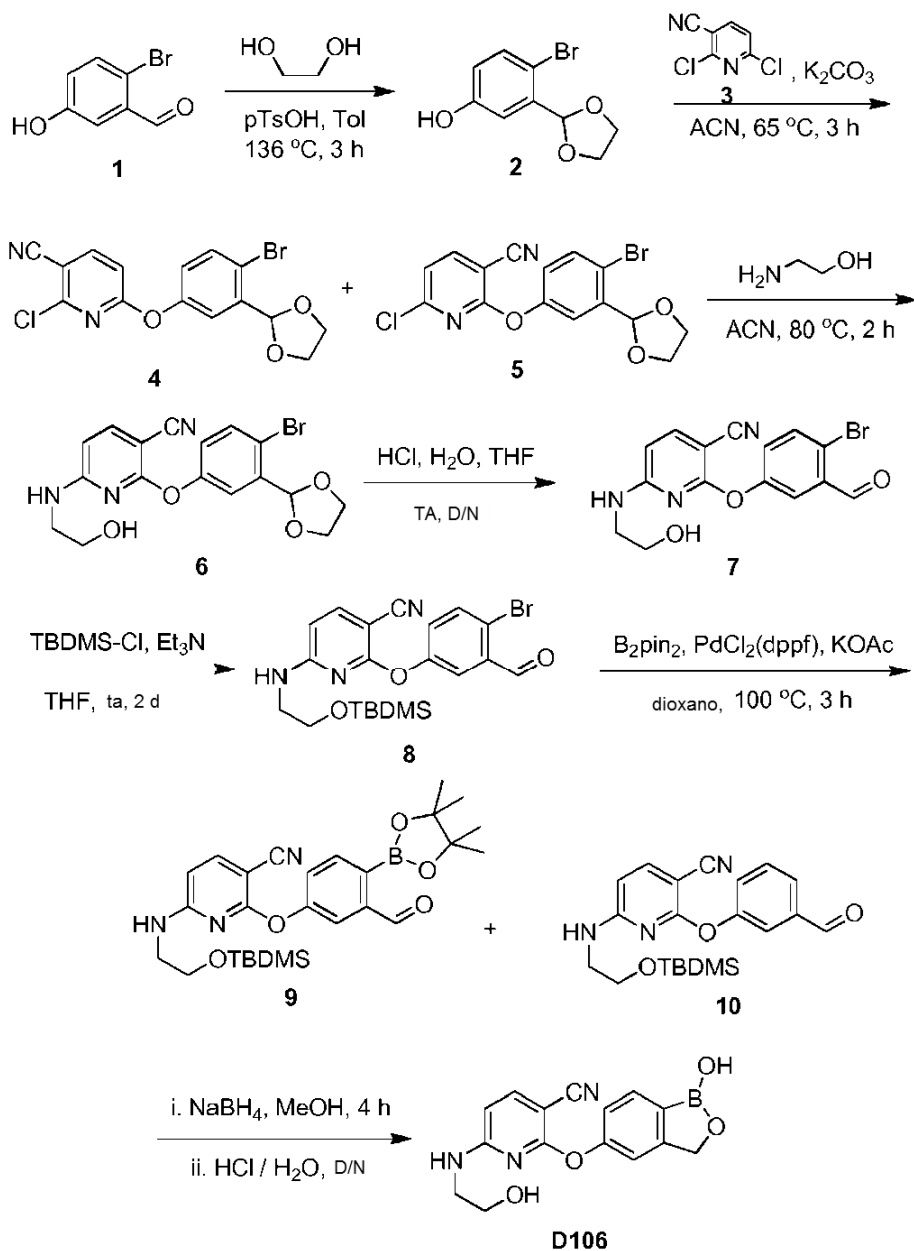
6-[3-Formil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenoxi]-2-morfolin-4-il-nicotinonitrilo (6)

El procedimiento experimental para la síntesis de 6-[3-formil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenoxi]-2-morfolin-4-il-nicotinonitrilo (6) es el mismo que aquel descrito en la síntesis de (D46). La reacción de 5 (1,69 g, 4,37 mmol), bis(pinacolato)diboro (3,32 g, 13,1 mmol) y acetato de potasio (1,28 g, 13,1 mmol) en una mezcla de disolvente de dimetilformamida (10 ml) y 1,2-dimetoxietano (40 ml) proporcionó un aceite pardo. El aceite pardo se fraccionó por cromatografía en columna empaquetada seca de la siguiente manera: El aceite se diluyó con CH_2Cl_2 (400 ml) seguido de adición de gel de sílice (40 g, malla 230-400) y se concentró hasta sequedad. Esto se cargó en una columna de gel de sílice (80 g, malla 230-400) y se eluyó con un gradiente 10-20% EtOAc/hexanos. Las fracciones puras se combinaron y concentraron para dar el compuesto del título en la forma de un sólido blanco (1,24 g, 65% de rendimiento aislado). La TLC con dos eluciones de 25% EtOAc/hexanos se representó con luz UV para dar $R_f = 0,3$; RMN de ^1H 400 MHz (CDCl_3) δ 10,64 (s, 1H), 7,95 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,79 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,76 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,36 (dd, $J = 8,2$, 2,3 Hz, 1H), 6,39 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 3,71 (br t, $J = 5,1$ Hz, 4H), 3,59 (br t, $J = 5,1$ Hz, 4H), 1,40 (s, 12H).

6-(1-Hidroxi-1,3-dihidro-benzo[c][1,2]oxaborol-5-iloxi)-2-morfolin-4-il-nicotinonitrilo (D102)

El procedimiento experimental para la síntesis de 6-(1-hidroxi-1,3-dihidro-benzo[c][1,2]oxaborol-5-iloxi)-2-morfolin-4-il-nicotinonitrilo (D102) es el mismo que aquel descrito para la síntesis de (D46). La reacción de 6-[3-formil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenoxi]-2-morfolin-4-il-nicotinonitrilo (6) (1,20 g, 2,76 mmol) con NaBH_4 (417 mg, 11,0 mmol) proporcionó un aceite anaranjado que contenía D102 tras el tratamiento. El aceite se fraccionó por cromatografía en columna empaquetada seca de la siguiente manera: El aceite se diluyó con 30% MeOH/ CH_2Cl_2 (400 ml) seguido de adición de gel de sílice (40 g, malla 230-400) y se concentró hasta sequedad. Esto se cargó en una columna de sílice (120 g, malla 230-400) y se eluyó con 1:1:100 ácido acético:MeOH: CH_2Cl_2 . Las fracciones que contenían D102 se recogieron y concentraron para dar un aceite de color amarillo ligero. El aceite se liofilizó primero diluyendo con acetonitrilo (40 ml) seguido de adición de agua desionizada (400 ml), la suspensión blanca resultante se congeló en un baño de acetona y hielo seco, y se dispuso durante la noche en un liofilizador. Se obtuvo un sólido blanco de D102 (740 mg, 94% pureza por HPLC). Para aumentar la pureza de D102, se volvió a someter a cromatografía en columna y se liofilizó siguiendo las mismas condiciones que antes para dar D102 en la forma de un sólido blanco (405 mg, 98% pureza por HPLC, 44% de rendimiento aislado). La TLC eluida con 1:2:100 ácido acético:MeOH: CH_2Cl_2 y revelada con luz UV proporcionó $R_f = 0,5$; RMN de ^1H 400 MHz (d_6 -DMSO) δ 9,23 (s, 1H), 8,06 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,77 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,25 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 7,16 (dd, $J = 8,2$, 1,9 Hz, 1H), 6,46 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 4,98 (s, 2H), 3,61 (br t, $J = 4,5$ Hz, 4H), 3,49 (br t, $J = 4,5$ Hz, 4H); Espectro de masas $[\text{M}+\text{H}]^+ = 338$; Pureza HPLC 96,50 % (Maxplot), 98,28 % (220 nm) y 97,23 % (254 nm).

19di 2-(1-Hidroxi-1,3-dihidro-benzo[c][1,2]oxaborol-5-iloxi)-6-(2-hidroxi-etilamino)-nicotinonitrilo (D106)



4-Bromo-3-[1,3]dioxolan-2-il-fenol (2)

5 A una disolución de 2-bromo-5-hidroxi-benzaldehído (**1**) (10 g, 49,8 mmol) en tolueno (200 ml) se le añadieron etilenglicol (9,25 g, 149,3 mmol) y una cantidad catalítica de p-TsOH (200 mg). Después de conectar una trampa Dean-Stark, la reacción se calentó en una partida de aceite a 136 °C durante 3 horas. Después de enfriar la disolución a temperatura ambiente, se lavó con NaHCO₃ saturado (200 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío para dar 11,6 g (95% de rendimiento) del compuesto del título. RMN de ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 7,40 (d, *J*=8,6 Hz, 1 H), 7,09 (d, *J*=3,1 Hz, 1 H), 6,72 (dd, *J*=8,6, 3,1 Hz, 1 H), 6,04 (s, 1 H), 4,18-4,04 (m, 4 H).

10 6-(4-Bromo-3-[1,3]dioxolan-2-il-fenoxi)-2-cloro-nicotinonitrilo + 2-(4-bromo-3-[1,3]dioxolan-2-il-fenoxi)-6-cloro-nicotinonitrilo (4+5)

15 A una disolución de 2,6-dicloro-nicotinonitrilo (**3**) (7,06 g, 40,8 mmol) en acetonitrilo (anhidro, 300 ml) se le añadieron 4-bromo-3-[1,3]dioxolan-2-il-fenol (**2**) (10 g, 40,8 mmol) y K₂CO₃ (5,63 g, 40,8 mmol). Se calentó la reacción a 65° durante 3 horas. La disolución se filtró y se concentró al vacío para proporcionar 15,6 g de la mezcla de producto.

RMN de ^1H (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ ppm 7,94 (d, $J=9,0$ Hz, 2 H), 7,62 (d, $J=8,6$ Hz, 2 H), 7,46 (d, $J=3,1$ Hz, 1 H), 7,41 (d, $J=3,1$ Hz, 1 H), 7,18 - 7,08 (m, 2 H), 7,05 (dd, $J=8,8$, 2,9 Hz, 1 H), 6,93 (d, $J=8,2$ Hz, 1 H), 6,11 (s, 1 H), 6,09 (s, 1H), 4,19 - 3,99 (m, 8 H).

2-(4-Bromo-3-[1,3]dioxolan-2-il-fenoxi)-6-(2-hidroxi-etilamino)-nicotinonitrilo (6)

- 5 A una disolución de 6-(4-bromo-3-[1,3]dioxolan-2-il-fenoxi)-2-cloro-nicotinonitrilo y 2-(4-bromo-3-[1,3]dioxolan-2-il-fenoxi)-6-cloro-nicotinonitrilo, (4+5, 2,5 g, 6,6 mmol) en acetonitrilo (anhidro, 50 ml) se le añadió 2-amino-etanol (2) (3,96 g, 66 mmol). Se calentó la reacción a 80° durante 2 horas. Después de enfriar la reacción hasta temperatura ambiente, se eliminaron todos los componentes volátiles al vacío. La purificación se obtuvo por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 25%-100% EtOAc/Hexano, para dar 1,1 g del compuesto del título con 41% de rendimiento.

10 RMN de ^1H (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ ppm 7,57 (d, $J=8,6$ Hz, 2 H), 7,45 (d, $J=2,7$ Hz, 1 H), 7,06 (dd, $J=8,8$, 2,9 Hz, 1 H), 6,09 (d, $J=8,6$ Hz, 1 H), 6,08 (s, 1 H), 5,34 (br. s., 1 H), 4,04 - 4,18 (m, 4 H), 3,60 (t, $J=5,3$ Hz, 2 H), 3,28 (q, $J=5,4$ Hz, 2 H).

2-(4-Bromo-3-formil-fenoxi)-6-[(2-hidroxi-etil)-metil-amino]-nicotinonitrilo (7)

- 15 A una disolución de 6-(2-(4-bromo-3-[1,3]dioxolan-2-il-fenoxi)-6-(2-hidroxi-etilamino)-nicotinonitrilo, 1,1 g, 2,7 mmol) en THF (200 ml) se le añadió disolución de HCl (1 M, 100 ml). La reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se evaporó el THF al vacío. El sólido blanco que se formó se filtró y se secó al aire para dar 0,94 g (55% de rendimiento durante dos etapas) del compuesto del título.

- 20 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10,19 (s, 1 H), 7,88 (br. s, 1H), 7,85 (d, $J=8,6$ Hz, 1 H), 7,72 (br. s., 1 H), 7,65 (d, $J=2,3$ Hz, 1 H), 7,52 (dd, $J=8,8$, 2,3 Hz, 1 H), 6,34 (d, $J=8,6$ Hz, 1 H), 4,61 (br. s., 1 H), 3,40 (br. s, 2 H), 3,05 (br. s, 2 H)

2-(4-Bromo-3-formil-fenoxi)-6-[2-(tert-butil-dimetil-silanilo)-etilamino]-nicotinonitrilo: (8)

- 25 A una disolución de 2-(4-bromo-3-formil-fenoxi)-6-[(2-hidroxi-etil)-metil-amino]-nicotinonitrilo (7, 0,94 g, 2,59 mmol) en THF (anhidro, 100 ml) se le añadieron cloro-dimetil silano de terc-butilo (0,86 g, 5,7 mmol), Et_3N (0,8 ml, 5,7 mmol) y cantidad cat. de DMAP. La disolución se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La disolución se filtró y concentró al vacío. La purificación se obtuvo por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 5%-50% EtOAc/hexanos para dar 1,1 g (89% de rendimiento) del compuesto del título.

- 30 RMN de ^1H (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ ppm 10,34 (s, 1 H), 7,79 (d, $J=2,7$ Hz, 1 H), 7,66 (d, $J=8,6$ Hz, 1 H), 7,60 (d, $J=8,6$ Hz, 1 H), 7,30 (dd, $J=8,6$, 2,7 Hz, 1 H), 6,14 (d, $J=8,6$ Hz, 1 H), 5,23 (br. s., 1 H), 3,64 (t, $J=4,9$ Hz, 2 H), 3,25 (q, $J=5,4$ Hz, 2 H), 0,86 (s, 9 H), 0,02 (s, 6 H).

6-[2-(terc-Butil-dimetil-silanilo)-etilamino]-2-[3-formil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenoxi]-nicotinonitrilo: (9)

- 35 A una disolución de 2-(4-bromo-3-formil-fenoxi)-6-[2-(tert-butil-dimetil-silanilo)-etilamino]-nicotinonitrilo (8, 1,1 g, 2,3 mmol) en 1,4-dioxano (anhidro, 150 ml) se le añadieron bispinacolatodiboro (0,71 g, 2,77 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (0,17 g, 0,23 mmol) y KOAc (0,68 g, 6,9 mmol). La disolución se agitó a TA con burbujeo de N_2 durante 30 minutos. Luego se calentó la reacción a 100° durante 3 horas. La disolución se filtró y concentró al vacío. La purificación se logró por cromatografía de gel de sílice, eluyendo con un gradiente 5%-25% EtOAc/hexanos para dar la mezcla del compuesto del título (9) y el compuesto desbrominado, 6-[2-(terc-butil-dimetil-silanilo)-etilamino]-2-(3-formil-fenoxi)-nicotinonitrilo (10). El material se usó directamente en la siguiente etapa sin más purificación.

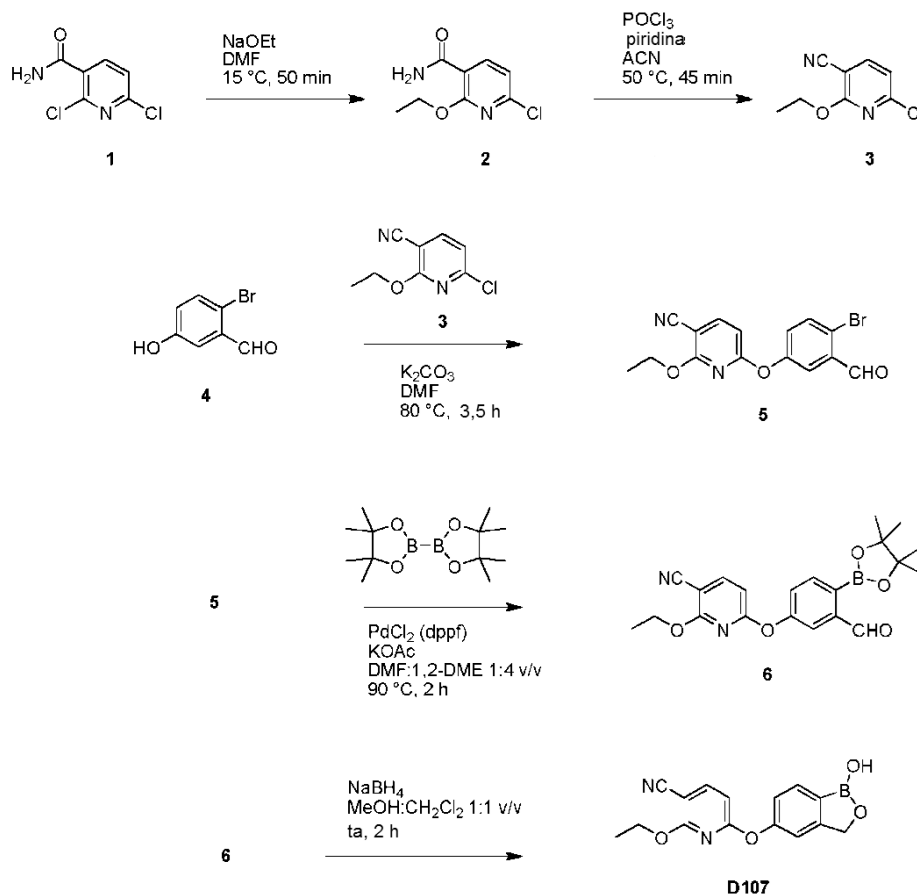
- 40 RMN de ^1H (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ ppm 10,62 (s, 1 H), 10,02 (s, 1 H), 7,94 (d, $J=8,20$ Hz, 1 H), 7,82 (d, $J=1,95$ Hz, 1 H), 7,70 - 7,77 (m, 2 H), 7,53 - 7,64 (m, 4 H), 7,37 - 7,50 (m, 3 H), 6,12 - 6,19 (m, 2 H), 5,27 - 5,37 (m, 2 H), 3,55 - 3,69 (m, 4 H), 3,23 (m, 4 H), 0,82 - 0,88 (m, 18 H), 0,00 (d, 12 H).

2-(1-Hidroxi-1,3-dihidro-benzo[c][1,2]oxaborol-5-iloxi)-6-(2-hidroxi-etilamino)-nicotinonitrilo: (D106)

- 45 A una disolución clara de una mezcla de 9 y 10 (6-[2-(terc-butil-dimetil-silanilo)-etilamino]-2-[3-formil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2] dioxaborolan-2-il)-fenoxi]-nicotinonitrilo y 6-[2-(terc-butil-dimetil-silanilo)-etilamino]-2-(3-formil-fenoxi)-nicotinonitrilo) en MeOH (anhidro, 200 ml) se le añadió lentamente NaBH_4 (0,26 g, 6,9 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas, antes de la adición de disolución de HCl (1 M, 30 ml). Después, durante la noche, a temperatura ambiente, la disolución se evaporó lentamente al vacío. La purificación se obtuvo por Biotage de fase inversa con un gradiente 5%-100% de MeOH/ H_2O para proporcionar 120 mg (29% de rendimiento) del compuesto del título en la forma de un sólido blanco.

- 50 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9,23 (s, 1 H), 7,86-7,80 (m, 1 H), 7,75 (d, $J=8,2$ Hz, 1 H), 7,70 (br. s., 1 H), 7,22 (s, 1 H), 7,14 (dd, $J=8,0$, 2,1 Hz, 1 H), 6,31 (d, $J=8,6$ Hz, 1 H), 4,98 (s, 2 H), 4,64 (br. s, 1 H), 3,43 (br. s, 2 H), 3,07 (br. s, 2 H); ES MS: m/z 312 ($\text{M}+\text{H}^+$); HPLC: 97,41% (220 nm), 97,24 (MaxPlot).

19dj 2-Etoxi-6-(1-hidroxi-1,3-dihidro-benzo[c][1,2]oxaborol-5-iloxi)-nicotinonitrilo (D107)



6-Cloro-2-etoxi-nicotinamida (2)

5 Hace referencia a la síntesis de D46 para la preparación de 2,6-dicloro-nicotinamida (1). Se añadió lentamente disolución de etóxido sódico recién preparada (12,1 ml de 2,17 M, 26,2 mmol) en 10 min a una disolución de 1 (5,01 g, 26,2 mmol) en dimetilformamida (30 ml) a 15 °C [Nota: se usó un baño de agua para mantener la temperatura de la reacción alrededor de 14-16 °C; se preparó etóxido sódico a partir de la reacción de Na sólido (1,50 g, 65,2 mmol) con EtOH anhidro (30,0 ml)]. Tras completar la adición de etóxido de sodio, la reacción se agitó durante 40 min a 14-16 °C. [Nota: Se concentró una alícuota (0,3 ml) de la reacción. RMN de ^1H de la alícuota registrada en d_6 -DMSO demostró ~98% de conversión a 2 deseado]. La reacción se vertió en agua (500 ml) y se extrajo con EtOAc (3 × 400 ml). Todos los orgánicos se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron para dar el compuesto del título en la forma de un sólido gris claro (5,20 g, 95% pureza según lo establecido por RMN de ^1H). El compuesto del título se transfirió a la etapa siguiente sin purificación adicional. RMN de ^1H 400 MHz (d_6 -DMSO) δ 8,16 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,76 (br s, 1H), 7,57 (br s, 1H), 7,17 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 4,41 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 1,35 (t, J = 7,0 Hz, 3H).

6-Cloro-2-etoxi-nicotinonitrilo (3)

20 El procedimiento experimental para la síntesis de 6-cloro-2-etoxi-nicotinonitrilo (3) es el mismo que aquel descrito para la síntesis de D46. La reacción de 6-cloro-2-morfolin-4-il-nicotinamida (2) (5,20 g, 25,9) con oxiclورو de fósforo (7,2 ml, 78 mmol) y piridina (12,6 ml, 156 mmol) en acetonitrilo (120 ml) proporcionó un aceite negro bruto tras el tratamiento. El aceite negro se fraccionó por cromatografía en columna empaquetada seca de la siguiente manera: El aceite se diluyó con CH_2Cl_2 (300 ml) seguido de adición de gel de sílice (40 g, malla 230-400) y se concentró hasta sequedad. Esto se cargó en una columna de gel de sílice (120 g, malla 230-400) y se eluyó con un gradiente de 5% EtOAc/hexanos. Las fracciones puras se combinaron y concentraron para dar el compuesto del título en la forma de un sólido blanco (4,20 g, 87% de rendimiento aislado). La TLC se eluyó con 25% EtOAc/hexanos y se reveló con luz UV para dar R_f = 0,8; RMN de ^1H 400 MHz (CDCl_3) δ 7,80 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,51 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 1,45 (t, J = 7,0 Hz, 3H).

6-(4'-Bromo-3'-formil-fenoxi)-2-etoxi-nicotinonitrilo (5)

El procedimiento experimental para la síntesis de 6-(4'-bromo-3'-formil-fenoxi)-2-etoxi-nicotinonitrilo (5) es el mismo

que aquel descrito en la síntesis del Ejemplo de referencia D46, excepto que la reacción se calentó a 80 °C durante 3,5 h. La reacción de 6-cloro-2-etoxi-nicotinonitrilo (3) (3,52 g, 19,3 mmol), 2-bromo-5-hidroxi-benzaldehído (4) (2,58 g, 12,9 mmol) y K₂CO₃ (3,55 g, 25,7 mmol) en DMF (40 ml) proporcionó el aceite bruto tras el tratamiento. El aceite se fraccionó por cromatografía en columna empaquetada seca de la siguiente manera: El aceite se diluyó con CH₂Cl₂ (500 ml) seguido de adición de gel de sílice (80 g, malla 230-400) y se concentró hasta sequedad. Esto se cargó en una columna de gel de sílice (120 g, malla 230-400) y se eluyó con un gradiente 10-30% EtOAc/hexanos. Las fracciones puras se combinaron y concentraron para dar el compuesto del título en la forma de un sólido blanco (3,71 g, 61% de rendimiento aislado). La TLC se eluyó dos veces con 25% EtOAc/hexanos y se reveló con luz UV para dar R_f = 0,5; RMN de ¹H 400 MHz (CDCl₃) δ 10,35 (s, 1H), 7,87 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,29 (dd, J = 8,6, 3,1 Hz), 6,57 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,17 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 1,29 (t, J = 7,0 Hz, 3H).

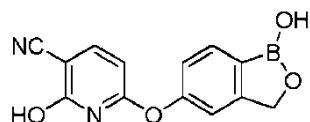
2-Etoxi-6-[3-formil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenoxi]-nicotinonitrilo (6)

El procedimiento experimental para la síntesis de 2-etoxi-6-[3-formil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenoxi]-nicotinonitrilo (6) es el mismo que aquel descrito para la síntesis de D46. La reacción de 6 (3,62 g, 10,5 mmol), bis(pinacolato)diboro (7,97 g, 31,4 mmol) y acetato de potasio (3,08 g, 31,4 mmol) en una mezcla de disolvente de dimetil formamida (20 ml) y 1,2-dimetoxietano (80 ml) proporcionó un aceite pardo tras el tratamiento. El aceite se fraccionó por cromatografía en columna empaquetada seca de la siguiente manera: El aceite se diluyó con CH₂Cl₂ (400 ml) seguido de adición de gel de sílice (80 g, malla 230-400) y se concentró hasta sequedad. Esto se cargó en una columna de gel de sílice (80 g, malla 230-400) y se eluyó con un gradiente 10-20% EtOAc/hexanos. Las fracciones puras se combinaron y concentraron para dar el compuesto del título en la forma de un sólido blanco (2,71 g, 74% de rendimiento aislado). La TLC se eluyó con 25% EtOAc/hexanos y se reveló con luz UV para dar R_f = 0,4; RMN de ¹H 400 MHz (CDCl₃) δ 10,64 (s, 1H), 7,97 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,38 (dd, J = 8,2, 2,3 Hz, 1H), 6,54 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,17 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 1,41 (s, 12H), 1,28 (t, J = 7,0 Hz, 3H).

2-Etoxi-6-(1-hidroxi-1,3-dihidro-benzo[c][1,2]oxaborol-5-iloxi)-nicotinonitrilo (D107)

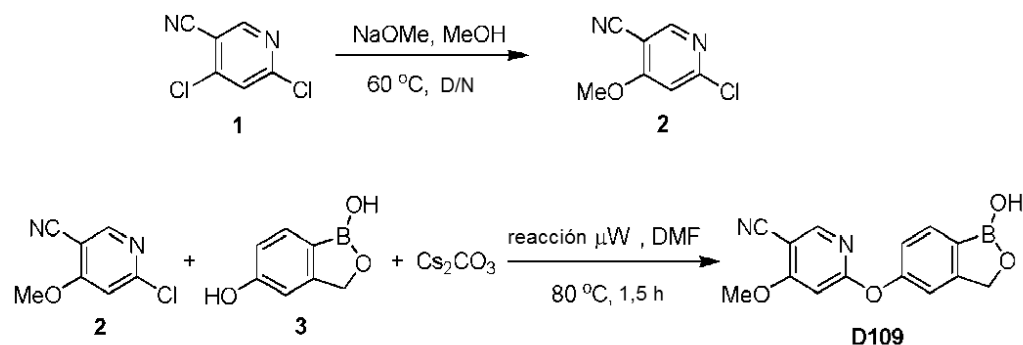
El procedimiento experimental para la síntesis de 6-(1-hidroxi-1,3-dihidro-benzo[c][1,2]oxaborol-5-iloxi)-2-morfolin-4-il-nicotinonitrilo (D107) es el mismo que aquel descrito para la síntesis de (D46). La reacción de 2-etoxi-6-[3-formil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenoxi]-nicotinonitrilo (6) (2,71 g, 7,81 mmol) con NaBH₄ (886 mg, 23,4 mmol) proporcionó un aceite anaranjado que contenía D107 tras el tratamiento. El aceite se fraccionó por cromatografía en columna empaquetada seca de la siguiente manera: El aceite se diluyó con 30% MeOH/CH₂Cl₂ (400 ml) seguido de adición de gel de sílice (80 g, malla 230-400) y se concentró hasta sequedad. Esto se cargó en una columna de sílice (160 g, malla 230-400) y se eluyó con 1:1:100 ácido acético:MeOH:CH₂Cl₂. Las fracciones que contenían D107 se recogieron y concentraron para dar un aceite de color amarillo ligero. El aceite se liofilizó primero diluyendo con metanol (30 ml) seguido de adición de agua desionizada (400 ml), la suspensión blanca resultante se congeló en un baño de acetona y hielo seco y se dispuso durante la noche en un liofilizador. Se obtuvo un sólido blanco de D107 (1,82 g, con 30% mol de pinacoldiol presente según se estableció por RMN de H). Para aumentar la pureza de D107, se volvió a someter a cromatografía en columna y se liofilizó siguiendo las mismas condiciones que antes para dar D107 en la forma de un sólido blanco (402 mg, 17% de rendimiento). RMN de ¹H 400 MHz (d₆-DMSO) δ 9,25 (s, 1H), 8,24 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,20 (dd, J = 7,8, 2,0 Hz, 1H), 6,69 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,99 (s, 2H), 4,17 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 1,21 (t, J = 7,0 Hz, 3H); Espectro de masas [M+H]⁺ = 297, Pureza de HPLC 97,18% (Maxplot), 97,65% (220 nm).

19dk 2-hidroxi-6-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenczo[c][1,2]oxaborol-5-iloxi)nicotinonitrilo (D108)



A una disolución de 48% HBr (2 ml) y ácido acético (4 ml) se le añadió 6-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenczo[c][1,2]oxaborol-5-iloxi)-2-metoxinicotinonitrilo (D46) (0,300 mg, 1,06 mmol). Se agitó la reacción a 50° durante 24 horas. Se añadió agua y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y luego se filtró. El disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó en columna de gel de sílice (7:3 a 9:1 acetato de etilo/hexano). El material se purificó adicionalmente por HPLC de fase inversa para dar 2-hidroxi-6-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenczo[c][1,2]oxaborol-5-iloxi)nicotinonitrilo (0,027 g, 10% de rendimiento). ES(-)MS m/z = 267 (M-H)⁻; RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 4,97 (s, 2 H), 6,4 (br s, 1 H), 7,15 (d, J = 7,9 Hz, 1 H), 7,25 (s, 1 H), 7,77 (d, J = 7,9 Hz, 1 H), 8,09 (d, J = 7,9 Hz, 1 H), 9,24 (s, 1 H), 12,7 (br s, 1 H).

19dl 6(1-Hidrox-1,3-dihidro-benzo[c][1,2]oxaborol-5-iloxi)-4-metoxi-nicotinonitrilo (D109)



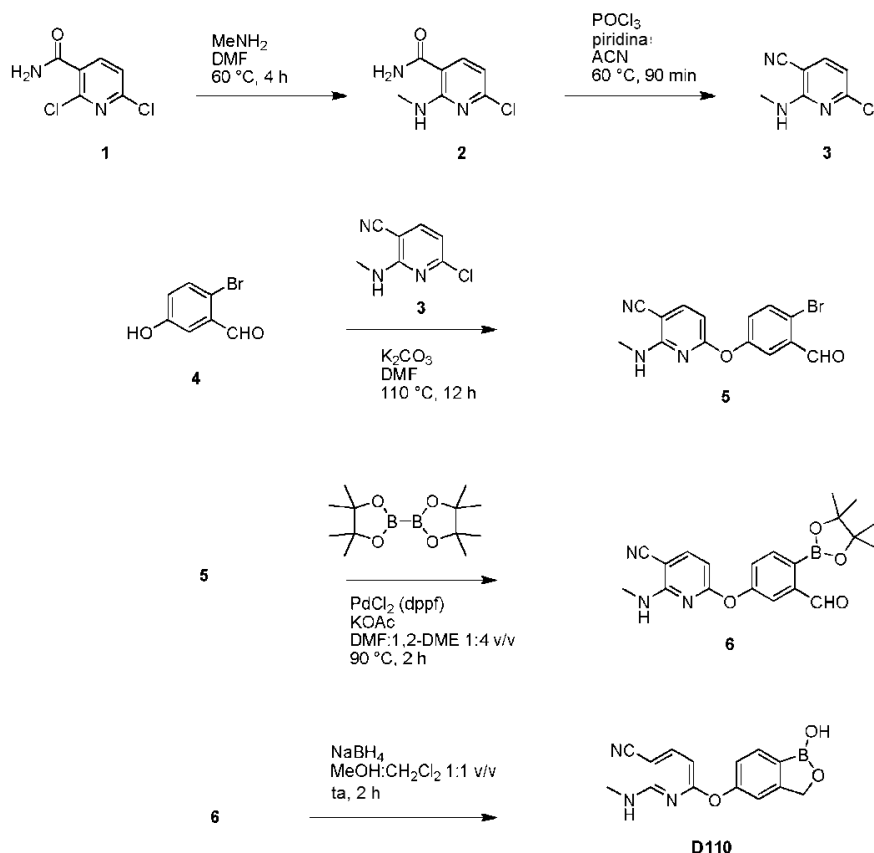
6-Cloro-4-metoxi-nicotinonitrilo (2)

5 A una disolución de 4,6-dicloro-nicotinonitrilo (1) (200 mg, 1,06 mmol) en metanol (anhidro, 10 ml) se le añadió disolución de metóxido de sodio (0,5 M / MeOH, 2,12 ml, 1,06 mmol). Se calentó la reacción a 60°C durante la noche. Después de enfriar la disolución de reacción hasta temperatura ambiente, se añadió HCl (1M, 8 ml). Los componentes volátiles se evaporaron al vacío. La purificación se obtuvo por Biotage (fase móvil gradiente de 10%-50% EtOAc/hexanos) para dar 150 mg (77% de rendimiento) del compuesto del título. RMN de ^1H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 8,48 (s, 1 H), 6,98 (s, 1 H), 4,03 (s, 3 H)

10 6-(1-Hidrox-1,3-dihidro-benzo[c][1,2]oxaborol-5-iloxi)-4-metoxi-nicotinonitrilo (D109)

15 A una disolución clara de 6-cloro-4-metoxi-nicotinonitrilo (2) (200 mg, 1,2 mmol) en DMF (anhidra, 15 ml) se le añadieron 3H-benzo[c][1,2]oxaborol-1,5-diol (3) (90 mg, 0,6 mmol) y Cs2CO3 (390 mg, 1,2 mmol). La reacción se calentó a 80° durante 1,5 horas en microondas. Se añadió HCl (1 M) hasta pH 2. Todos los componentes volátiles se eliminaron al vacío. La purificación se obtuvo por Biotage de fase inversa con un gradiente 5%-100% de MeOH/H₂O para proporcionar 100 mg (30% de rendimiento) del compuesto del título. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9,32 (s, 1 H), 8,40 (s, 1 H), 7,75 (d, J=7,8 Hz, 1 H), 7,19 (s, 1 H), 7,12 - 7,08 (m, 1 H), 6,93 (s, 1 H), 4,96 (s, 2 H), 3,99 (s, 3 H); ES-MS m/z = 283 (M + H)⁺; HPLC: 95,75% (220 nm), 95,81% (MaxPlot).

19dm 6-(1-Hidroxi-1,3-dihidro-benzo[c][1,2]oxaborol-5-iloxi)-2-metilamino-nicotinonitrilo (D110)



6-Cloro-2-metilamino-nicotinamida (2)

- 5 Hace referencia a la síntesis de D46 para la preparación de 2,6-dicloro-nicotinamida (1). Un recipiente de reacción sellado que contenía 2,6-dicloro-nicotinamida (1) (6,23 g, 32,6 mmol) y metilamina (98 ml de 2M en THF, 196 mmol) en dimetilformamida anhidra (60 ml) se calentó hasta 60 °C por 4 h. La reacción después se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con agua (800 ml) y se extrajo con acetato de etilo (4×600 ml). Todos los compuestos orgánicos se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y concentraron para dar un aceite anaranjado ligero (7,10 g). El aceite se diluyó con CH₂Cl₂ (300 ml) seguido de adición de gel de sílice (50 g, malla 230-400) y se concentró hasta sequedad. Esto se cargó en una columna de gel de sílice (200 g, malla 230-400) y se eluyó con un gradiente 30-50% EtOAc/hexanos. Las fracciones puras se combinaron y concentraron para dar el compuesto del título en la forma de un sólido blanco (4,73 g, 78% de rendimiento aislado). La TLC se eluyó con 50% EtOAc/hexanos y se reveló con luz UV para dar R_f = 0,5; RMN de ¹H 400 MHz (CDCl₃) δ 7,47 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 1,48 (s, 3H).

15 6-Cloro-2-metilamino-nicotinonitrilo (3)

- 20 El procedimiento experimental para la síntesis de 6-cloro-2-metilamino-nicotinonitrilo (3) es el mismo que aquel descrito para la síntesis de D46. La reacción de 6-cloro-2-metilamino-nicotinamida (2) (4,70 g, 25,54 mmol) con oxicloruro de fósforo (7,0 ml, 76,6 mmol) y piridina (12,3 ml, 152 mmol) en acetonitrilo (60 ml) a 60 °C durante 90 min proporcionó un aceite negro bruto. El aceite negro se fraccionó por cromatografía en columna empaquetada seca de la siguiente manera: El aceite se diluyó con CH₂Cl₂ (300 ml) seguido de adición de gel de sílice (50 g, malla 230-400) y se concentró hasta sequedad. Esto se cargó en una columna de gel de sílice (100 g, malla 230-400) y se eluyó con un gradiente de 20% EtOAc/hexanos. Las fracciones puras se combinaron y concentraron para dar el compuesto del título en la forma de un sólido blanco (2,91 g, 69% de rendimiento aislado). La TLC se eluyó con 10% EtOAc/hexanos y se representó con luz UV para dar R_f = 0,4; RMN de ¹H 400 MHz (d₆-DMSO) δ 7,91 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,52 (br q, J = 4,7 Hz, 1H), 6,67 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 2,80 (d, J = 4,7 Hz, 3H).

6-(4'-Bromo-3'-formil-fenoxi)-2-metilamino-nicotinonitrilo (5)

El procedimiento experimental para la síntesis de 6-(4'-bromo-3'-formil-fenoxi)-2-metilamino-nicotinonitrilo (5) es el mismo que aquel descrito en la síntesis de (D46) excepto que la reacción se calentó a 110 °C durante 12 h. La reacción de 6-Cloro-2-metilamino-nicotinonitrilo (3) (1,90 g, 11,3 mmol), 2-Bromo-5-hidroxi-benzaldehído (4) (1,52 g,

7,56 mmol) y K_2CO_3 (2,09 g, 15,1 mmol) en DMF (45 ml) proporcionó el aceite bruto tras el tratamiento. El aceite se fraccionó por cromatografía en columna empaquetada seca de la siguiente manera: El aceite se diluyó con CH_2Cl_2 (400 ml) seguido de adición de gel de sílice (50 g, malla 230-400) y se concentró hasta sequedad. Esto se cargó en una columna de gel de sílice (200 g, malla 230-400) y se eluyó con un gradiente 10-30% EtOAc/hexanos. Las fracciones puras se combinaron y concentraron para dar el compuesto del título en la forma de un sólido blanco (1,42 g, 57% de rendimiento aislado). La TLC se eluyó con 10% EtOAc/hexanos y se representó con luz UV para dar $R_f = 0,2$; RMN de 1H 400 MHz ($CDCl_3$) δ 10,35 (s, 1H), 7,80 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,30 (dd, J = 8,6, 3,1 Hz, 1H), 6,20 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,20 (br s, 1H), 2,80 (d, J = 4,7 Hz, 1H).

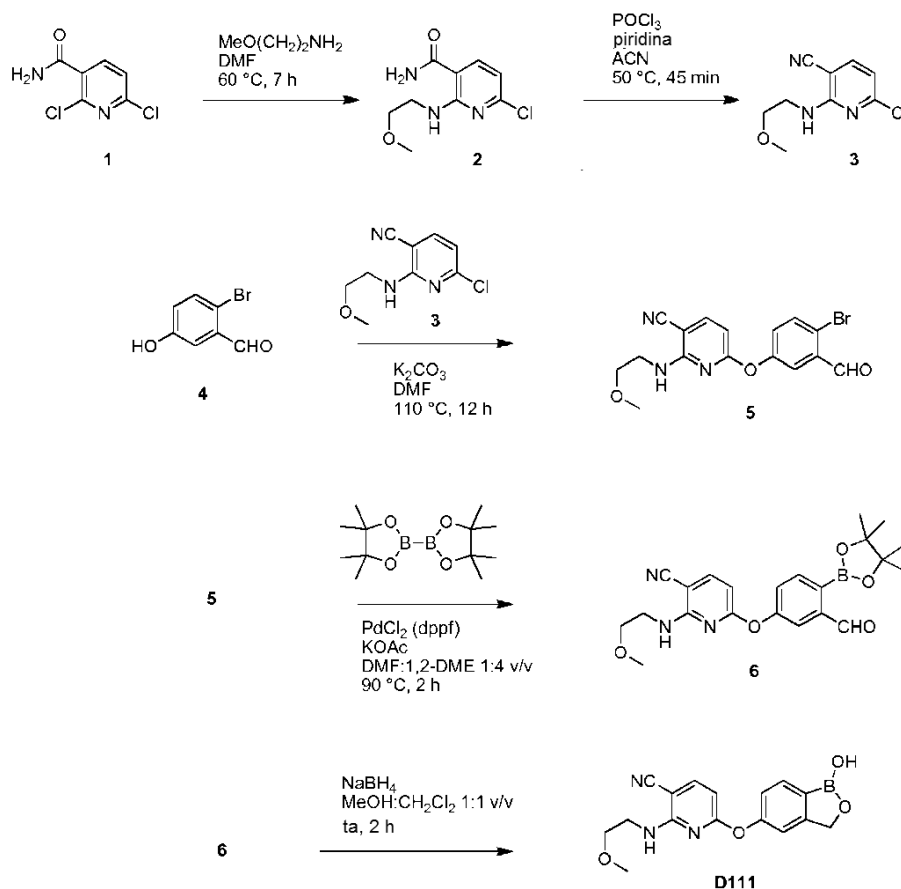
6-[3-Formil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenoxi]-2-metilamino-nicotinonitrilo (6)

El procedimiento experimental para la síntesis de 6-[3-formil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenoxi]-2-metilamino-nicotinonitrilo (6) es el mismo que aquel descrito en la síntesis de D46. La reacción de 6 (1,40 g, 4,21 mmol), bis(pinacolato)diboro (3,21 g, 12,6 mmol) y acetato de potasio (1,24 g, 12,6 mmol) en una mezcla de disolvente de dimetilformamida (15 ml) y 1,2-dimetoxietano (45 ml) proporcionó un aceite negro tras el tratamiento. El aceite negro se fraccionó por cromatografía en columna empaquetada seca de la siguiente manera: El aceite se diluyó con CH_2Cl_2 (400 ml) seguido de adición de gel de sílice (50 g, malla 230-400) y se concentró hasta sequedad. Esto se cargó en una columna de gel de sílice (100 g, malla 230-400) y se eluyó con un gradiente 10-40% EtOAc/hexanos. Las fracciones puras se combinaron y concentraron para dar el compuesto del título en la forma de un sólido de color gris claro (510 mg, 33% de rendimiento aislado). La TLC con dos eluciones de 25% EtOAc/hexanos se representó con luz UV para dar $R_f = 0,3$; RMN de 1H 400 MHz (d_6 -DMSO) δ 10,40 (s, 1H), 7,94 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,54 (dd, J = 8,2, 2,3 Hz, 1H), 7,32 (br q, J = 4,3 Hz, 1H), 6,26 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 2,58 (d, J = 4,3 Hz, 3H), 1,35 (s, 12H).

6-(1-Hidroxi-1,3-dihidro-benzo[c][1,2]oxaborol-5-iloxi)-2-metilamino-nicotinonitrilo (D110)

El procedimiento experimental para la síntesis de 6-(1-hidroxi-1,3-dihidro-benzo[c][1,2]oxaborol-5-iloxi)-2-metilamino-nicotinonitrilo (D1107) es el mismo que aquel descrito para la síntesis de (D46). La reacción de 6-[3-formil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenoxi]-2-metilamino-nicotinonitrilo (6) (490 mg, 1,35 mmol) con $NaBH_4$ (102 mg, 2,69 mmol) proporcionó un aceite anaranjado que contenía D110 tras el tratamiento. El aceite se fraccionó por cromatografía en columna empaquetada seca de la siguiente manera: El aceite se diluyó con CH_2Cl_2 (300 ml) seguido de adición de gel de sílice (30 g, malla 230-400) y se concentró hasta sequedad. Esto se cargó en una columna de sílice (150 g, malla 230-400) y se eluyó con 0,5:0,5:100 ácido acético:MeOH: CH_2Cl_2 . Las fracciones que contenían D110 se recogieron y concentraron para dar un aceite de color amarillo ligero. El aceite se liofilizó primero diluyendo con metanol (50 ml) seguido de adición de agua desionizada (300 ml), la suspensión blanca resultante se congeló en un baño de acetona y hielo seco, y se dispuso durante la noche en un liofilizador. Se obtuvo un sólido blanco de D110 (243 mg, 64% rendimiento aislado). RMN de 1H 400 MHz (d_6 -DMSO) δ 9,20 (s, 1H), 7,88 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,25 (br s, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,15 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,13 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,98 (s, 2H), 2,61 (d, J = 4,3 Hz, 3H); Espectro de masas $[M+H]^+$ = 282; Pureza de HPLC 94,93% (Maxplot), 93,43% (220 nm).

19dn 6-(1-Hidroxi-1,3-dihidro-benzo[c][1,2]oxaborol-5-iloxi)-2-(2-metoxi-etilamino)-nicotinonitrilo (D111)



6-Cloro-2-(2-metoxi-etilamino)-nicotinamida (2)

5 Hace referencia a la síntesis de D46 para la preparación de 2,6-dicloro-nicotinamida (1). Un recipiente de reacción sellado que contenía 2,6-dicloro-nicotinamida (1) (8,66 g, 45,3 mmol) y 2-metoxi-etilamina (15,6 ml, 181 mmol) en dimetilformamida anhidra (40 ml) se calentó hasta 60°C durante 7 h. La reacción después se enfrió hasta temperatura ambiente. Se eliminó la dimetilformamida en forma azeotrópica por adición y evaporación de tolueno (6×700 ml) por evaporación rotatoria con un baño de agua a 70°C . Se obtuvo un aceite anaranjado (12,2 g). El aceite se fraccionó por cromatografía en columna empacitada seca de la siguiente manera: el aceite se diluyó con CH_2Cl_2 (400 ml) seguido de adición de gel de sílice (100 g, malla 230-400) y se concentró hasta sequedad. Esto se cargó en una columna de gel de sílice (200 g, malla 230-400) y se eluyó con un gradiente de 50% EtOAc/hexanos. Las fracciones puras se combinaron y concentraron para dar el compuesto del título en la forma de un sólido blanco (5,37 g, 64% de rendimiento aislado). RMN de ^1H 400 MHz (d_6 -DMSO) δ 7,79 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,30 (s, 1H), 6,76 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 6,52 (s, 1H), 4,04 (br t, $J = 4,7$ Hz, 1H), 3,80 (td, $J = 5,5, 4,7$ Hz, 2H), 3,63 (t, $J = 5,5$ Hz, 2H), 2,94 (s, 3H).

6-Cloro-2-(2-metoxi-etilamino)-nicotinonitrilo (3)

20 El procedimiento experimental para la síntesis de 6-cloro-2-(2-metoxi-etilamino)-nicotinonitrilo (3) es el mismo que aquel descrito en la síntesis de (D46). La reacción de 6-cloro-2-(2-metoxi-etilamino)-nicotinamida (2) (6,85 g, 36,9 mmol) con oxidocloruro de fósforo (10,1 ml, 111 mmol) y piridina (17,9 ml, 221 mmol) en acetonitrilo (90 ml) proporcionó un aceite negro que contenía el compuesto del título (6,97 g, 98% de conversión) tras el tratamiento. El compuesto del título se transfirió a la etapa siguiente sin purificación adicional. RMN de ^1H 400 MHz (d_6 -DMSO) δ 7,94 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,50 (br s, 1H), 6,71 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 3,54-3,43 (m, 4H), 3,26 (s, 3H).

6-(4'-Bromo-3'-formil-fenoxi)-2-(2-metoxi-etilamino)-nicotinonitrilo (5)

25 El procedimiento experimental para la síntesis de 6-(4'-bromo-3'-formil-fenoxi)-2-(2-metoxi-etilamino)-nicotinonitrilo (5) es el mismo que aquel descrito en la síntesis de D46 excepto que la reacción se calentó a 110°C durante 12 h. La reacción de 6-cloro-2-(2-metoxi-etilamino)-nicotinonitrilo (3) (5,13 g, 24,2 mmol), 2-bromo-5-hidroxi-benzaldehído (4) (3,25 g, 16,2 mmol) y K_2CO_3 (4,47 g, 32,3 mmol) en DMF (45 ml) proporcionó aceite bruto de 5 tras el

tratamiento. El aceite se fraccionó por cromatografía en columna empaquetada seca de la siguiente manera: el aceite se diluyó con 10% MeOH/CH₂Cl₂ (300 ml) seguido de adición de gel de sílice (70 g, malla 230-400) y se concentró hasta sequedad. Esto se cargó en una columna de gel de sílice (140 g, malla 230-400) y se eluyó con un gradiente 10-40% EtOAc/hexanos. Las fracciones puras se combinaron y concentraron para dar el compuesto del título en la forma de un sólido blanco (4,71 g, 52% de rendimiento aislado). La TLC eluida con 25 % EtOAc/hexanos y revelada con luz UV proporcionó R_f = 0,3; ¹H NMR 400 MHz (CDCl₃) δ 10,29 (s, 1H), 7,70 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,23 (dd, J = 8,6, 3,0 Hz, 1H), 6,17 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,57 (br s, 1H), 3,37-3,27 (4H), 3,26 (s, 3H).

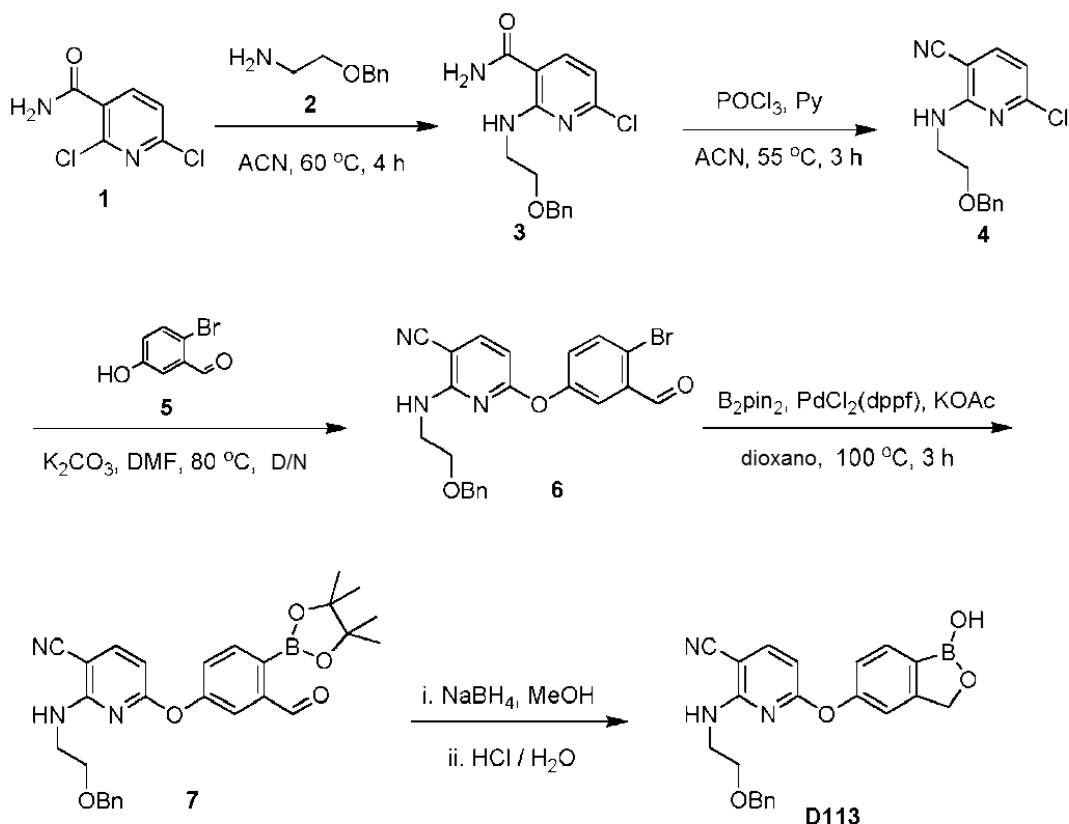
6-[3-Formil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenoxi]-2-(2-metoxi-etilamino)-nicotinonitrilo (6)

El procedimiento experimental para la síntesis de 6-[3-formil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenoxi]-2-(2-metoxi-etilamino)-nicotinonitrilo (6) es el mismo que aquel descrito en la síntesis de (D46). La reacción de 5 (4,70 g, 12,5 mmol), bis(pinacolato)diboro (6,35 g, 25,0 mmol) y acetato de potasio (2,45 g, 25,0 mmol) en 1,2-dimetoxietano (120 ml) proporcionó un aceite pardo. El aceite pardo se fraccionó por cromatografía en columna empaquetada seca de la siguiente manera: El aceite se diluyó con CH₂Cl₂ (400 ml) seguido de adición de gel de sílice (70 g, malla 230-400) y se concentró hasta sequedad. Esto se cargó en una columna de gel de sílice (140 g, malla 230-400) y se eluyó con un gradiente 10-20% EtOAc/hexanos. Las fracciones puras se combinaron y concentraron para dar el compuesto del título en la forma de un sólido amarillo ligero (4,24 g, 80% de rendimiento aislado). RMN de ¹H 400 MHz (d₆-DMSO) δ 10,38 (s, 1H), 7,93 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,50 (dd, J = 8,2, 2,3 Hz, 1H), 7,29 (br s, 1H), 6,29 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 3,32 (s, 3H), 3,17-3,13 (4H), 1,33 (s, 12H).

6-(1-Hidroxi-1,3-dihidro-benzo[c][1,2]oxaborol-5-iloxi)-2-(2-metoxi-etilamino)-nicotinonitrilo (D111)

El procedimiento experimental para la síntesis de 6-(1-hidroxi-1,3-dihidro-benzo[c][1,2]oxaborol-5-iloxi)-2-(2-metoxi-etilamino)-nicotinonitrilo (D111) es el mismo que aquel descrito en la síntesis de (D46). La reacción de 6-[3-formil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenoxi]-2-(2-metoxi-etilamino)-nicotinonitrilo (6) (4,20 g, 9,92 mmol) con NaBH₄ (750 mg, 19,8 mmol) proporcionó un aceite anaranjado que contenía D111 tras el tratamiento. El aceite se fraccionó por cromatografía en columna empaquetada seca de la siguiente manera: el aceite se diluyó con 10% MeOH/CH₂Cl₂ (400 ml) seguido de adición de gel de sílice (70 g, malla 230-400) y se concentró hasta sequedad. Esto se cargó en una columna de sílice (210 g, malla 230-400) y se eluyó con 1:1:100 ácido acético:MeOH:CH₂Cl₂. Las fracciones que contenían D111 se recogieron y concentraron para dar un aceite de color amarillo ligero. El aceite se liofilizó primero diluyendo con acetonitrilo (40 ml) seguido de adición de agua desionizada (400 ml), la suspensión blanca resultante se congeló en un baño de acetona y hielo seco, y se dispuso durante la noche en un liofilizador. Se obtuvo un sólido blanco de D111 (1,70 g, con 30% mol de pinacoldiol según lo determinado por RMN de ¹H). Para aumentar la pureza de D111, se volvió a someter a cromatografía en columna y se liofilizó siguiendo las mismas condiciones que antes para dar D111 en la forma de un sólido blanco (972 mg, 30% de rendimiento). RMN de ¹H 400 MHz (d₆-DMSO) δ 9,21 (s, 1H), 7,90 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,25 (br t, J = 4,7 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,14 (dd, J = 7,8, 1,5 Hz, 1H), 6,22 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 4,97 (s, 2H), 3,33 (s, 3H), 3,25-3,15 (m, 4H); Espectro de masas [M+H]⁺ = 324; Pureza HPLC 97,36 % (Maxplot), 97,21 % (220 nm) y 96,44 % (254 nm).

19dp 2-(2-Benciloxi-etilamino)-6-(1-hidroxi-1,3-dihidro-benzo[c][1,2]oxaborol-5-iloxi)-nicotinonitrilo (D113)



2-(2-Benciloxi-etilamino)-6-cloro-nicotinamida (3)

5 A una disolución de 2,6-dicloro-nicotinamida (1) (12,6 g, 66,1 mmol) en acetonitrilo (anhidro, 200 ml) se le añadieron 2-benciloxi-etilamina (2) (10 g, 66,1 mmol) y trietilamina (11 ml, 79,3 mmol). Se calentó la reacción a 60° durante 2 días. La disolución se enfrió hasta temperatura ambiente y la suspensión se filtró. El filtrado se evaporó al vacío. El residuo se purificó mediante Biotage con 25%-100% EtOAc/hexanos para dar 15,8 g (78,3% de rendimiento) del compuesto del título.

10 RMN de ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 8,70 (br. s., 1 H), 7,46 (d, J=8,2 Hz, 1 H), 7,40 - 7,23 (m, 5 H), 6,44 (d, J=8,2 Hz, 1 H), 5,97 (br. s., 2 H), 4,58 (s, 2 H), 3,75-3,66 (m, 4 H).

2-(2-Benciloxi-etilamino)-6-cloro-nicotinonitrilo (4)

15 A una disolución de 2-(2-benciloxi-etilamino)-6-cloro-nicotinamida (3, 15,8 g, 51,7 mmol) en acetonitrilo (anhidro, 200 ml) se le añadieron piridina (33,4 ml, 413 mmol) y POCl₃ (18,9 ml, 207 mmol). Se calentó la reacción a 55° durante 3 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se añadió lentamente disolución de NaOH (10% ac.) hasta pH 9. Se añadió EtOAc (200 ml) y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo luego con EtOAc (2 x 200 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó al vacío. La purificación se obtuvo por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 2%-20% EtOAc/hexanos para dar 10 g (67% de rendimiento) del producto.

20 RMN de ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7,56 (d, J=7,8 Hz, 1 H), 7,41 - 7,27 (m, 5 H), 6,60 (d, J=7,8 Hz, 1 H), 5,68 (br. s., 1 H), 4,57 (s, 2 H), 3,76 - 3,63 (m, 4 H).

2-(2-Benciloxi-etilamino)-6-(4-bromo-3-formil-fenoxi)-nicotinonitrilo (6)

25 A una disolución de 2-(2-benciloxi-etilamino)-6-(4-bromo-3-formil-fenoxi)-nicotinonitrilo (4, 10 g, 34,7 mmol) en DMF (anhidra, 300 ml) se le añadieron 2-bromo-5-hidroxi-benzaldehído (7 g, 34,7 mmol) y K₂CO₃ (9,6 g, 69,4 mmol). Se calentó la reacción a 80° durante 16 horas. Se evaporó la DMF al vacío. La purificación se obtuvo por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 2,5%-20% EtOAc/hexanos para dar 10 g (64% de rendimiento) del compuesto del título.

RMN de ^1H (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ ppm 10,34 (s, 1 H), 7,75 - 7,60 (m, 3 H), 7,39 - 7,20 (m, 6 H), 6,20 (d, $J=6,6$ Hz, 1 H), 5,59 (br s, 1 H), 4,43 (s, 2 H), 3,50-3,36 (m, 4 H).

2-(2-Benciloxi-etilamino)-6-[3-formil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenoxi]-nicotinonitrilo (7)

- 5 A una disolución de 2-(2-benciloxi-etilamino)-6-(4-bromo-3-formil-fenoxi)-nicotinonitrilo (6, 10 g, 22,1 mmol) en 1,4-dioxano (anhidro, 360 ml) se le añadieron bispinacolatodiboro (6,74 g, 26,5 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (1,62 g, 2,21 mmol) y KOAc (6,5 g, 66,3 mmol). La disolución se agitó a TA con burbujeo de N_2 durante 30 minutos. Luego se calentó la reacción a 100° durante 3 horas. Después de la reacción, se filtró la disolución y se concentró al vacío. La purificación se obtuvo por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 2,5%-20% EtOAc/hexanos para dar 9 g (82% de rendimiento) del compuesto del título.

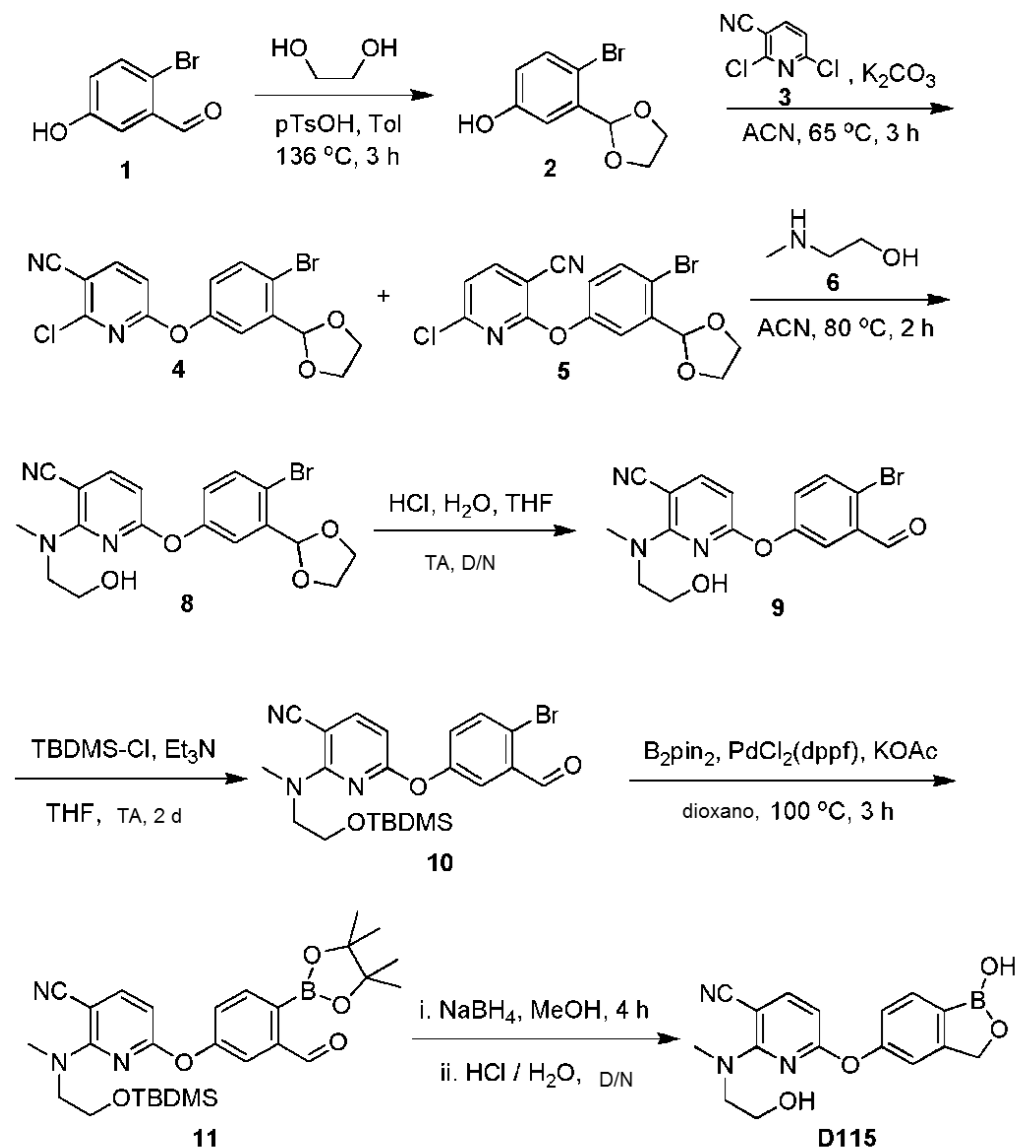
- 10 RMN de ^1H (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ ppm 10,63 (s, 1 H), 7,93 (d, $J=8,2$ Hz, 1 H), 7,77 (s, 1 H), 7,66 - 7,62 (m, 1 H), 7,38 - 7,25 (m, 6 H), 6,18 (d, $J=8,2$ Hz, 1 H), 5,56 (br s, 1 H), 4,48 (s, 2 H), 3,47 (t, $J=5,3$ Hz, 2 H), 3,39 (q, $J=5,4$ Hz, 2 H), 1,39 (s, 12 H).

2-(2-Benciloxi-etilamino)-6-(1-hidroxi-1,3-dihidro-benzo[c][1,2]oxaborol-5-iloxi)-nicotinonitrilo (D113)

- 15 A una disolución clara de 2-(2-benciloxi-etilamino)-6-[3-formil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenoxi]-nicotinonitrilo (7, 9 g, 18 mmol) en MeOH (anhidro, 200 ml) se le añadió lentamente NaBH_4 (4,11 g, 108 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente 4 horas, antes de la adición de disolución de HCl (1 M, 200 ml). La agitación se mantuvo durante la noche a temperatura ambiente. Luego la disolución se evaporó lentamente al vacío. El sólido formado se filtró, se lavó con agua y se secó al aire para dar 3,3 g (45,6% de rendimiento) del compuesto del título en la forma de un sólido blanco.

- 20 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,91 (d, $J=8,6$ Hz, 2 H), 7,76 (d, $J=8,2$ Hz, 2 H), 7,35 - 7,18 (m, 5 H), 7,15 (s, 1 H), 7,08 (dd, $J=8,2$, 2,0 Hz, 1 H), 6,23 (d, $J=8,6$ Hz, 1 H), 4,94 (s, 2 H), 4,29 (s, 2 H), 3,34 - 3,21 (m, 4 H); ES-MS: m/z 402 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$; HPLC: 92,59% (220 nm), 93,22% (MaxPlot).

19dr 6-(1-Hidroxi-1,3-dihidro-benzo[c][1,2]oxaborol-5-iloxi)-2-[(2-hidroxi-etil)-metil-amino]-nicotinonitrilo (D115)



4-Bromo-3-[1,3]dioxolan-2-il-fenol (2)

5 A una disolución de 2-bromo-5-hidroxi-benzaldehído (1) (10 g, 49,8 mmol) en tolueno (200 ml) se le añadieron etilenglicol (9,25 g, 149,3 mmol) y una cantidad catalítica de p-TsOH (200 mg). Después de conectar una trampa Dean-Stark, la reacción se calentó a 136 °C durante 3 horas. Después de enfriar la disolución a temperatura ambiente, se lavó con NaHCO₃ saturado (200 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó al vacío para dar 11,6 g (95% de rendimiento) del compuesto del título. RMN de ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7,40 (d, J=8,6 Hz, 1 H), 7,09 (d, J=3,1 Hz, 1 H), 6,72 (dd, J=8,6, 3,1 Hz, 1 H), 6,04 (s, 1 H), 4,18 - 4,04 (m, 4 H).

10 6-(4-Bromo-3-[1,3]dioxolan-2-il-fenoxi)-2-cloro-nicotinonitrilo + 2-(4-bromo-3-[1,3]dioxolan-2-il-fenoxi)-6-cloro-nicotinonitrilo (4+5)

15 A una disolución de 2,6-dicloro-nicotinonitrilo (3) (7,06 g, 40,8 mmol) en acetonitrilo (anhidro, 300 ml) se le añadieron 4-bromo-3-[1,3]dioxolan-2-il-fenol (2) (10 g, 40,8 mmol) y K₂CO₃ (5,63 g, 40,8 mmol). Se calentó la reacción a 65° durante 3 horas. La disolución se filtró y se evaporó al vacío para proporcionar 15,6 g de la mezcla de producto. RMN de ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7,94 (d, J=9,0 Hz, 2 H), 7,62 (d, J=8,6 Hz, 2 H), 7,46 (d, J=3,1 Hz, 1 H), 7,41 (d, J=3,1 Hz, 1 H), 7,18-7,08 (m, 2 H), 7,05 (dd, J=8,8, 2,93 Hz, 1 H), 6,93 (d, J=8,2 Hz, 1 H), 6,11 (s, 1 H), 6,09 (s, 1 H), 4,19 - 3,99 (m, 8 H).

6-(4-Bromo-3-[1,3]dioxolan-2-il-fenoxi)-2-[(2-hidroxi-etil)-metil-amino]-nicotinonitrilo (8)

A una disolución de la mezcla del compuesto 6-(4-bromo-3-[1,3]dioxolan-2-il-fenoxi)-2-cloro-nicotinonitrilo y 2-(4-bromo-3-[1,3]dioxolan-2-il-fenoxi)-6-cloro-nicotinonitrilo, (4+5, 1 g, 2,6 mmol) en acetonitrilo (anhidro, 30 ml) se le añadió 2-metilamino-etanol (6, 2,1 ml, 26 mmol). Se calentó la reacción a 80° durante 2 horas. Después de la reacción, todos los componentes volátiles se evaporaron al vacío. La purificación se obtuvo por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 10%-80% EtOAc/hexanos para dar 400 mg (36% de rendimiento) del compuesto del título.

RMN de ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7,71 - 7,68 (m, 1 H), 7,59 (d, J=8,6 Hz, 1 H), 7,42 (d, J=2,7 Hz, 1 H), 7,00 (dd, J=8,6, 3,0 Hz, 1 H), 6,25 (d, J=8,6 Hz, 1 H), 6,06 (s, 1 H), 4,19 - 4,04 (m, 4 H), 3,60 - 3,43 (m, 4 H), 3,35 - 3,30 (m, 3 H).

2-(4-Bromo-3-formil-fenoxi)-6-[(2-hidroxi-etil)-metil-amino]-nicotinonitrilo (9)

A una disolución de 6-(4-bromo-3-[1,3]dioxolan-2-il-fenoxi)-2-[(2-hidroxi-etil)-metil-amino]-nicotinonitrilo (8, 7,6 g, 18,1 mmol) en THF (100 ml) se le añadieron TBDMS-Cl (3,21 g, 21,3 mmol) y Et₃N (3 ml, 21,3 mmol). Se agitó la reacción a 50°C durante la noche. Después de la reacción, se evaporó todo el THF al vacío. La disolución acuosa se extrajo luego con EtOAc (2 x 50 ml). La capa orgánica se lavó con agua (3 x 50 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó al vacío para dar 6,8 g (100% de rendimiento) del producto deseado.

RMN de ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 10,34 (s, 1 H), 7,80 - 7,65 (m, 3 H), 7,26 - 7,22 (m, 1 H), 6,28 (d, J=8,6 Hz, 1 H), 3,71 - 3,64 (m, 2 H), 3,58 (t, J=5,7 Hz, 2 H), 3,29 (s, 3 H), 2,03 (s, 1 H).

6-(4-Bromo-3-formil-fenoxi)-2-[[2-(terc-butil-dimetil-silanilo)-etil]-metil-amino]-nicotinonitrilo (10)

A una disolución de 2-(4-bromo-3-formil-fenoxi)-6-[(2-hidroxi-etil)-metil-amino]-nicotinonitrilo (9, 8 g, 21,3 mmol) en THF (anhidro, 100 ml) se le añadieron TBDMS-Cl (3,21 g, 21,3 mmol) y Et₃N (3 ml, 21,3 mmol). La disolución se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. La disolución se filtró y concentró al vacío. La purificación se obtuvo por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 5%-50% EtOAc/hexanos para dar 10 g (85% de rendimiento) del compuesto del título.

RMN de ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 10,37 (s, 1 H), 7,78 - 7,73 (m, 2 H), 7,69 (d, J=8,6 Hz, 1 H), 7,30 - 7,26 (m, 1 H), 6,28 (d, J=8,6 Hz, 1 H), 3,66 - 3,57 (m, 4 H), 3,28 (s, 3 H), 0,87 (s, 9 H), 0,00 (s, 6 H).

2-[[2-(terc-Butil-dimetil-silanilo)-etil]-metil-amino]-6-[3-formil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenoxi]-nicotinonitrilo: (11)

A una disolución de 6-(4-bromo-3-formil-fenoxi)-2-[[2-(terc-butil-dimetil-silanilo)-etil]-metil-amino]-nicotinonitrilo (10, 5 g, 10,2 mmol) en 1,4-dioxano (anhidro, 150 ml) se le añadieron bispinacolatodiboro (3,11 g, 12,2 mmol), PdCl₂(dppf) (0,75 g, 1,02 mmol) y KOAc (3 g, 30,6 mmol). La disolución se agitó a TA con burbujeo de N₂ durante 30 minutos. Luego se calentó la reacción a 100° durante 3 horas. La disolución se filtró y concentró al vacío. La purificación se obtuvo por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 5%-10% EtOAc/hexanos para dar 5.2 g (95% de rendimiento) del compuesto del título.

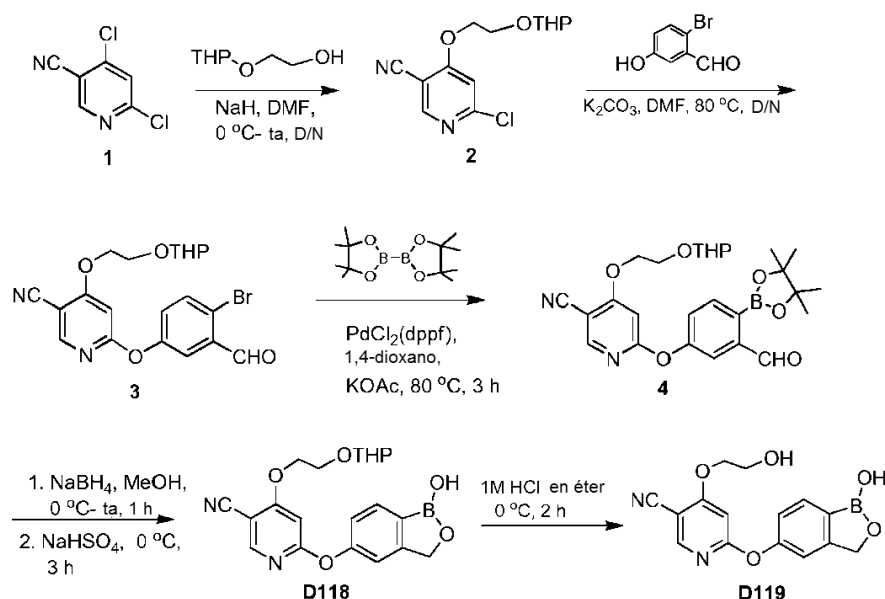
RMN de ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 10,70 (s, 1 H), 7,98 (d, J=8,2 Hz, 1 H), 7,81 (d, J=2,3 Hz, 1 H), 7,77 - 7,73 (m, 1 H), 7,39 (dd, J=8,2, 2,3 Hz, 1 H), 6,28 (d, J=8,2 Hz, 1 H), 3,71 - 3,51 (m, 4 H), 3,29 (s, 3 H), 1,44 (s, 12 H), 0,87 (s, 9 H), 0,00 (s, 6 H).

6-(1-Hidroxi-1,3-dihidro-benzo[c][1,2]oxaborol-5-iloxi)-2-[(2-hidroxi-etil)-metil-amino]-nicotinonitrilo: (D115)

A una disolución clara de 11 (5,2 g, 9,7 mmol) en MeOH (anhidro, 150 ml) se le añadió lentamente NaBH₄ (2,2 g, 58 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas, antes de la adición de disolución de HCl (1 M, 150 ml). La agitación se mantuvo durante la noche a temperatura ambiente. Luego la disolución se evaporó lentamente al vacío. La purificación se obtuvo por Biotage de fase inversa con un gradiente 5%-100% de MeOH/H₂O para proporcionar 786 mg (25% de rendimiento) del compuesto del producto deseado en la forma de un sólido blanco.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9,22 (s, 1 H), 7,93 (d, J=8,6 Hz, 1 H), 7,75 (d, J=8,2 Hz, 1 H), 7,22 (s, 1 H), 7,13 (dd, J=7,8, 2,0 Hz, 1 H), 6,31 (d, J=8,6 Hz, 1 H), 4,98 (s, 2 H), 4,66 (t, J=5,1 Hz, 1 H), 3,48 - 3,44 (m, 2 H), 3,41 (t, J=5,1 Hz, 2 H), 3,16 (s, 3 H); ES MS: m/z 326 (M + H)⁺; HPLC: 99,0% (220 nm), 98,21% (MaxPlot).

19du 6-(1-Hidroxi-1,3-dihidro-benzo[c][1,2]oxaborol-5-iloxi)-4-[2-(tetrahidropiran-2-iloxi)-etoxi]-nicotinonitrilo (D118) y
 19dv 6-(1-Hidroxi-1,3-dihidro-benzo[c][1,2]oxaborol-5-iloxi)-4-(2-hidroxi-etoxi)-nicotinonitrilo (D119)



6-Cloro-4-[2-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-etoxi]-nicotinonitrilo (2)

- 5 A una disolución de 2-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-etanol (6,32 g, 43,30 mmol) en DMF (15 ml) a 0 °C se le añadió hidruro de sodio (95% en aceite mineral, 1,09 g, 43,30 mmol) en porciones. Después de 1 h a temperatura ambiente, esta mezcla se añadió lentamente a una disolución de 4,6-dicloro-nicotinonitrilo (5,0 g, 28,90 mmol) en DMF (25 ml) a 0 °C. Durante la noche, se eliminó la DMF, y la mezcla resultante se diluyó con EtOAc (50 ml). La capa orgánica se lavó con disolución de agua (20 ml) y salmuera (3 x 20 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró. La purificación se obtuvo por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, usando 525 % EtOAc/hexanos como elución en gradiente para dar el compuesto del título (4,9 g, 60%) en forma de un aceite transparente. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,47 (s, 1 H), 7,10 (s, 1 H), 4,70 (t, J=3,3 Hz, 1 H), 4,32 - 4,45 (m, 2 H), 4,19 - 4,08 (m, 1 H), 3,91 - 3,80 (m, 2 H), 3,59 - 3,50 (m, 1 H), 1,83 - 1,68 (m, 2 H), 1,65 - 1,50 (m, 4 H).

6-(4-Bromo-3-formil-fenoxi)-4-[2-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-etoxi]-nicotinonitrilo (3)

- 15 A una mezcla de 6-cloro-4-[2-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-etoxi]-nicotinonitrilo (4,8 g, 16,62 mmol) y 2-bromo-5-hidroxi-benzaldehído (4,01 g, 19,94 mmol) en DMF (30 ml) se le añadió carbonato de potasio (3,44 g, 24,93 mmol). Se calentó la mezcla resultante a 80 °C durante la noche. Se eliminó la DMF durante la noche y el residuo se diluyó con EtOAc (200 ml). La capa orgánica se lavó con agua (20 ml) y salmuera (3 x 20 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dar un sólido blanco. La purificación se obtuvo por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, usando 2-25% EtOAc/hexanos como elución en gradiente proporcionando el compuesto del título (4,8 g, 64%) en forma de un sólido blanco. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10,19 (s, 1 H), 8,46 (s, 1 H), 7,88 (d, J=8,6 Hz, 1 H), 7,60 (d, J=2,7 Hz, 1 H), 7,49 (dd, J=8,6, 2,7 Hz, 1 H), 7,09 (s, 1 H), 4,75 - 4,67 (m, 1 H), 4,49 - 4,45 (m, 2 H), 4,00 - 3,89 (m, 1 H), 3,85 - 3,74 (m, 2 H), 3,49-3,41 (m, 1 H), 1,78 - 1,53 (m, 2 H), 1,39-1,53 (m, 4 H).

6-[3-Formil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenoxi]-4-[2-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-etoxi]-nicotinonitrilo (4)

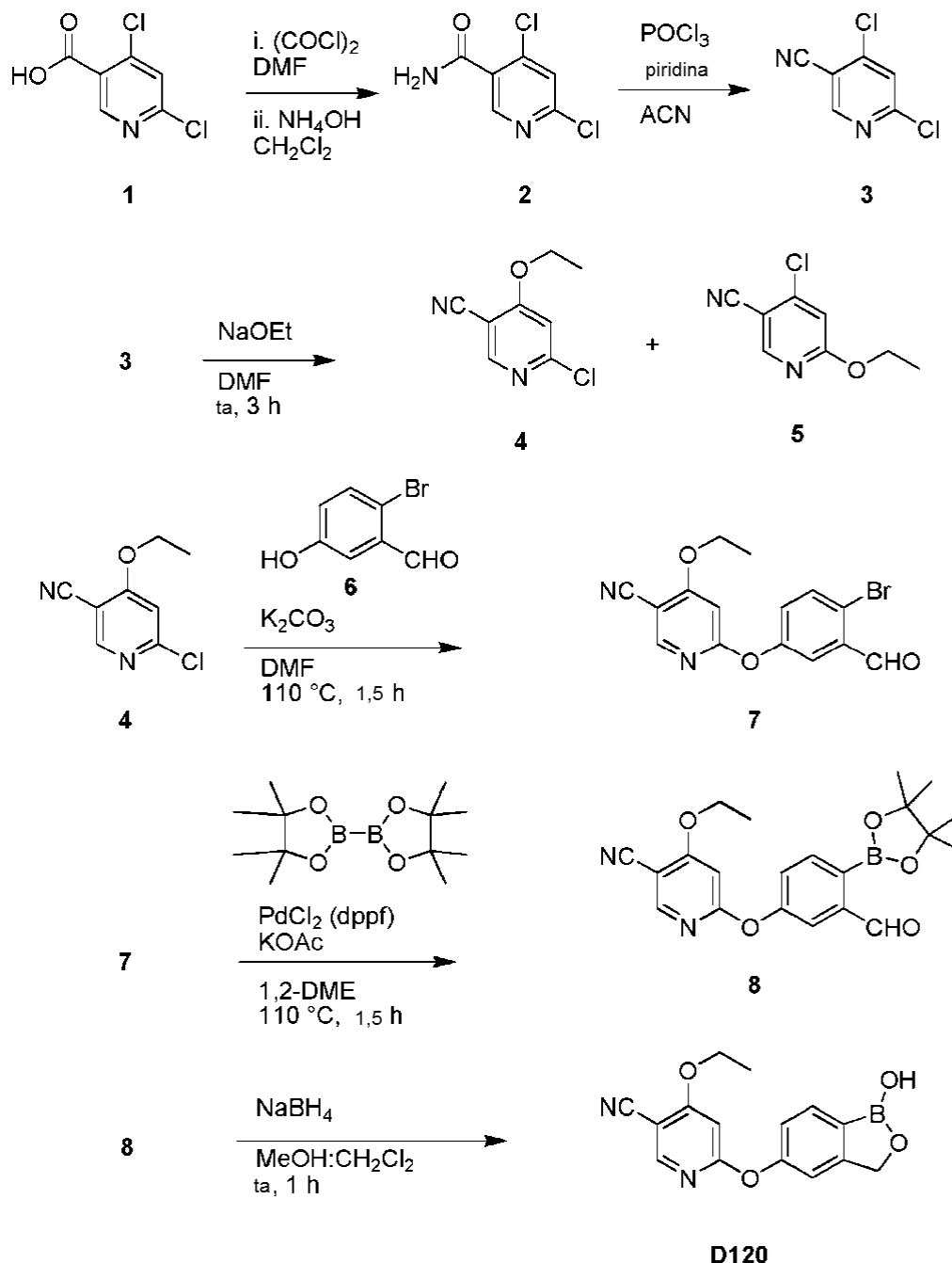
- 25 A una disolución desgaseada de 6-(4-bromo-3-formil-fenoxi)-4-[2-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-etoxi]-nicotinonitrilo (4,9 g, 10,09 mmol) en 1,4-dioxano (35 ml) se le añadió bis(pinacolato)diboro (3,18 g, 12,54 mmol), acetato de potasio (3,21 g, 37,7 mmol) y cloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) (0,38 g, 0,52 mmol). Después de purgar con N₂ nuevamente, la suspensión se calentó a 80 °C durante 3 h. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se pasó por Celite® y se diluyó con EtOAc (150 ml). La capa orgánica se lavó con disolución de agua (20 ml) y salmuera (20 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. La purificación se obtuvo por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, usando 5-25 % EtOAc/hexanos como elución en gradiente proporcionando el compuesto del título (3,8 g, 64%) en forma de un sólido blanco. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10,39 (s, 1 H), 8,44 (s, 1 H), 7,83 (d, J=7,8 Hz, 1 H), 7,62 (d, J=2,3 Hz, 1 H), 7,49 (dd, J=8,2, 2,3 Hz, 1 H), 7,06 (s, 1 H), 4,69 (s, 1 H), 4,47 - 4,39 (m, 2 H), 4,02 - 3,92 (m, 1 H), 3,80 - 3,70 (m, 2 H), 3,49 - 3,38 (m, 1 H), 1,72-1,58 (m, 2 H), 1,50 - 1,42 (m, 4 H), 1,33 (s, 12 H).

6-(1-Hidroxi-1,3-dihidro-benzo[c][1,2]oxaborol-5-iloxi)-4-[2-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-etoxi]-nicotinonitrilo (D118)

A una disolución de 6-[3-formil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenoxi]-4-[2-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-

- etoxi]-nicotinonitrilo (0,5 g, 1,02 mmol) en metanol (3 ml) a 0 °C se le añadió borohidruro de sodio (0,07 g, 2,04 mmol). Después de 1 h a temperatura ambiente, la disolución se enfrió en un baño de hielo y se añadió NaHSO₄ 1M (2,6 ml, 2,6 mmol) hasta que el pH llegó a 4 ~ 5, La mezcla resultante se sonicó y agitó a 0 °C durante 1 h. El sólido blanco que se separó se filtró, se lavó con MeOH y se liofilizó para dar el compuesto del título D118 (0,1 g, 25%) en la forma de un sólido blanco. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9,22 (s, 1 H), 8,46 (s, 1 H), 7,77 (d, J=7,8 Hz, 1 H), 7,21 (d, J=1,6 Hz, 1 H), 7,15 - 7,09 (m, 1 H), 7,02 (s, 1 H), 4,99 (s, 2 H), 4,71 (s, 1 H), 4,49 - 4,40 (m, 2 H), 4,02 - 3,91 (m, 1 H), 3,84 - 3,73 (m, 2 H), 3,49 - 3,41 (m, 1 H), 1,72 - 1,58 (m, 2 H), 1,55 - 1,41 (m, 4 H); MS (ES) m/z: 397 (M + 1)⁺; Pureza de HPLC 97,55% (Maxplot), 97,65% (220 nm).
- 6-(1-Hidroxi-1,3-dihidro-benzo[c][1,2]oxaborol-5-iloxi)-4-(2-hidroxi-etoxi)-nicotinonitrilo (D119)
- 10 A una suspensión de 6-(1-hidroxi-1,3-dihidro-benzo[c][1,2]oxaborol-5-iloxi)-4-[2-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-etoxi]-nicotinonitrilo (1,8 g, 4,54 mmol) en metanol (15 ml) a 0 °C se le añadió HCl 1M en éter (5,45 ml, 5,45 mmol) y se dejó a la misma temperatura durante 2 h. El sólido que se formó se recogió por filtración y se disolvió en un volumen mínimo de 10% MeOH/ CHCl₃ y se pasó por una columna corta. El disolvente se evaporó para dar el compuesto del título (D119) (0,28 g, 20%) en la forma de un sólido blanco. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9,23 (s, 1 H), 8,45 (s, 1 H), 7,77 (d, J=7,8 Hz, 1 H), 7,22 (s, 1 H), 7,15 - 7,09 (m, 1 H), 7,01 (s, 1 H), 5,04 (t, J=5,3 Hz, 1 H), 4,99 (s, 2 H), 4,30 (t, J=4,5 Hz, 2 H), 3,79-3,76 (m, 2 H); MS (ES) m/z: 313 (M + 1)⁺; Pureza de HPLC 99,27% (Maxplot), 99,66% (220 nm). Análisis elemental para C₁₅H₁₃BN₂O₅: Calculado C : 57,73; H : 4,20; N : 8,98, encontrado C : 57,53; H : 4,31; N : 8,95,

19dw 4-Etoxi-6-(1-hidroxi-1,3-dihidro-benzo[c][1,2]oxaborol-5-iloxi)-nicotinonitrilo (D120)



4,6-Dicloro-nicotinamida (2)

5 Se añadió cloruro de oxalilo (7,70 ml, 88,3 mmol) en 1 hora a una suspensión de ácido 4,6-dicloronicotínico (8,47 g, 44,1 mmol) en dimetilformamida (200 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante otras 3 horas a temperatura ambiente, luego se concentró al vacío. El residuo se disolvió en CH_2Cl_2 (200 ml) seguido de adición gota a gota de NH_4OH (8,3 ml, 130 mmol) durante 30 minutos [Nota: la reacción es exotérmica tras la adición de NH_4OH y se tomó la precaución de controlar la velocidad de adición para que la temperatura de la reacción no excediera 25°C]. La mezcla de reacción se agitó durante una hora más a temperatura ambiente, luego se diluyó con agua (600 ml) y se extrajo con EtOAc (4×600 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron para dar el compuesto del título en la forma de un sólido pardo ligero (8,05 g, 95% de rendimiento). Este material se transfirió a la etapa siguiente sin purificación adicional.

10

RMN de ^1H 400 MHz (d_6 -DMSO) δ 8,48 (s, 1H), 8,10 (br s, 1H), 7,87 (br s, 2H).

4,6-Dicloro-nicotinonitrilo (3)

Se añadió piridina (20,3 ml, 250 mmol) a una suspensión de 4,6-dicloro-nicotinamida (8,00 g, 41,9 mmol) en acetonitrilo (180 ml) a temperatura ambiente POCl_3 (11,7 ml, 126 mmol) durante 3 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 60° durante 1,5 horas. La disolución de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió en NaOH acuoso (0,8M, 600 ml) seguido de extracción con EtOAc (6×400 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice en columna ultrarrápida (30% acetato de etilo/hexanos) para dar el compuesto del título en la forma de un sólido anaranjado ligero (6,41 g, 88%)

RMN de ^1H 400 MHz (CDCl_3) δ 8,67 (s, 1H), 7,58 (s, 1H).

6-Cloro-4-etoxi-nicotinonitrilo (4)

Una disolución de NaOEt en etanol (1,93M, 18,8 ml, 36,3 mmol) se añadió en 10 minutos a una disolución de 4,6-dicloro-nicotinonitrilo (6,29 g, 36,3 mmol) en dimetilformamida (60 ml) a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante 3 horas, se diluyó con agua (600 ml) y se extrajo con EtOAc (4×400 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice en columna ultrarrápida (20% acetato de etilo/hexanos) para dar el compuesto del título en la forma de un sólido blanco (3,82 g, 58%) y 4-cloro-6-etoxi-nicotinonitrilo (0,41 g, 6,0%) en la forma de un sólido blanco.

6-Cloro-4-etoxi-nicotinonitrilo (4): RMN de ^1H 400 MHz (CDCl_3) δ 8,47 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 4,24 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 1,54 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H).

4-Cloro-6-etoxi-nicotinonitrilo (5): RMN de ^1H 400 MHz (CDCl_3) δ 8,43 (s, 1H), 6,87 (s, 1H), 4,44 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 1,40 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H).

6-(4-Bromo-3-formil-fenoxi)-4-etoxi-nicotinonitrilo (7)

Una mezcla de 6-cloro-4-etoxi-nicotinonitrilo (3,80 g, 20,8 mmol), 2-bromo-5-hidroxi-benzaldehído (4,60 g, 22,9 mmol) y K_2CO_3 (4,31 g, 31,2 mmol) en dimetil formamida (30 ml) se calentó a 110°C durante 5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O (400 ml) y se extrajo con acetato de etilo (8×400 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice en columna ultrarrápida (15-50 % acetato de etilo/hexanos) para dar el compuesto del título en la forma de un sólido blanco (5,31 g, 73%)

RMN de ^1H 400 MHz (CDCl_3) δ 10,34 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,71 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,68 (d, $J = 3,1$ Hz, 1H), 7,27 (dd, $J = 8,6, 3,1$ Hz, 1H), 6,50 (s, 1H), 4,24 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 1,55 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H).

4-Etoxi-6-[3-formil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenoxi]-nicotinonitrilo (8)

Una mezcla de 6-(4-bromo-3-formil-fenoxi)-4-etoxi-nicotinonitrilo (5,30 g, 15,3 mmol), bispinacolatodiboro (7,75 g, 30,5 mmol) y KOAc (3,00 g, 30,5 mmol) en 1,2-dimetoxietano (180 ml) se calentó hasta 110°C durante 10 minutos. Se añadió $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (0,56 g, 0,76 mmol), y la mezcla de reacción se agitó vigorosamente a 110°C durante 1,5 horas. Esto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice ultrarrápida (20-40% acetato de etilo/hexanos) para dar el compuesto del título en la forma de un sólido blanco (3,53 g, 59% de rendimiento).

RMN de ^1H 400 MHz (CDCl_3) δ 10,68 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,01 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,73 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,36 (dd, $J = 8,2, 2,3$ Hz, 1H), 6,49 (s, 1H), 4,23 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 1,54 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H), 1,39 (s, 12H).

4-Etoxi-6-(1-hidroxi-1,3-dihidro-benzo[c][1,2]oxaborol-5-iloxi)-nicotinonitrilo (D120)

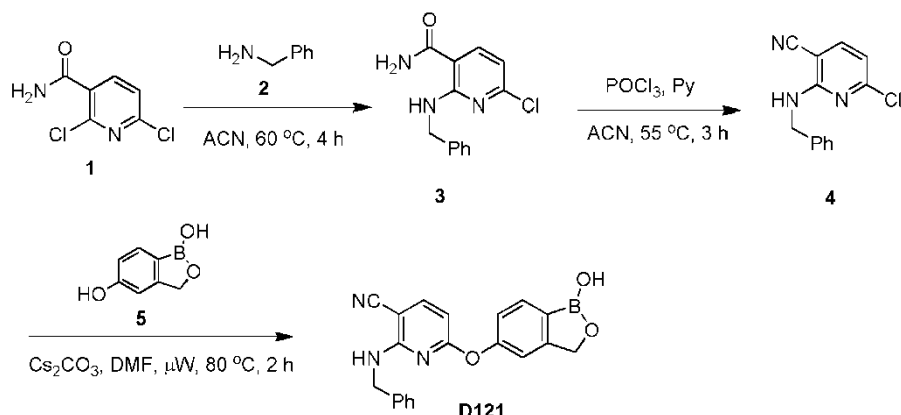
Una disolución de NaBH_4 (0,10 g, 2,6 mmol) en metanol anhidro (20 ml) se añadió a una disolución de 4-etoxi-6-[3-formil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenoxi]-nicotinonitrilo (3,53 g, 8,95 mmol) en CH_2Cl_2 (80 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. Se añadió luego en porciones NaBH_4 (0,58 g, 15,3 mmol) durante 30 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante otros 30 minutos, se inactivó por adición de ácido acético acuoso al 70% (3 ml), luego se agitó otra hora más a temperatura ambiente. La reacción se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida de gel de sílice ($\text{AcOH}/\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 1:1:100 v/v/v) para dar el compuesto del título en la forma de un aceite viscoso. El aceite se liofilizó para dar un sólido blanco (0,781 g, 29% de rendimiento).

RMN de ^1H 400 MHz (d_6 -DMSO) δ 9,24 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,77 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,13 (dd, $J = 7,8, 1,6$ Hz, 1H), 6,97 (s, 1H), 4,99 (s, 2H), 4,32 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 1,40 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H).

Espectro de masas $[\text{M}+\text{H}^+] = 297$.

Pureza HPLC 96,58 % (Maxplot), 98,13 % (220 nm) y 97,49 % (254 nm).

19dx 2-Bencilamino-6-(1-hidroxi-1,3-dihidro-benzo[c][1,2]oxaborol-5-iloxi)-nicotinonitrilo (D121)



2-Bencilamino-6-cloro-nicotinamida (3)

5 A una disolución de 2,6-dicloro-nicotinamida (**1**) (2,3 g, 12,2 mmol) en acetonitrilo (anhidro, 100 ml) se le añadieron 2-bencilamina (**2**) (1,3 g, 12,2 mmol) y trietilamina (1,7 ml, 12,2 mmol). Se calentó la reacción a 60° durante 4 horas. La disolución se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se evaporó al vacío. La purificación se obtuvo por cromatografía en gel de sílice Biotage, eluyendo con un gradiente de 5%-50% EtOAc/hexanos para dar 1,71 g (54% de rendimiento) del compuesto del título.

10 RMN de ^1H (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ ppm 8,82 (br. s., 1 H), 7,52 (d, $J=8,2$ Hz, 1 H), 7,40 - 7,23 (m, 6 H), 6,50 (d, $J=8,2$ Hz, 1 H), 5,66 (br. s., 2 H), 4,70 (d, $J=5,5$ Hz, 2 H).

2-Bencilamino-6-cloro-nicotinonitrilo (4)

15 A una disolución de 2-bencilamino-6-cloro-nicotinamida (**3**, 1,71 g, 6,6 mmol) en acetonitrilo (anhidro, 80 ml) se le añadieron piridina (4,26 ml, 52,7 mmol) y POCl_3 (2,41 ml, 264 mmol). Se calentó la reacción a 55° durante 3 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se añadió lentamente disolución de NaOH (10% ac., 30 ml) hasta pH 9. Se añadió EtOAc (200 ml) y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo luego con EtOAc (2 x 200 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se evaporó al vacío. La purificación se obtuvo por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 2%-20% EtOAc/hexanos para dar 0,66 g (42% de rendimiento) del compuesto del título.

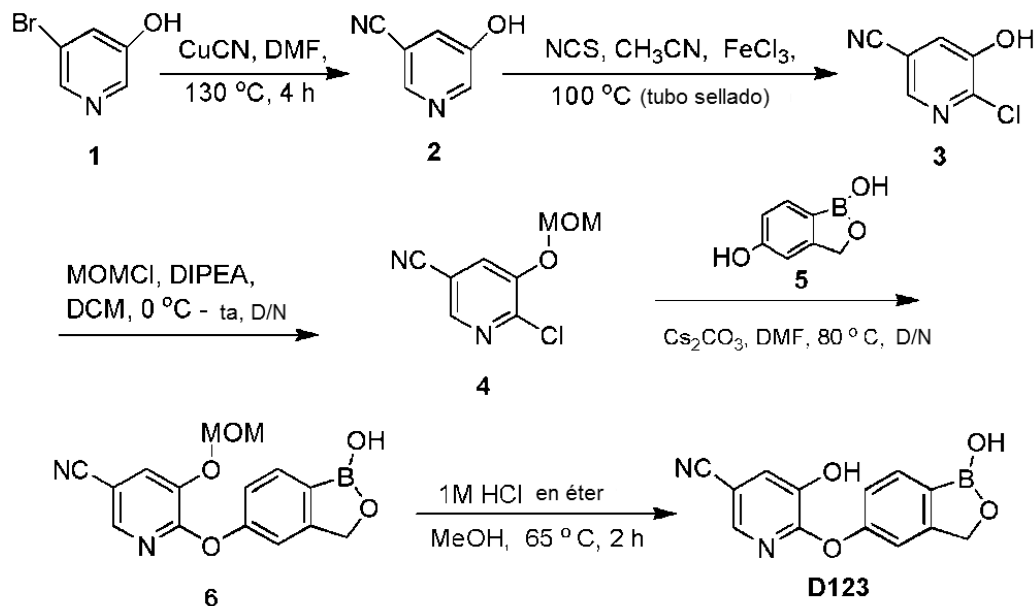
20 RMN de ^1H (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ ppm 7,58 (d, $J=8,2$ Hz, 1 H), 7,39 - 7,29 (m, 5 H), 6,65 (d, $J=7,8$ Hz, 1 H), 5,55 (br. s., 1 H), 4,69 (d, $J=5,5$ Hz, 2 H)

2-Bencilamino-6-(1-hidroxi-1,3-dihidro-benzo[c][1,2]oxaborol-5-iloxi)-nicotinonitrilo (D121)

25 A una disolución clara de 2-bencilamino-6-cloro-nicotinonitrilo (**4**, 660 mg, 2,73 mmol) en DMF (anhidra, 30 ml) se le añadieron 3H-benzo[c][1,2]oxaborol-1,5-diol (**3**) (205 mg, 1,37 mmol) y Cs_2CO_3 (880 mg, 2,73 mmol). La reacción se calentó a 80° durante 1.5 horas en microondas. Se añadió HCl (1 M) hasta pH 2. Todos los componentes volátiles se eliminaron al vacío. La purificación se obtuvo por Biotage de fase inversa con un gradiente 10%-90% de MeOH/ H_2O para proporcionar 480 mg (49,5% de rendimiento) del compuesto del título en la forma de un sólido blanco.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9,25 (s, 1 H), 8,00 - 7,95 (m, 1 H), 7,91 (d, $J=8,2$ Hz, 1 H), 7,76 (d, $J=7,8$ Hz, 1 H), 7,20 - 7,05 (m, 5 H), 6,87 (dd, $J=7,4$, 1,9 Hz, 1 H), 6,25 (d, $J=8,6$ Hz, 1 H), 4,93 (s, 2 H), 4,17 (d, $J=5,8$ Hz, 2 H), 3,32 (s, 1 H); ES-MS: m/z 358 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$; HPLC: 97,8% (220 nm), 97,61% (MaxPlot).

19dz 5-Hidroxi-6-(1-hidroxi-1,3-dihidro-benzo[c][1,2]oxaborol-5-iloxi)-nicotinonitrilo (D123):



5-Hidroxi-nicotinonitrilo (2)

Una mezcla de 5-bromo-piridin-3-ol (9,94 ml, 54,0 mmol) y CuCN (7,4 g, 82,62 mmol) en DMF (20 ml) se calentó a 135 °C durante 5 horas. Se eliminó la DMF durante la noche, el residuo se diluyó con NH₄OH (10 ml) a 0 °C. La mezcla se burbujó con gas amoníaco durante 1 hora, se enfrió hasta 0 °C y se acidificó con HCl conc. (35 ml) hasta alcanzar pH ~ 4. Se extrajo la mezcla resultante con EtOAc (5x100 ml). La capa orgánica se lavó con disolución de agua (2 x 100 ml) y salmuera (2 x 100 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró para dar un sólido amarillo. La purificación se obtuvo por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, usando 525 % EtOAc/hexanos como elución en gradiente para dar el compuesto del título (2,5 g, 39%) en forma de un sólido amarillo. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10,78 (s, 1 H), 8,46 (d, J=2,0 Hz, 1 H), 8,41 (d, J=2,7 Hz, 1 H), 7,61 - 7,57 (m, 1 H).

6-Cloro-5-hidroxi-nicotinonitrilo (3)

Una mezcla de 5-hidroxi-nicotinonitrilo (2,0 g, 16,66 mmol) y N-clorosuccinimida (3,3 g, 25,0 mmol) en acetonitrilo (33 ml) se calentó en un tubo sellado a 107 °C durante la noche. Se eliminó el acetonitrilo a presión reducida, el residuo se diluyó con EtOAc (100 ml). La capa orgánica se lavó con agua (10 ml) y salmuera (2 x 10 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dar un aceite pardo. La purificación se obtuvo por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, usando 525 % EtOAc/hexanos como elución en gradiente para dar el compuesto del título (0,55 g, 36%) en forma de un sólido amarillo. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11,70 (s, 1 H), 8,35 (d, J=2,0 Hz, 1 H), 7,67 (d, J=2,0 Hz, 1 H); MS (ES) m/z: 153 (M - 1)⁻.

6-Cloro-5-metoximetoxi-nicotinonitrilo (4)

A una disolución de 6-cloro-5-hidroxi-nicotinonitrilo (1,12 g, 7,24 mmol) en DCM (15 ml) se le añadió N,N-diisopropil etilamina (1,57 ml, 9,05 mmol) seguida de la adición de cloro-metil metiléter (0,66 ml, 8,69 mmol) lentamente a 0 °C. Durante la noche a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se lavó con NaHCO₃ (10 ml) saturado y salmuera (10 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dar un aceite amarillo. La purificación se obtuvo por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, usando 525 % EtOAc/hexanos como elución en gradiente para dar el compuesto del título (0,68 g, 50%) en forma de un aceite transparente. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,53 (d, J=2,0 Hz, 1 H), 8,14 (d, J=2,0 Hz, 1 H), 5,42 (s, 2 H), 3,40 (s, 3 H); MS (ES) m/z: 199 (M + 1)⁺.

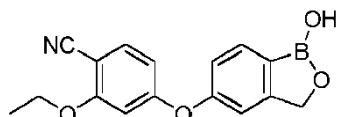
6-(1-Hidroxi-1,3-dihidro-benzo[c][1,2]oxaborol-5-iloxi)-5-metoximetoxi-nicotinonitrilo (6)

A una mezcla de 6-cloro-5-metoximetoxi-nicotinonitrilo (0,68 g, 3,42 mmol) y 3H-benzo[c][1,2]oxaborol-1,5-diol (0,56 g, 3,76 mmol) en DMF (10 ml) se le añadió carbonato de cesio (2,45 g, 7,52 mmol). Se calentó la suspensión resultante a 80 °C durante la noche. Se eliminó la DMF durante la noche, se diluyó el residuo con EtOAc (50 ml), se lavó con agua (10 ml) y salmuera (10 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dar un aceite pardo. La purificación se obtuvo por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, usando 1-100% MeOH/EtOAc como elución en gradiente para dar el compuesto del título (0,40 g, 40%) en forma de un aceite transparente. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9,23 (s, 1 H), 8,24 (s, 1 H), 8,03 (s, 1 H), 7,77 (d, J=8,6 Hz, 1 H), 7,23 (s, 1 H), 7,14 (d, J=7,4 Hz, 1 H), 5,40 (s, 2 H), 4,98 (s, 2 H), 3,45 (s, 3 H); MS (ES) m/z: 313 (M + 1)⁺.

5-Hidroxi-6-(1-hidroxi-1,3-dihidro-benzo[c][1,2]oxaborol-5-iloxi)-nicotinonitrilo (D123)

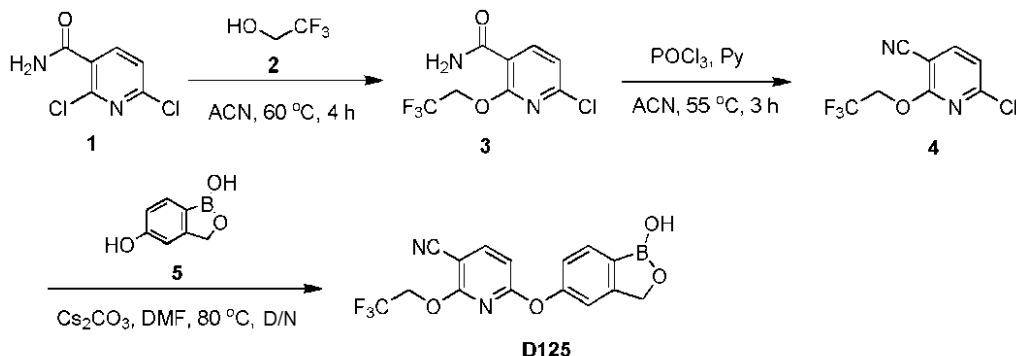
A una suspensión de 6-(1-hidroxi-1,3-dihidro-benzo[c][1,2]oxaborol-5-iloxi)-5-metoximetoxi-nicotinonitrilo (0,28 g, 0,89 mmol) en metanol (4 ml) se le añadió HCl 2 M en éter (1,79 ml, 1,79 mmol) a 0 °C. Se calentó la reacción a 65° durante 2 horas. El metanol se eliminó durante la noche, y el producto se purificó por HPLC prep. de fase inversa, usando CH₃CN/H₂O (0,1% AcOH) como el eluyente para dar el compuesto del título (0,10 g, 41%) en la forma de un sólido blanco. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9,22 (s, 1 H), 8,02 (s, 1 H), 7,76 (d, *J*=7,8 Hz, 1 H), 7,57 (s, 1 H), 7,19 (s, 1 H), 7,15 - 7,09 (m, 1 H), 4,98 (s, 2 H); MS (ES) *m/z*: 267 (M - 1)⁻; Pureza de HPLC 92,91% (Maxplot), 92,41% (220 nm).

19ea 2-Etoxi-4-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-5-iloxi)benzonitrilo (D124)



Una disolución de 2-hidroxi-4-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-5-iloxi)benzonitrilo (0,200 g, 0,749 mmol), yodoetano (0,182 ml, 2,25 mmol) y *N,N*-dimetilformamida (10 ml) bajo un globo de nitrógeno se dispuso en un baño de hielo. Se añadió hidruro de sodio (0,090 g, 2,25 mmol) y la mezcla se agitó bajo globo de nitrógeno a 0 °C durante 15 minutos. La reacción se agitó luego a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió agua para inactivar el exceso de hidruro, y la mezcla se neutralizó luego usando HCl 1 M. Se añadió agua y la disolución se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y luego se filtró. El disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se solidificó añadiendo éter isopropílico. El precipitado se filtró y se secó durante la noche para dar 2-etoxi-4-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-5-iloxi)benzonitrilo (0,131 g, 59% de rendimiento). ES(-)MS *m/z* = 294 (M-H)⁻; RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,33 (t, *J* = 6,9 Hz, 3 H), 4,13 (q, *J* = 7,0 Hz, 2 H), 4,95 (s, 2 H), 6,56 (dd, *J* = 8,6, 1,9 Hz, 1 H), 6,89 (d, *J* = 1,9 Hz, 1 H), 7,08 (dd, *J* = 8,1, 1,6 Hz, 1 H), 7,14 (s, 1 H), 7,69 (d, *J* = 8,6 Hz, 1 H), 7,77 (d, *J* = 7,8 Hz, 1 H), 9,19 (s, 1 H).

19eb 6-(1-Hidroxi-1,3-dihidro-benzo[c][1,2]oxaborol-5-iloxi)-2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-nicotinonitrilo (D125)



6-Cloro-2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-nicotinamida (3)

A una disolución de 2,2,2-trifluoro-etanol (2) (4,8 ml, 67,8 mmol) se le añadió sodio (0,52 g, 22,6 mmol). La reacción se mantuvo D/N. Luego a la disolución se le añadió 2,6-dicloro-nicotinamida (1, 4,32 g, 22,6 mmol) en DMF (30 ml). La reacción se mantuvo a TA durante 3 h. La suspensión se filtró. El filtrado se concentró al vacío. La purificación se obtuvo por cromatografía en gel de sílice Biotage, eluyendo con un gradiente de 10%60% EtOAc/hexanos para dar 4,68 g (81% de rendimiento) del compuesto del título.

RMN de ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 8,54 (d, *J*=7,8 Hz, 1 H), 7,29 (br. s., 1 H), 7,21 (d, *J*=7,8 Hz, 1 H), 5,91 (br. s., 1 H), 4,93 - 4,89 (m, 2 H).

6-Cloro-2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-nicotinonitrilo (4)

A una disolución de 6-cloro-2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-nicotinamida (3, 4,68 g, 18,3 mmol) en acetonitrilo (anhidro, 100 ml) se le añadieron piridina (11,86 ml, 146,8 mmol) y POC₃ (6,72 ml, 73,4 mmol). Se calentó la reacción a 55° durante 3 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se añadió lentamente disolución de NaOH (10% ac.) hasta pH 9. Se añadió EtOAc (200 ml) y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo luego con EtOAc (2 x 200 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío. La purificación se obtuvo por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 2%-20% EtOAc/hexanos para dar 4 g (92%

de rendimiento) del producto del título.

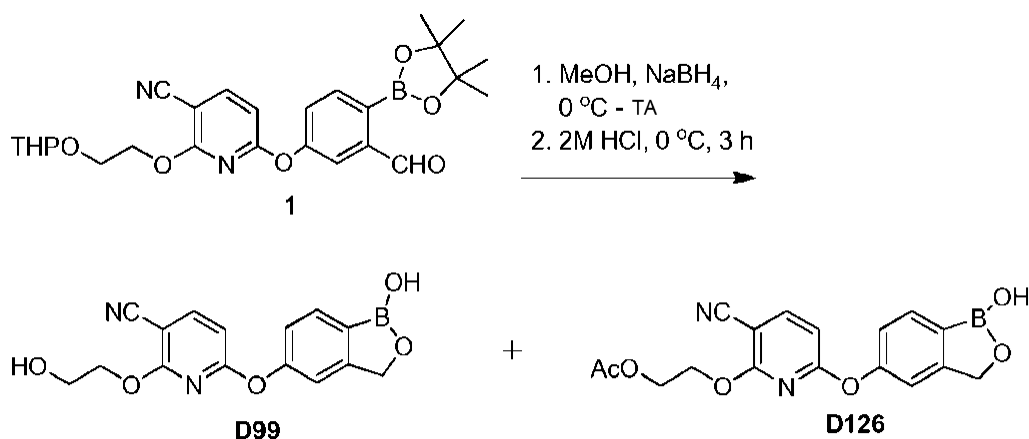
RMN de ^1H (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ ppm 7,92 (d, $J=7,9$ Hz, 1 H), 7,17 (d, $J=7,9$ Hz, 1 H), 4,92 - 4,84 (m, 2 H).

6-(1-Hidroxi-1,3-dihidro-benzo[c][1,2]oxaborol-5-iloxi)-2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-nicotinonitrilo (D125)

- 5 A una disolución de 6-cloro-2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-nicotinonitrilo (4, 1,26 g, 5,33 mmol) en DMF (anhidro, 30 ml) se añadieron 3H-benzo[c][1,2]oxaborol-1,5-diol (400 mg, 2,67 mmol) y Cs_2CO_3 (1,91 g, 5,87 mmol). La reacción se calentó a 80° durante 2 horas en microondas. Después de enfriar la disolución de reacción hasta temperatura ambiente, se añadió HCl (1M, 20 ml). Los volátiles se eliminaron al vacío. La purificación se logró por HPLC preparativa, eluyendo con 5%-90% ACN/gradiante de agua, para dar 380 mg (41% de rendimiento) del compuesto del título en la forma de un sólido blanco.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9,28 (s, 1 H), 8,36 (d, $J=8,2$ Hz, 1 H), 7,81 (d, $J=7,8$ Hz, 1 H), 7,31 (s, 1 H), 7,23 (dd, $J=8,2$, 2,0 Hz, 1 H), 6,83 (d, $J=8,2$ Hz, 1 H), 5,00 (s, 2 H), 4,90 - 4,83 (m, 2 H); ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) ppm -72,84; ES MS: m/z 351 ($M + H$) $^+$; HPLC: 96,35% (220 nm), 97,02% (MaxPlot). Análisis elemental para $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{BF}_3\text{N}_2\text{O}_4$, Calculado: C, 51,47%; H, 2,88%; N, 8,00%. Encontrado: C, 51,44%; H, 2,86%; N, 8,30%.

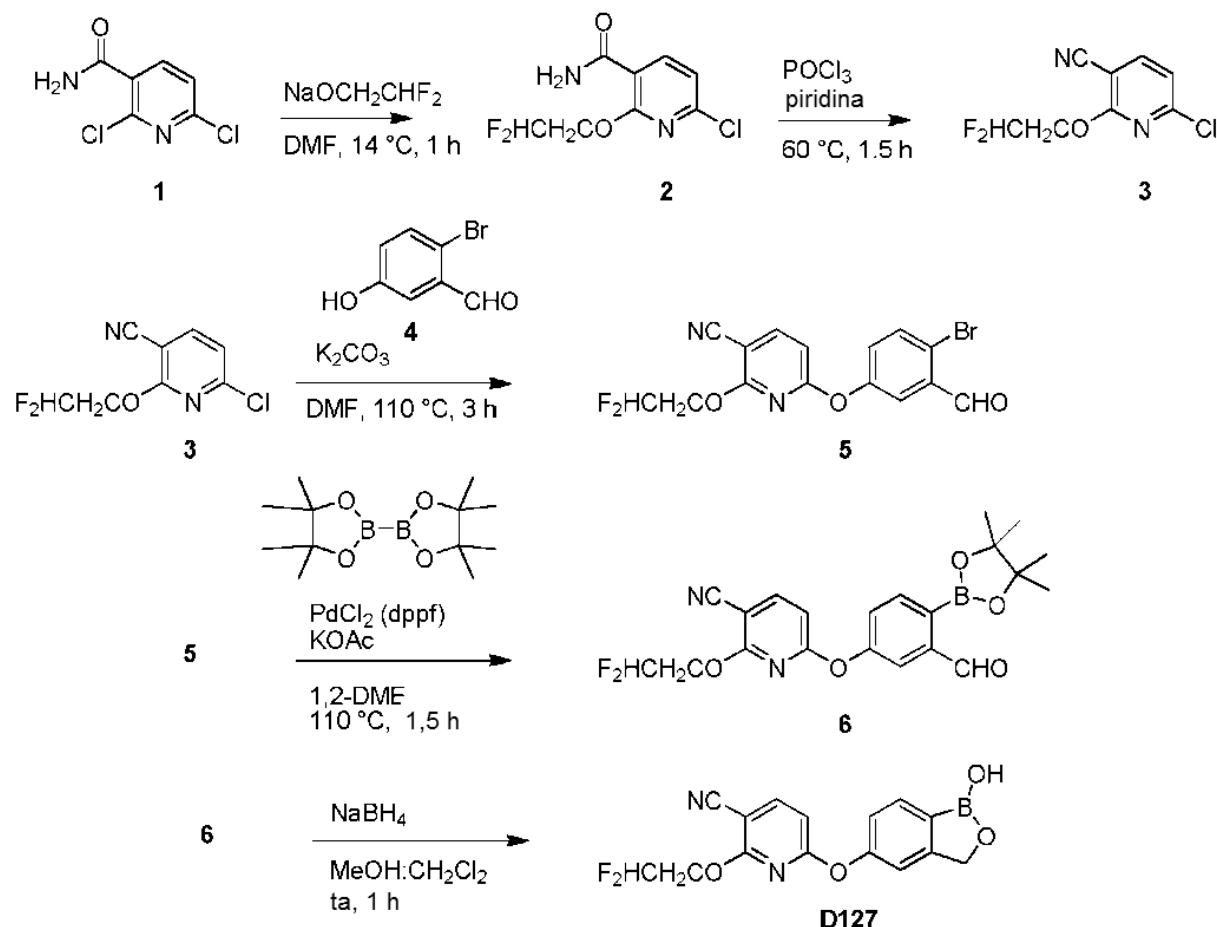
- 15 19ec acetato de 2-[3-ciano-6-(1-hidroxi-1,3-dihidro-benzo[c][1,2]oxaborol-5-iloxi)-piridin-2-iloxi]-etilo (D126)



Éster de ácido 2-[3-ciano-6-(1-hidroxi-1,3-dihidro-benzo[c][1,2]oxaborol-5-iloxi)-piridin-2-iloxi]-etil acético (D126)

- Hace referencia a (D99) para la síntesis de D126, que se aisló como producto secundario durante la purificación por HPLC preparativa de fase inversa de D99. Una mezcla en gradiente de $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (0,1% AcOH) se usó como eluyente para dar D126 (0,25 g, 20%), que se obtuvo como un sólido blanco. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9,24 (s, 1 H), 8,24 (d, $J=8,2$ Hz, 1 H), 7,77 (d, $J=8,2$ Hz, 1 H), 7,26 (s, 1 H), 7,18 (d, $J=7,8$ Hz, 1 H), 6,71 (d, $J=8,2$ Hz, 1 H), 4,98 (s, 2 H), 4,35-4,26 (m, 2 H), 4,22-4,13 (m, 2 H), 1,98 (s, 3 H); RMN de ^{13}C (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 170,86, 164,58, 163,75, 156,71, 155,37, 147,67, 132,62, 120,87, 115,95, 114,86, 104,43, 89,54, 70,34, 65,92, 62,27, 21,22 (no se observó boro sustituido C); MS (ES) m/z : 355 ($M + 1$) $^+$; Pureza de HPLC 96,66% (Maxplot), 97,43% (220 nm). Análisis elemental para $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{BN}_2\text{O}_6$: Calculado C = 57,66 %, H = 4,27 %, N = 7,91 %; Encontrado C = 57,58%, H = 4,41%, N = 7,71%.

19ed 2-(2,2-Difluoro-etoxi)-6-(1-hidroxi-1,3-dihidro-benzo[c][1,2]oxaborol-5-iloxi)-nicotinonitrilo (D127)



6-Cloro-2-(2,2-difluoro-etoxi)-nicotinamida (2)

Se añadió gota a gota 2,2-difluoroetanol (3,51 ml, 55,5 mmol) en 30 minutos a una suspensión de NaH (2,22 g, 60% p/p dispersión en aceite) en 1,2-dimetoxietano (40,0 ml) a 14 °C y se agitó durante 1 hora. Una porción de esta disolución (25 ml, 35 mmol) se añadió gota a gota en 10 minutos a una disolución de 2,6-dicloro-nicotinamida (5,30 g, 27,7 mmol) en dimetilformamida (40 ml) a 14 °C. La suspensión resultante se agitó durante una hora más a 14 °C, se diluyó con agua (600 ml) y se extrajo con EtOAc (3 × 400 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para dar el compuesto del título en la forma de un sólido anaranjado ligero (6,39 g, 97%). Esto se usó sin más purificación.

RMN de ¹H 400 MHz (d₆-DMSO) δ 8,19 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,87 (br s, 1H), 7,53 (br s, 1H), 7,28 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,47 (tt, J = 54,7, 3,5 Hz, 1H), 4,66 (td, J = 11,3, 3,5 Hz, 2H).

6-Cloro-2-(2,2-difluoro-etoxi)-nicotinonitrilo (3)

Se añadió POCl₃ (7,5 ml, 81 mmol) a una disolución de 6-cloro-2-(2,2-difluoro-etoxi)-nicotinamida (6,39 g, 27,0 mmol) en acetonitrilo (100 ml) a 14 °C en 5 minutos. La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 1,5 horas, luego se enfrió hasta temperatura ambiente. La mezcla se vertió en una disolución enfriada con hielo de NaOH acuoso (0,6M, 800 ml) y se extrajo con EtOAc (4 × 800 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice en columna ultrarrápida (20% acetato de etilo/hexanos) para dar el compuesto del título en la forma de un aceite amarillo que se solidificó tras reposar (5,10 g, 86%).

RMN de ¹H 400 MHz (CDCl₃) δ 7,89 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,17 (tt, J = 55,1, 3,5 Hz, 1H), 4,66 (td, J = 13,3, 3,5 Hz, 2H).

6-(4-Bromo-3-formil-fenoxi)-2-(2,2-difluoro-etoxi)-nicotinonitrilo (5)

Una mezcla de 6-cloro-2-(2,2-difluoro-etoxi)-nicotinonitrilo (5,01 g, 22,9 mmol), 2-bromo-5-hidroxi-benzaldehído (3,84

g, 19,1 mmol) y K_2CO_3 (5,3 g, 38 mmol) en dimetilformamida (30 ml) se calentó a 110 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con H_2O (800 ml) y se extrajo con acetato de etilo (4 × 800 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice en columna ultrarrápida (20% acetato de etilo/hexanos) para dar el compuesto del título en la forma de un sólido blanco (6,62 g, 90%)

RMN de 1H 400 MHz ($CDCl_3$) δ 10,36 (s, 1H), 7,94 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,28 (dd, J = 8,6, 3,1 Hz, 1H), 6,70 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,97 (tt, J = 54,7, 4,3 Hz, 1H), 4,31 (td, J = 13,3, 4,3 Hz, 2H).

2-(2,2-Difluoro-etoxi)-6-[3-formil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenoxi]-nicotinonitrilo (6)

Una mezcla de 6-(4-bromo-3-formil-fenoxi)-2-(2,2-difluoro-etoxi)-nicotinonitrilo (6,60 g, 17,2 mmol), bispinacolatodiboro (8,75 g, 34,5 mmol) y KOAc (3,38 g, 34,5 mmol) en 1,2-dimetoxietano (180 ml) se calentó hasta 110 °C durante 10 minutos. Se añadió $PdCl_2(dppf)$ (0,630 g, 0,86 mmol), y la mezcla de reacción se agitó vigorosamente a 110 °C durante 2 horas. Esto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice ultrarrápida (10-40% acetato de etilo/hexanos) para dar el compuesto del título en la forma de un sólido gris claro (5,22 g, 70% de rendimiento).

RMN de 1H 400 MHz (d_6 -DMSO) δ 10,39 (s, 1H), 8,37 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,61 (dd, J = 8,2, 2,3 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,27 (tt, 54,3, 3,5 Hz, 1H), 4,39 (td, J = 14,9, 3,5 Hz, 2H), 1,36 (s, 12H).

2-(2,2-Difluoro-etoxi)-6-(1-hidroxi-1,3-dihidro-benzo[c][1,2]oxaborol-5-iloxi)-nicotinonitrilo (D127)

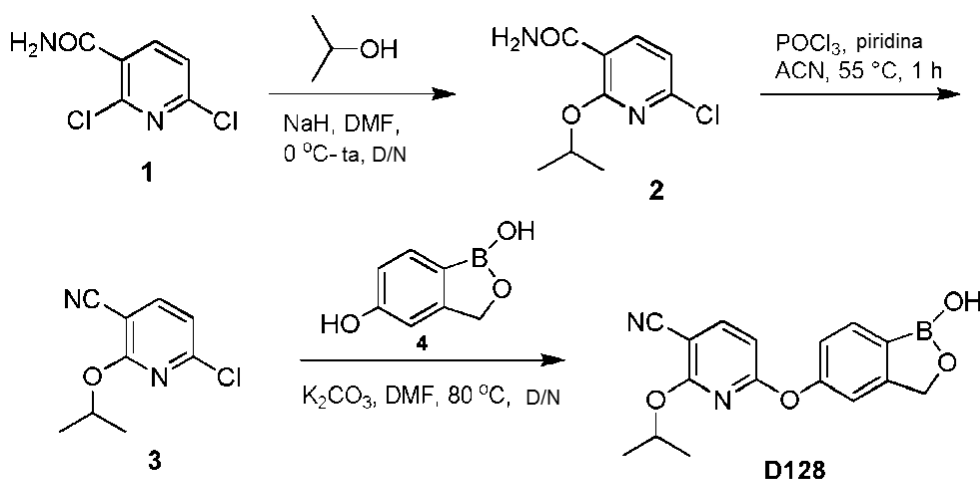
Una disolución de $NaBH_4$ (0,100 g, 2,6 mmol) en metanol anhidro (20 ml) se añadió a una disolución de 2-(2,2-difluoro-etoxi)-6-[3-formil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenoxi]-nicotinonitrilo (5,20 g, 12,1 mmol) en CH_2Cl_2 (80 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. Se añadió luego $NaBH_4$ (0,815 g, 21,5 mmol) sólido en porciones durante 30 minutos a la reacción a temperatura ambiente, y la reacción se agitó durante otros 30 minutos. La reacción se inactivó por adición de ácido acético acuoso al 60% (5 ml), se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente, luego se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice ultrarrápida ($AcOH/MeOH/CH_2Cl_2$ 1:1:100 v/v/v) para dar el compuesto del título en la forma de un aceite viscoso que se liofilizó para dar un sólido blanco (1,92 g, 48% de rendimiento).

RMN de 1H 400 MHz (d_6 -DMSO) δ 9,27 (s, 1H), 8,31 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,20 (dd, J = 7,9, 1,5 Hz, 1H), 6,79 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,25 (tt, J = 54,5, 3,5 Hz, 1H), 4,97 (s, 2H), 4,40 (td, J = 11,4, 3,5 Hz, 2H).

Espectro de masas $[M+H]^+ = 333$.

Pureza HPLC 98,15 % (Maxplot), 97,48 % (220 nm) y 97,44 % (254 nm).

19ee 6-(1-hidroxi-1,3-dihidro-benzo[c][1,2]oxaborol-5-iloxi)-2-isopropoxi-nicotinonitrilo (D128):



6-Cloro-2-isopropoxi-nicotinamida (2)

A una disolución de propan-2-ol (2,94 ml, 39,26 mmol) e DMF (15 ml) a 0 °C se le añadió hidruro de sodio (95% en aceite mineral, 0,94 g, 39,26 mmol) en porciones y se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. Esta mezcla se añadió lentamente a una disolución de 2,6-dicloro-nicotinamida (5,0 g, 26,17 mmol) en DMF (25 ml) a 0 °C. La

mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se eliminó la DMF durante la noche, y la mezcla resultante se diluyó con EtOAc (50 ml), se lavó con disolución de agua (2 x 20 ml) y salmuera (2 x 10 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró para dar un aceite amarillo. La purificación se obtuvo por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, usando 5-50% EtOAc/hexanos como elución en gradiente para dar el compuesto del título (2,94 g, 64%) en forma de un sólido blanco. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,45 (d, J=8,2 Hz, 1 H), 7,73 (br. s., 1 H), 7,03 (d, J=7,8 Hz, 1 H), 5,84 (br. s., 1 H), 5,64 - 5,47 (m, 1 H), 1,45 (d, J=6,3 Hz, 6 H).

6-Cloro-2-isopropoxi-nicotinonitrilo (3)

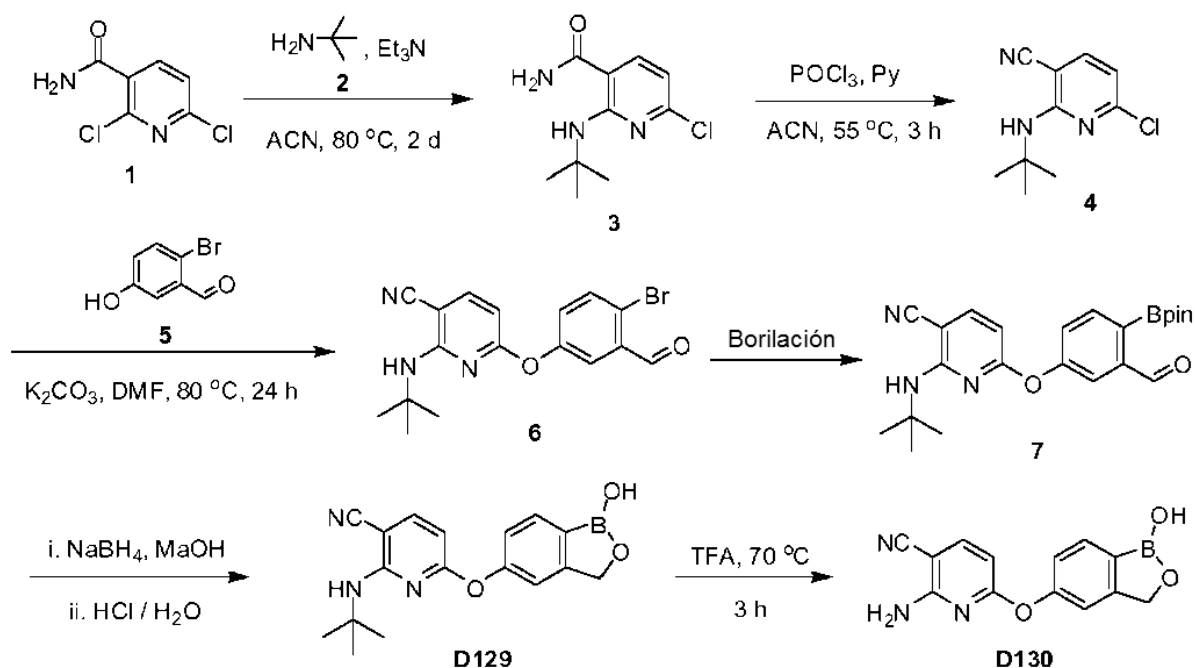
A una disolución de 6-cloro-2-ciclopentiloxi-nicotinamida (2,87 g, 13,37 mmol) y piridina (6,48 ml, 80,22 mmol) en acetonitrilo (25 ml), se le añadió oxicloruro de fósforo (3,68 ml, 40,13 mmol) en un período de 5 min. La reacción se agitó a 55 °C por 1 h. Se evaporó el acetonitrilo al vacío, y el residuo resultante se neutralizó luego con NaOH 1N a 0 °C hasta alcanzar pH ~ 7. Se extrajo la mezcla de reacción con EtOAc (100 ml). Se recogió la capa orgánica y la capa acuosa se extrajo luego con EtOAc (3 x 50 ml). Todos los componentes orgánicos se combinaron y lavaron con salmuera (2 x 25 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron para dar un aceite amarillo. La purificación se obtuvo por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, usando 5-25% EtOAc/hexanos como elución en gradiente para dar el compuesto del título (2,1 g, 81%) en forma de un sólido blanco. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,28 (d, J=8,2 Hz, 1 H), 7,27 (d, J=8,2 Hz, 1 H), 5,34 - 5,20 (m, 1 H), 1,33 (d, J=6,2 Hz, 6 H).

6-(1-Hidroxi-1,3-dihidro-benzo[c][1,2]oxaborol-5-iloxi)-2-isopropoxi-nicotinonitrilo (D128)

A una mezcla de 6-cloro-2-isopropoxi-nicotinonitrilo (0,73 g, 4,0 mmol) y 3H-Benzo[c][1,2]oxaborol-1,5-diol (0,40 g, 2,66 mmol) en DMF (10 ml) se le añadió carbonato de potasio (1,10 g, 7,98 mmol). Se calentó la suspensión resultante a 80 °C durante la noche. Se eliminó la DMF durante la noche, se diluyó el residuo con EtOAc (50 ml), se lavó con agua (10 ml) y salmuera (2 x 10 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dar un aceite pardo. La purificación se obtuvo por HPLC de fase inversa con un gradiente de MeOH/H₂O (0,1% AcOH) como eluyente para proporcionar el compuesto del título (0,21g, 21%) en la forma de un sólido blanco. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9,27 (s, 1 H), 8,23 (d, J=8,6 Hz, 1 H), 7,79 (d, J=7,8 Hz, 1 H), 7,29 (s, 1 H), 7,22 - 7,14 (m, 1 H), 6,70 (d, J=8,2 Hz, 1 H), 4,99 (s, 2 H), 4,85 (sept., J=6,3 Hz, 1 H), 1,19 (d, J=6,3 Hz, 6 H); MS (ES) m/z: 311 (M + 1)⁺; Pureza de HPLC 98,44% (Maxplot), 97,99% (220 nm).

19ef 2-terc-butilamino-6-(1-hidroxi-1,3-dihidro-benzo[c][1,2]oxaborol-5-iloxi)-nicotinonitrilo (D129) y

19eg 2-amino-6-(1-hidroxi-1,3-dihidro-benzo[c][1,2]oxaborol-5-iloxi)-nicotinonitrilo (D130)



2-terc-Butilamino-6-cloro-nicotinamida (3)

A una disolución de 2,6-dicloro-nicotinamida (1) (4 g, 20,9 mmol) en acetonitrilo (anhidro, 60 ml) se le añadieron terc-butilamina (2) (13,28 ml, 12,6 mmol) y trietilamina (15,7 ml, 12,6 mmol). Se calentó la reacción a 80 ° durante 2 días. La disolución se enfrió hasta temperatura ambiente y la suspensión resultante se filtró. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice Biotage, con un gradiente de 20%1-00% EtOAc/hexanos para dar 850 mg (18% de rendimiento) del compuesto del título.

RMN de ^1H (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ ppm 8,51 (br. s., 1 H), 7,47 (d, $J=7,8$ Hz, 1 H), 6,42 (d, $J=7,8$ Hz, 1 H), 5,65 (br. s., 2 H), 1,48 (s, 9 H).

2-terc-Butilamino-6-cloro-nicotinonitrilo (4)

5 A una disolución de 2-terc-butilamino-6-cloro-nicotinamida (3, 850 mg, 3,73 mmol) en acetonitrilo (anhidro, 40 ml) se le añadieron piridina (2,42 ml, 29,9 mmol) y POCl_3 (1,37 ml, 14,9 mmol). Se calentó la reacción a 55° durante 3 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se añadió lentamente disolución de NaOH (10% ac.) hasta pH 9. La disolución se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró al vacío. La purificación se obtuvo por cromatografía en gel de sílice Biotage, eluyendo con un gradiente de 2%-30% EtOAc/hexanos para dar 630 mg (80% de rendimiento) del producto del compuesto del título.

10 RMN de ^1H (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ ppm 7,52 (d, $J=7,9$ Hz, 1 H), 6,56 (d, $J=7,9$ Hz, 1 H), 5,15 (br. s., 1 H), 1,49 (s, 9 H).

6-(4-Bromo-3-formil-fenoxi)-2-terc-butilamino-nicotinonitrilo (6)

15 A una disolución de 2-terc-butilamino-6-cloro-nicotinonitrilo (4, 630 mg, 3 mmol) en DMF (100 ml) se le añadieron 2-bromo-5-hidroxi-benzaldehído (603 mg, 3 mmol) y K_2CO_3 (828 mg, 6 mmol). La reacción se calentó a 80°C durante 24 h. Después de enfriar hasta TA, se eliminó la DMF al vacío. La purificación se obtuvo por cromatografía en gel de sílice Biotage, eluyendo con un gradiente de 2,5%-10% EtOAc/hexanos para dar 950 mg (85% de rendimiento) del compuesto del título.

RMN de ^1H (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ ppm 10,34 (s, 1 H), 7,71 - 7,67 (m, 2 H), 7,62 (d, $J=8,2$ Hz, 1 H), 7,24 (dd, $J=8,6$, 2,8 Hz, 1 H), 6,24 (d, $J=8,2$ Hz, 1 H), 5,04 (s, 1 H), 1,12 (s, 9 H)

20 2-terc-Butilamino-6-[3-formil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenoxi]-nicotinonitrilo (7)

25 A una disolución de 6-(4-bromo-3-formil-fenoxi)-2-terc-butilamino-nicotinonitrilo (6, 950 mg, 2,54 mmol) en 1,4-dioxano (anhidro, 100 ml) se le añadieron bispinacolatodiboro (0,775 g, 3,05 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (0,19 g, 0,25 mmol) y KOAc (0,75 g, 7,62 mmol). La disolución se agitó a TA con burbujeo de N_2 durante 30 minutos, luego se calentó a 100°C durante 3 horas. La disolución se filtró y concentró al vacío. La purificación se obtuvo por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 5%-30% EtOAc/hexanos para dar 1 g del compuesto (93,5% de rendimiento) (7).

RMN ^1H (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ ppm 10,63 (s, 1 H), 7,96 (d, $J=8,2$ Hz, 1 H), 7,74 (d, $J=2,2$ Hz, 1 H), 7,63 - 7,60 (m, 1 H), 7,34 (dd, $J=8,1$, 2,1 Hz, 1 H), 6,22 (d, $J=8,2$ Hz, 1 H), 5,03 (br. s., 1 H), 1,40 (s, 12 H), 1,17 (s, 9H).

2-terc-butilamino-6-(1-hidroxi-1,3-dihidro-benzo[c][1,2]oxaborol-5-iloxi)-nicotinonitrilo (D129)

30 A una disolución de 2-terc-butilamino-6-[3-formil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenoxi]-nicotinonitrilo (7, 1 g, 2,38 mmol) en DMF (anhidra, 100 ml) se le añadió NaBH_4 (0,55 g, 14,25 mmol). La reacción se mantuvo a TA durante 4 horas, antes de la adición de disolución de HCl (1 M, 30 ml). La reacción se mantuvo D/N. Todos los componentes volátiles se eliminaron al vacío. La purificación se logró por HPLC preparativa, eluyendo con 5%-80% ACN/gradiente de agua, para dar 430 mg (56% de rendimiento) del compuesto del título en la forma de un sólido blanco.

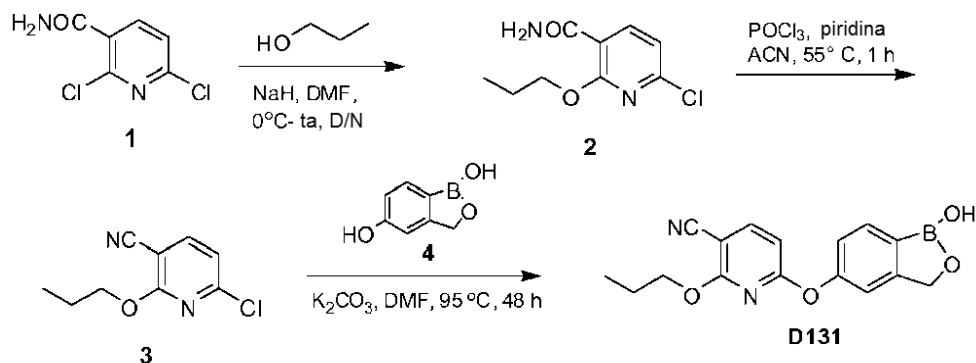
35 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9,21 (s, 1 H), 7,88 (d, $J=8,2$ Hz, 1 H), 7,74 (d, $J=8,2$ Hz, 1 H), 7,19 (s, 1 H), 7,09 (dd, $J=7,8$, 1,9 Hz, 1 H), 6,31 (d, $J=8,2$ Hz, 1 H), 5,94 (s, 1 H), 4,93 (s, 2 H), 1,03 (s, 9 H); ES MS: m/z 324 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$; HPLC: 96,97% (220 nm), 96,71 % (MaxPlot).

2-amino-6-(1-hidroxi-1,3-dihidro-benzo[c][1,2]oxaborol-5-iloxi)-nicotinonitrilo (D130)

40 Una disolución de (D129) (400 mg, 1,23 mmol) en TFA (25 ml) se calentó a 70°C durante 3 h. Todos los componentes volátiles se eliminaron al vacío. La purificación se obtuvo por HPLC preparativa con gradiente 5% - 90% ACN/agua para proporcionar 78 mg (24% de rendimiento) del compuesto del título.

45 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9,23 (s, 1 H), 7,88 (d, $J=8,6$ Hz, 1 H), 7,76 (d, $J=8,2$ Hz, 1 H), 7,21 (d, $J=1,6$ Hz, 1 H), 7,12 - 7,09 (m, 1 H), 6,98 (s, 2 H), 6,19 (d, $J=8,2$ Hz, 1 H), 4,98 (s, 2 H); ES MS: m/z 268 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$; HPLC: 96,36% (220 nm), 97,08% (MaxPlot).

19eh 6-(1-Hidroxi-1,3-dihidro-benzo[c][1,2]oxaborol-5-iloxi)-2-propoxi-nicotinonitrilo (D131)



6-Cloro-2-propoxi-nicotinamida (2):

A una disolución de propan-1-ol (2,94 ml, 39,26 mmol) e DMF (15 ml) a 0 °C se le añadió hidruro de sodio (95% en aceite mineral, 0,94 g, 39,26 mmol) en porciones y se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. Esta mezcla se añadió lentamente a una disolución de 2,6-dicloro-nicotinamida (5,0 g, 26,17 mmol) en DMF (25 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se eliminó la DMF durante la noche, y la mezcla resultante se diluyó con EtOAc (60 ml), se lavó con disolución de agua (2 x 20 ml) y salmuera (2 x 10 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró para dar un aceite amarillo. La purificación se obtuvo por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, usando 5-60% EtOAc/hexanos como elución en gradiente para dar el compuesto del título (3,8 g, 68%) en forma de un aceite transparente. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,46 (d, J=8,2 Hz, 1 H), 7,69 (br. s., 1 H), 7,06 (d, J=8,2 Hz, 1 H), 5,86 (br. s., 1 H), 4,48 (t, J=6,6 Hz, 2 H), 1,99 - 1,79 (m, 2 H), 1,07 (t, J=7,4 Hz, 3 H).

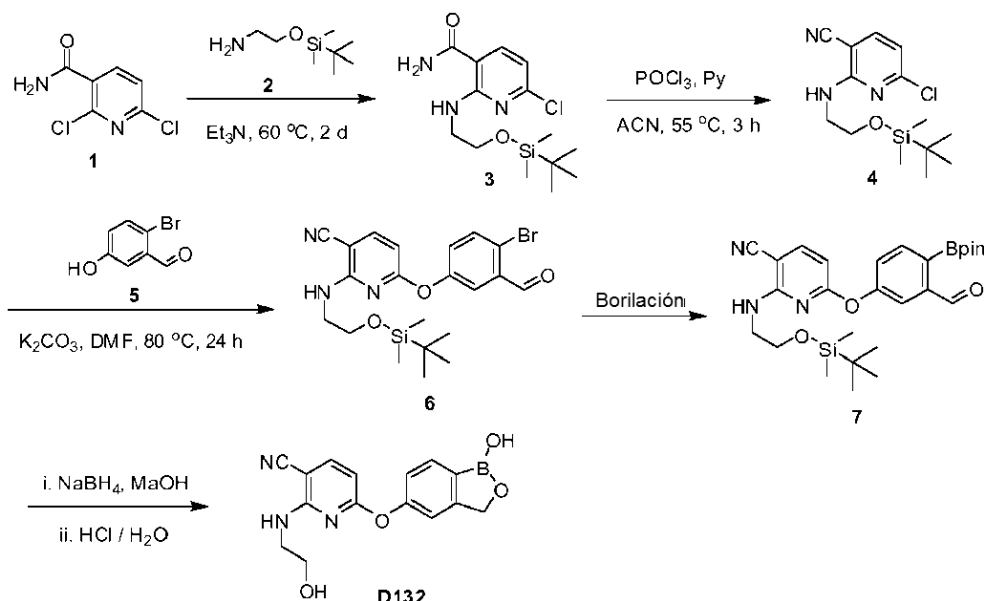
6-Cloro-2-propoxi-nicotinonitrilo (3)

A una disolución de 6-cloro-2-ciclopentiloxi-nicotinamida (3,80 g, 17,71 mmol) y piridina (8,50 ml, 106,21 mmol) en acetonitrilo (25 ml), se le añadió oxicloruro de fósforo (4,81 ml, 53,13 mmol) en un período de 5 min. La reacción se agitó a 55 °C por 1 h. Se evaporó el acetonitrilo al vacío, y el residuo resultante se neutralizó luego con NaOH 1N a 0 °C hasta alcanzar pH ~ 7. Se extrajo la mezcla de reacción con EtOAc (100 ml). Se recogió la capa orgánica y la capa acuosa se extrajo luego con EtOAc (3 x 50 ml). Todos los componentes orgánicos se combinaron y lavaron con salmuera (2 x 25 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron para dar un aceite amarillo. La purificación se obtuvo por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, usando 5-25% EtOAc/hexanos como elución en gradiente para dar el compuesto del título (3,4 g, 98%) en forma de un sólido blanco. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,29 (d, J=7,9 Hz, 1 H), 7,29 (d, J=7,9 Hz, 1 H), 4,31 (t, J=6,5 Hz, 2 H), 1,79 - 1,66 (m, 2 H), 0,96 (t, J=7,5 Hz, 3 H).

6-(1-Hidroxi-1,3-dihidro-benzo[c][1,2]oxaborol-5-iloxi)-2-isopropoxi-nicotinonitrilo (D131)

A una mezcla de 6-cloro-2-propoxi-nicotinonitrilo (0,54 g, 3,0 mmol) y 3H-Benzo[c][1,2]oxaborol-1,5-diol (0,40 g, 2,0 mmol) en DMF (10 ml) se le añadió carbonato de potasio (0,83 g, 6,0 mmol). La suspensión resultante se calentó a 95 °C durante 48 h. Se eliminó la DMF durante la noche, el residuo se diluyó con EtOAc (50 ml), se lavó con agua (10 ml) y salmuera (2 x 10 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dar un aceite pardo. La purificación se obtuvo por HPLC de fase inversa con un gradiente de MeOH/H₂O (0,1% AcOH) como el eluyente para proporcionar el compuesto del título (0,25g, 26%) en la forma de un sólido blanco. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9,25 (s, 1 H), 8,24 (d, J=8,2 Hz, 1 H), 7,79 (d, J=7,8 Hz, 1 H), 7,29 (s, 1 H), 7,17 - 7,22 (m, 1 H), 6,69 (d, J=8,6 Hz, 1 H), 4,99 (s, 2 H), 4,07 (t, J=6,8 Hz, 2 H), 1,65 - 1,55 (m, 2 H), 0,81 (t, J=7,4 Hz, 3 H); MS (ES) m/z: 311 (M + 1)⁺; Pureza de HPLC 98,36% (Maxplot), 97,66% (220 nm).

19ei 6-(1-hidroxi-1,3-dihidro-benzo[c][1,2]oxaborol-5-iloxi)-2-(2-hidroxi-etilamino)-nicotinonitrilo (D132)



2-[2-(terc-Butil-dimetil-silaniloxi)-etilamino]-6-cloro-nicotinamida (3)

5 A una disolución de 2,6-dicloro-nicotinamida (**1**) (3 g, 15,7 mmol) en acetonitrilo (anhidro, 50 ml) se le añadieron 22-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-etilamina (**2**) (2,75 g, 15,7 mmol) y trietilamina (2,2 ml, 15,7 mmol). Se calentó la reacción a 60° durante 2 días. La disolución se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró al vacío. La purificación se obtuvo por cromatografía en gel de sílice Biotage, eluyendo con un gradiente de 10%-100% EtOAc/hexanos para dar 2 g (40,6%) del compuesto del título.

10 RMN de ^1H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 8,64 (br. s., 1 H), 7,51 (d, $J=8,2$ Hz, 1 H), 6,47 (d, $J=7,8$ Hz, 1 H), 5,66 (br. s., 2 H), 3,79 (t, $J=5,5$ Hz, 2 H), 3,62 (q, $J=5,5$ Hz, 2 H), 0,91 (s, 9 H), 0,07 (s, 6 H).

2-[2-(terc-Butil-dimetil-silaniloxi)-etilamino]-6-cloro-nicotinonitrilo (4)

15 A una disolución de 2-[2-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-etilamino]-6-cloro-nicotinamida (3, 300 mg, 0,96 mmol) en acetonitrilo (anhidro, 50 ml) se le añadieron piridina (0,62 ml, 7,65 mmol) y POCl_3 (0,35 ml, 382 mmol). Se calentó la reacción a 60° durante 1 hora. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se añadió lentamente disolución de NaOH (10% ac.) hasta pH 9. Se añadió EtOAc (200 ml) y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo luego con EtOAc (2 x 200 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró al vacío. La purificación se obtuvo por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 1%-20% EtOAc/hexanos para dar 220 g (78% de rendimiento) del producto del título.

20 RMN de ^1H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 7,48 (d, $J=7,9$ Hz, 1 H), 6,51 (d, $J=7,9$ Hz, 1 H), 5,62 (br. s., 1 H), 3,71 (t, $J=5,2$ Hz, 2 H), 3,54 (q, $J=5,3$ Hz, 2 H), 0,83 (s, 9 H), 0,00 (s, 6 H).

6-(4-Bromo-3-formil-fenoxi)-2-[2-(tert-butil-dimetil-silaniloxi)-etilamino]-nicotinonitrilo (6)

25 A una disolución de 2-[2-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-etilamino]-6-cloro-nicotinonitrilo (4, 1,1 g, 3,5 mmol) en DMF (80 ml) se le añadieron 2-bromo-5-hidroxi-benzaldehído (5, 0,75 g, 3,7 mmol) y K_2CO_3 (0,97 g, 7,05 mmol). La reacción se calentó a 80 °C durante 24 h. La DMF se eliminó al vacío. La purificación se obtuvo por cromatografía en gel de sílice Biotage, eluyendo con un gradiente de 1%-3% EtOAc/hexanos para dar 1,26 g (75% de rendimiento) del compuesto del título.

RMN de ^1H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 10,31 (s, 1 H), 7,72 (d, $J=2,8$ Hz, 1 H), 7,62 (dd, $J=8,6, 3,8$ Hz, 2 H), 7,21 - 7,26 (m, 1 H), 6,17 (d, $J=8,3$ Hz, 1 H), 5,55 (t, $J=4,9$ Hz, 1 H), 3,59 (t, $J=5,3$ Hz, 2 H), 3,27 (q, $J=5,2$ Hz, 2 H), 0,85 (s, 9 H), 0,00 (s, 6 H)

30 2-[2-(terc-Butil-dimetil-silaniloxi)-etilamino]-6-[3-formil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenoxi]-nicotinonitrilo (7)

A una disolución de 6-(4-bromo-3-formil-fenoxi)-2-[2-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-etilamino]-nicotinonitrilo (6, 1,26 g, 2,65 mmol) en 1,4-dioxano (anhidro, 150 ml) se le añadieron bispinacolatodiboro (0,807 g, 3,18 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$

(0,19 g, 0,26 mmol) y KOAc (0,78 g, 7,95 mmol). La disolución se agitó a TA con burbujeo de N₂ durante 30 minutos, luego se calentó a 100 °C durante 3 horas. La disolución se filtró y concentró al vacío. La purificación se obtuvo por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 5%-25% EtOAc/hexanos para dar 1,11 g (80% de rendimiento) del compuesto del título.

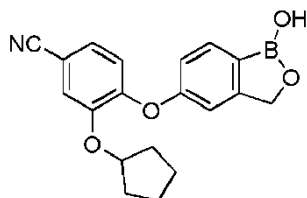
- 5 RMN de ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 10,63 (s, 1 H), 7,94 (d, J=8,2 Hz, 1 H), 7,78 (d, J=1,9 Hz, 1 H), 7,64 (d, J=8,2 Hz, 1 H), 7,37 (dd, J=8,1, 2,1 Hz, 1 H), 6,17 (d, J=8,2 Hz, 1 H), 5,57 (br. s., 1 H), 3,62 (t, J=5,1 Hz, 2 H), 3,32 (q, J=5,1 Hz, 2 H), 1,40 (s, 12 H), 0,88 (s, 9 H), 0,03 (s, 6 H)

6-(1-hidroxi-1,3-dihidro-benzo[c][1,2]oxaborol-5-iloxi)-2-(2-hidroxi-etilamino)-nicotinonitrilo (D132)

- 10 A una disolución de 2-[2-(terc-butil-dimetil-silanilo)-etilamino]-6-[3-formil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenoxi]-nicotinonitrilo (7, 1,11 g, 2,12 mmol) en MeOH (anhidro, 60 ml) se le añadió NaBH₄ (0,48 g, 12,7 mmol). La reacción se agitó a TA durante 4 horas, antes de la adición de disolución de HCl (1 M, 20 ml). Después de agitar durante la noche, todos los componentes volátiles se eliminaron al vacío. La purificación se logró por HPLC preparativa, eluyendo con 5%-90% ACN/gradiente de agua, para dar 86,3 mg (13% de rendimiento) del compuesto del título en la forma de un sólido blanco.

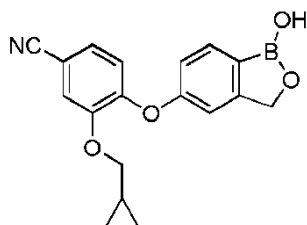
- 15 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9,20 (s, 1 H), 7,87 (d, J=8,6 Hz, 1 H), 7,73 (d, J=8,2 Hz, 1 H), 7,21 (s, 1 H), 7,13 - 7,08 (m, 2 H), 6,14 (d, J=8,2 Hz, 1 H), 4,96 (s, 2 H), 4,59 - 4,55 (m, 1 H), 3,32 - 3,29 (m, 2 H), 3,16 - 3,10 (m, 2 H); ES MS: m/z 268 (M + H)⁺; HPLC: 98,95% (220 nm), 98,66% (MaxPlot).

19ej 3-(ciclopentiloxi)-4-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-5-iloxi)benzonitrilo (D133)



- 20 Una disolución de 3-hidroxi-4-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-5-iloxi)benzonitrilo (0,500 g, 1,87 mmol), yoduro de ciclopentilo (0,65 ml, 5,61 mmol) y *N,N*-dimetilformamida (30 ml) bajo un globo de nitrógeno se enfrió hasta 0 °C en un baño de agua con hielo. Se añadió hidruro de sodio (0,224 g, 5,61 mmol) y luego la reacción se agitó durante 5 minutos en un baño de agua con hielo. La reacción se agitó luego a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió más yoduro de ciclopentilo (0,22 ml, 1,87 mmol) y la reacción se enfrió hasta 0 °C en un baño de agua con hielo. Se añadió hidruro de sodio (0,075 g, 1,87 mmol) y la reacción se agitó a 0 °C durante 5 minutos. La reacción se agitó luego a temperatura ambiente durante otras 2 horas. Se añadió agua para inactivar el exceso de hidruro, y la reacción se neutralizó luego usando HCl 1 M. Se añadió agua y la disolución se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y luego se filtró. El disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó por columna de gel de sílice usando Combiflash para dar 3-(ciclopentiloxi)-4-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-5-iloxi)benzonitrilo (0,396 g, 63% de rendimiento).
- 25 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,25 (m, 2 H), 1,38 (m, 2 H), 1,50 (m, 2 H), 1,73 (m, 2 H), 4,86 (m, 2 H), 6,84 (s, 1 H), 6,87 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 7,18 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 7,40 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,58 (s, 1 H), 7,64 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 9,06 (s, 1 H).
- 30

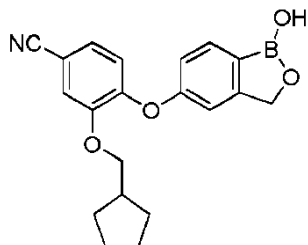
19ek 3-(ciclopropilmetoxi)-4-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-5-iloxi)benzonitrilo (D134)



- 35 Una disolución de ciclopropano de bromometilo (0,544 ml, 5,61 mmol), yoduro de sodio (4,20 g, 28,05 mmol) y *N,N*-dimetilformamida (30 ml) bajo un globo de nitrógeno se agitó a 70 °C durante 3 horas. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se añadieron 3-hidroxi-4-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-5-iloxi)benzonitrilo (0,500 g, 1,87 mmol) y más *N,N*-dimetilformamida (30 ml). La reacción se enfrió hasta 0 °C en un baño de agua con hielo y se añadió hidruro de sodio (0,224 g, 5,61 mmol). La reacción se agitó bajo un globo de nitrógeno a 0°C durante 5 minutos y luego a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió agua para inactivar el exceso de hidruro, y la disolución se neutralizó usando HCl 1 M. Se añadió agua y la disolución se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y luego se filtró. El disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó por columna de gel de sílice usando Combiflash para dar 3-(ciclopropilmetoxi)-4-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-5-iloxi)benzonitrilo (0,225 g, 37% de
- 40
- 45

rendimiento). RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 0,15 (d, $J = 4,5$ Hz, 2 H), 0,43 (d, $J = 7,6$ Hz, 2 H), 1,06 (septeto, $J = 6,7$ Hz, 1 H), 3,90, (d, $J = 6,9$ Hz, 1 H), 4,91 (s, 2 H), 6,95 (m, 2 H), 7,13 (d, $J = 8,2$ Hz, 1 H), 7,42 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H), 7,62 (s, 1 H), 7,70 (d, $J = 8,6$ Hz, 1 H), 9,12 (s, 1 H).

19el 3-(ciclopentilmetoxi)-4-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-5-iloxi)benzonitrilo (D135)

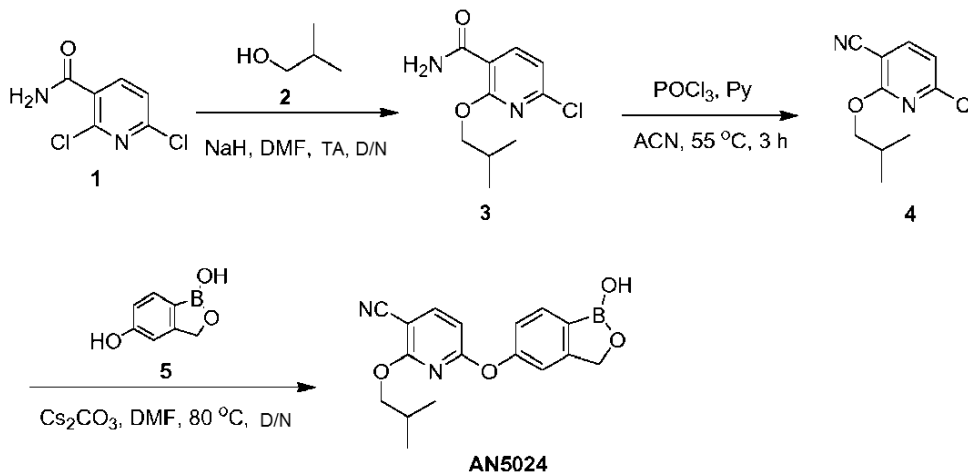


5

Este compuesto se preparó en un modo similar a aquel de **D133**.

ES(-)MS $m/z = 348$ (M-H) $^-$; RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,05 (m, 2 H), 1,37 (m, 4 H), 1,47 (m, 2 H), 2,07 (septeto, $J = 7,2$ Hz, 1 H), 3,88 (d, $J = 6,4$ Hz, 2 H), 4,88 (s, 2 H), 6,88 (s, 1 H), 6,90 (dd, $J = 8,1, 2,2$ Hz, 1 H), 7,21 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H), 7,45 (dd, $J = 8,2, 2,0$ Hz, 1 H), 7,66 (m, 2 H), 9,08 (s, 1 H).

10 19em 6-(1-Hidroxi-1,3-dihidro-benzo[c][1,2]oxaborol-5-iloxi)-2-isobutoxi-nicotinonitrilo (D136)



6-Cloro-2-isobutoxi-nicotinamida (3)

A una disolución de 2,6-dicloro-nicotinamida (**1**) (3 g, 15,7 mmol) en acetonitrilo (anhidro, 30 ml) se le añadieron 2-metil-propan-1-ol (**2**) (1,22 g, 16,5 mmol) y NaH (0,42 g, 16,5 mmol). La reacción se mantuvo a TA D/N. La suspensión se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice Biotage, con un gradiente de 10%-80% EtOAc/hexanos para dar 2,39 g (66% de rendimiento) del compuesto del título.

RMN de ^1H (400 MHz, $\text{CLOROFORMO}-d$) δ ppm 8,46 (d, $J = 7,8$ Hz, 1 H), 7,70 (br. s., 1 H), 7,06 (d, $J = 7,8$ Hz, 1 H), 6,09 (br. s., 1 H), 4,30 (d, $J = 6,6$ Hz, 2 H), 2,25 - 2,11 (m, 1 H), 1,07 (d, $J = 6,6$ Hz, 6 H).

20 6-Cloro-2-isobutilamino-nicotinonitrilo (4)

A una disolución de 6-cloro-2-isobutoxi-nicotinamida (**3**, 2,39 g, 10,4 mmol) en acetonitrilo (anhidro, 150 ml) se le añadieron piridina (6,75 ml, 83,5 mmol) y POCl_3 (3,82 ml, 41,7 mmol). Se calentó la reacción a 55° durante 3 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se añadió lentamente disolución de NaOH (10% ac.) hasta pH 9. Se añadió EtOAc (60 ml) y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo luego con EtOAc (2 x 60 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró al vacío. La purificación se obtuvo por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 2%-30% EtOAc/hexanos para dar 2 g (91% de rendimiento) del producto.

RMN de ^1H (400 MHz, $\text{CLOROFORMO}-d$) δ ppm 7,80 (d, $J = 8,0$ Hz, 1 H), 6,99 (d, $J = 8,0$ Hz, 1 H), 4,20 (d, $J = 6,6$ Hz, 2 H), 2,21 - 2,09 (m, 1 H), 1,05 (d, $J = 6,6$ Hz, 6 H).

6-(1-Hidroxi-1,3-dihidro-benzo[c][1,2]oxaborol-5-iloxi)-2-isobutoxi-nicotinonitrilo (D136)

A una disolución de 6-cloro-2-isobutilamino-nicotinonitrilo (**4**, 1,12 g, 5,33 mmol) en DMF (anhidra, 30 ml) se le añadieron 3H-benzo[c][1,2]oxaborol-1,5-diol (400 mg, 2,67 mmol) y Cs_2CO_3 (1,91 g, 5,87 mmol). La reacción se calentó a 80° durante 2 horas en microondas. Luego se evaporó la DMF al vacío. La purificación se logró por HPLC preparativa, eluyendo con gradiente de 5%-90% ACN/agua, para dar 250 mg (29% de rendimiento) del compuesto del título en la forma de un sólido blanco.

RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 9,23 (br s, 1 H), 8,20 (d, $J=8,2$ Hz, 1 H), 7,77 (d, $J=7,9$ Hz, 1 H), 7,17 (d, $J=8,0$ Hz, 1 H), 6,66 (d, $J=8,6$ Hz, 1 H), 4,97 (s, 2 H), 3,89 (d, $J=6,6$ Hz, 2 H), 1,95-1,80 (m, 1 H), 0,80 (d, $J=6,6$ Hz, 6 H); ES MS: m/z 323 (M-H)⁺; HPLC: 99,25% (220 nm), 99,43% (MaxPlot).

19en 5-[2-Ciano-4-(formilaminometil)fenoxi]-1,3-dihidro-1-hidroxi-2,1-benzoxaborol (D137)

Este compuesto se preparó a partir de 2-fluoro-5-formilbenzonitrilo y 4-bromo-3-hidroximetilfenol en el mismo modo que aquel de **D25**,

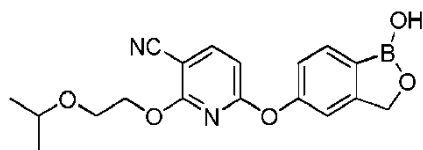
RMN de ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) ppm 4,30 (d, $J = 6,2$ Hz, 2H), 4,94 (s, 2H), 7,0-7,1 (m, 3H), 7,56 (dd, $J = 8,8, 1,2$ Hz, 1H), 7,7-7,8 (m, 2H), 8,13 (s, 1H), 8,56 (br s, 1H), 9,21 (s, 1H).

19eo Hidrocloruro de 5(2-aminometil-4-cianofenoxi)-1,3-dihidro-1-hidroxi-2,1-benzoxaborol (D138)

Este compuesto se preparó a partir de D137 en el modo similar a aquel de D26.

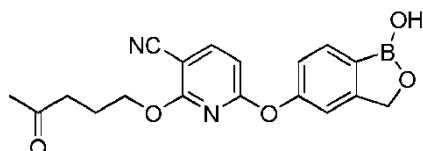
RMN De ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 4,04 (br s, 2H), 4,96 (s, 2H), 7,06-7,16 (m, 3H), 8,05 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 8,45 (br s, 3H), 9,27 (s, 1H).

19eq D140



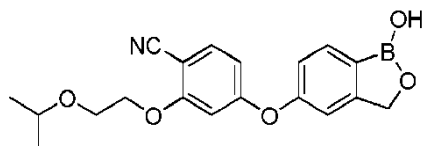
Este compuesto se preparó en un modo similar a D130 usando 2-isopropoxietanol en lugar de propanol.

19er D141



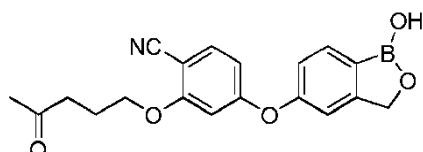
Este compuesto se preparó en un modo similar a D130 usando 3-acetilpropanol en lugar de propanol.

19es D142



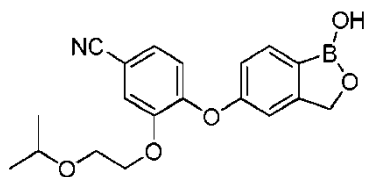
Este compuesto se preparó a partir de D10 y 2-isopropoxietanol por reacción de Mitsunobu.

19et D143



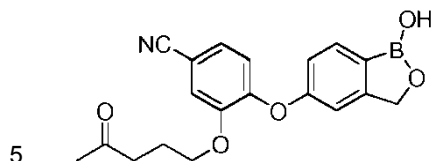
Este compuesto se preparó a partir de D10 y 3-acetilpropanol por reacción de Mitsunobu.

19eu D144



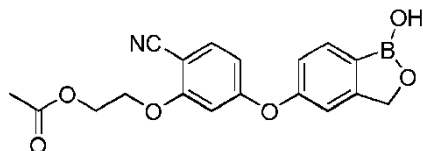
Este compuesto se preparó a partir de D14 y 2-isopropoxietanol por reacción de Mitsunobu.

19ev D145



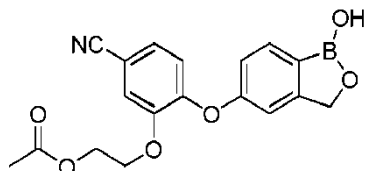
Este compuesto se preparó a partir de D14 y 3-acetilpropanol por reacción de Mitsunobu.

19ew D146



Este compuesto se preparó a partir de D10 y acetato de 2-hidroxietilo por reacción de Mitsunobu.

10 19ex D147



Este compuesto se preparó a partir de D14 y acetato de 2-hidroxietilo por reacción de Mitsunobu.

Ejemplo 20

Ensayos *in vitro*

- 15 Se ensayó la capacidad de los compuestos descritos en este documento de inhibir las citocinas proinflamatorias o las fosfodiesterasas

Ensayo de citocinas

- 20 Se descongelaron mononucleocitos de sangre periférica humana (PBMC) y se centrifugaron. Se separó por aspiración el medio de crioconservación del sedimento celular, y las células se resuspendieron en medio de cultivo fresco (CM) que comprendía RPMI 1640 y 10% FBS en placas de 96 pocillos. El artículo de ensayo se disolvió en DMSO para formar una muestra 10 mM (DMSO, 100%). Las muestras 10 mM se diluyeron hasta 100 μ M en CM (DMSO, 1%), luego se diluyeron más hasta 10, 1, 0,1, 0,01 μ M en 200 μ l de CM (n = 3). Inductor (1 μ g/ml LPS para TNF- α y IL-1 β [y IL-6] o 20 μ g/ml PHA para IFN γ , IL-2, IL-4, IL-5 e IL-10. Se indujo IL-23 con 100 ng/ml IFN-g + 1 mg/ml LPS, usando células THP-1. Se usó vehículo (1% DMSO) como control para este experimento. Se usó
- 25 vehículo sin inductor como control negativo. Las células se incubaron a 37 °C, 5% CO₂. Los sobrenadantes se extrajeron a las 24 horas (para TNF- α , IL-1 β , IL-2, IL-6 e IFN γ) y a las 48 horas (para IL-4, IL-5, IL-10 e IL-23), y se conservaron a -20 °C. Los sobrenadantes se descongelaron y ensayaron para expresión de citocinas usando esferas específicas de citocinas marcadas con fluorocromo y BD FACSAArray™. Se ensayó IL-23 usando un kit de ELISA comercial (R&D Systems).

30

CI50 (μ M) o % de inhibición a 10 μ M

<i>Compuesto</i>	<i>TNF-α</i>	<i>IL-2</i>	<i>IFN-γ</i>	<i>IL-5</i>	<i>IL-10</i>
D2	++++	++++	++++	++++	+
D3	++++	++++	++++	++++	+
D4	++++	++++	++++	++++	+
D5	++++	+++	++++	++++	+
D6	++++	++++	++++	++	++
D8	+	+++	+	+	+
D10	++++	++	++	++	+++
D11	++++	+++	+++	++	+++
D12	++++	++++	++++	+++	++++
D13	++	+++	+++	+++	+++
D14	++++	++++	++++	++++	+++
D15	++++	++++	++++		
D16	++++	+++	++++		
D17	++	+	+		
D23	++				
D24	+++				
D25	++	++++	+++	++++	+++
D26	+	+++	++	++	+
D28	++++	++++	++++	++++	+++
D29	++++	++++	++++	++++	+
D30	++++	++++	++++	++++	++++
D31	+++				
D32	++++	++++	++++	++++	++++
D33	++++	++++	++++	++++	++++
D34	+++	++++	++++	+++	+++

ES 2 630 036 T3

<i>Compuesto</i>	<i>TNF-α</i>	<i>IL-2</i>	<i>IFN-γ</i>	<i>IL-5</i>	<i>IL-10</i>
D37	++++	++++	++++	++++	++++
D38	++++	++++	++++	++++	+++
D39	^^	^^	^^	^	
D40	++++	++++	++++	++++	++++
D41	+++	++++	++++	+++	+++
D42	^^^	^^^^	^^^^	^^^	^^^
D43	^	^^^^	^^^	^^^	^^^
D45	++++	++++	++++		
D46	++++	++++	++++	++++	++++
D47	++++	++++	++++	++++	+++
D84	+++	+++	++	++	+++
D85	++++	++++	++++	++++	+++
D86	++++	++++	++++	++++	++++
D95	++++	++++	++++	++++	+++
D96	++++	++++	++++	+++	+++
D97	++++	++++	++++	++++	++++
D98	++++	++++	++++	++++	++++
D99	++++	++++	++++	++++	++++
D100	++++	++++	++++	++++	++++
D101	++++	++++	++++	++++	+++
D102	++++	++++	++++	++++	+++
D106	++++	++++	++++	++++	++
D107	++++	++++	++++	++++	++++
D109	++++	++++	++++	++++	++++
D110	++++	++++	++++	++++	+
D111	++++				

<i>Compuesto</i>	<i>TNF-α</i>	<i>IL-2</i>	<i>IFN-γ</i>	<i>IL-5</i>	<i>IL-10</i>
D113	++++	++++	++++	++++	++
D115	++++	++++	++++	++++	++
D118	++++	++++	++++	++++	+++
D119	++++	++++	++++	++++	++++
D120	++++	++++	++++	++++	++++
D121	++++	++++	++++	++++	+++
D123	++++	++++	++++	+++	+++
D124	++++	++++	++++	++++	++++
D125	++++	++++	++++	++++	++++
D126	++++	++++	++++	++++	++++
D127	++++	++++	++++	++++	++++
D128	++++	++++	++++	++++	++++
D129	++++				
D130	++++	++++	++++	++++	++++
D131	++++	++++	++++	++++	++++
D132	++++	++++	++++	++++	++++
D133	++++				
D134	++++				
D135	++++				
D136	++++				
D137	+++	^^^	^^^	^^	^^
D138	+++	^^^	^^	^^^	^^
Rolipram	++++	++++	++++	++++	++++

en donde ^ es <30%, ^^ es 30 a < 60%, ^^^ es 60 a < 90%, ^^^^ es 90 a 100%.

en donde ++++ es <1 μ M, +++ es 1 a < 4 μ M, ++ es 4 a 10 μ M, + es >10 μ M.

Perfil de la isoforma de PDE

- 5 Se expresaron enzimas PDE humanas recombinantes en un sistema baculovírico. El ensayo es una modificación del

- método de la etapa 2 de Thompson & Appleman (Biochem. 10:311-316, 1971), que se adaptó para el formato de placas de 96 pocillos. Se prepararon disoluciones stock a 40 mM en 100% DMSO. El [DMSO] final fue 5%. Cada compuesto se ensayó efectuando diluciones en serie 1 en 4 a una concentración inicial de 100 mM. Cada concentración se ensayó por duplicado. Se generaron CI₅₀ de curvas de 11 puntos y se analizaron usando un software Prism (GraphPad Inc.). Las isoformas de PDE ensayadas incluyen PDE1A3 (cAMP), PDE1A3 (cGMP), PDE2A3, PDE3Cat, PDE4Cat, PDE4A4, PDE4B2, PDE4C2, PDE4D3, PDE5Cat, PDE6AB, PDE7A1, PDE8A1, PDE9A1, PDE10A1 (cAMP), PDE10A1 (cGMP), PDE11A1 (cAMP) y PDE11A1 (cGMP).

Ensayo de PDE4

- Se usó PDE4 parcialmente purificada de células de leucemia mieloide humana U-937. El artículo de ensayo y/o el vehículo se incubó con 0,2 mg de la enzima y cAMP 1 mM que contenía [3H]cAMP 0,01 mM en tampón Tris a pH 7,5 durante 20 minutos a 25 °C. La reacción finalizó hirviendo durante 2 minutos y el AMP resultante se convirtió a adenosina por adición de 10 mg/ml de nucleotidasa de veneno de serpiente y posterior incubación a 37 °C durante 10 minutos. Se une cAMP sin hidrolizar a resina AG1-X2 y la [3H]Adenosina remanente en la fase acuosa se cuantifica por recuento de centelleos. Los artículos de ensayo se ensayaron a 10, 3, 1, 0,3, 0,1, 0,03, 0,01, 0,003 y 0,001 µM para determinación de CI₅₀.

Compuesto	PDE4	Compuesto	PDE4	Compuesto	PDE4
D2	++++	D17	++++	D41	++++
D3	++++	D25	++++	D45	++++
D4	++++	D26	+++	D46	++++
D5	++++	D28	++++	D47	++++
D6	++++	D29	++++	D84	++++
D10	+++	D30	++++	D85	++++
D11	++++	D32	++++	D86	++++
D12	++++	D33	++++	D95	++++
D13	+++	D34	+++	D96	++++
D14	++++	D37	++++	D97	++++
D15	++++	D38	++++	D98	++++
D16	++++	D40	++++	D99	++++
D100	++++	D115	++++	D129	++++
D101	++++	D118	++++	D130	++++
D102	++++	D119	++++	D131	++++
D106	++++	D120	++++	D132	++++
D107	++++	D123	++++	D133	++++
D108	++	D124	++++	D134	++++
D109	++++	D125	++++	D135	++++

Compuesto	PDE4		Compuesto	PDE4		Compuesto	PDE4
D110	++++		D126	++++		D136	++++
D111	++++		D127	++++		Rolipram	++++
D113	++++		D128	++++			

en donde ++++ es <1 µM, +++ es 1 a < 4 µM, ++ es 4 a 10 µM, + es >10 µM.

Ejemplo 21

Ensayos in vivo

1, Actividad antiinflamatoria in vivo en el modelo de edema de oreja de ratón inducido por forbol éster

- 5 Se aplicó en forma tópica forbol 12-miristato 13-acetato (PMA, 5 µg en 20 µl de acetona) a las superficies anterior y posterior de la oreja derecha a ocho grupos de ratones macho derivados de CD-1 (*Ctrl.*) de 5 cada uno (que pesaban 22 ± 2 g). Las sustancias de ensayo y el vehículo (acetona:etanol/1:1, 20 µl/oreja) se aplicaron cada uno a ambas orejas en forma tópica 30 minutos antes y 15 minutos después de la exposición a PMA. Se usó dexametasona (1 mg/oreja x 2) como el control positivo administrada en forma tópica a los animales de ensayo, usando el mismo
- 10 esquema de aplicación. La inflamación de la oreja se midió luego con un micrómetro modelo Dyer 6 horas después de la aplicación de PMA como un índice de inflamación. El porcentaje de inhibición se calculó de acuerdo con la fórmula: $[(I_c - I_t)/I_c] \times 100\%$, en donde I_c e I_t se refieren al incremento del espesor de la oreja (mm) en los ratones control y tratados, respectivamente. El porcentaje de inhibición de 30 por ciento o más en la inflamación de la oreja se consideró actividad antiinflamatoria significativa.

Compuesto	Vehículo	Dosis 20 µl/oreja × 2	% de inhibición
D4	Acetona:Etanol/1:1	1 mg/oreja x2	**
D4	Acetona:Etanol/1:1	1 mg/oreja x 2	***
D5	Acetona:Etanol/1:1	1 mg/oreja x2	**
D6	Acetona:Etanol/1:1	1 mg/oreja x2	**
D6	Acetona:Etanol/1:1	0,2 mg/oreja x2	*
D10	Acetona:Etanol/1:1	1 mg/oreja x2	***
D12	Acetona:Etanol/1:1	1 mg/oreja x2	**
D12	Acetona:Etanol/1:1	0,2 mg/oreja x2	*
D14	Acetona:Etanol/1:1	1 mg/oreja x2	*
D14	95% Etanol	0,05 mg/oreja x 2	*
D14	95% Etanol	0,17 mg/oreja x 2	*
D14	95% Etanol	0,51 mg/oreja x2	*
D14	95% Etanol	1 mg/oreja x 2	*
D15	Acetona:Etanol/1:1	1 mg/oreja x2	**
D16	Acetona:Etanol/1:1	1 mg/oreja x 2	****

ES 2 630 036 T3

Compuesto	Vehículo	Dosis 20 µl/oreja × 2	% de inhibición
D16	Acetona:Etanol/1:1	0,2 mg/oreja x 2	***
D24	Acetona:Etanol/1:1	1 mg/oreja x 2	***
D29	Acetona:Etanol/1:1	1 mg/oreja x2	*
D31	Acetona:Etanol/1:1	1 mg/oreja x2	**
D32	Acetona:Etanol/1:1	1 mg/oreja	*
D32	Acetona:Etanol/1:1	1 mg/oreja x 2	*
D33	Acetona:Etanol/1:1	1 mg/oreja	*
D34	Acetona:Etanol/1:1	1 mg/oreja	*
D37	Acetona:Etanol/1:1	1 mg/oreja x2	***
D37	95% Etanol	3 mg/oreja x 2	***
D46	Acetona:Etanol/1:1	1 mg/oreja x 2	***
D46	Acetona:Etanol/1:1	1 mg/oreja x2	***
D46	Acetona:Etanol/1:1	0,2 mg/oreja x2	*
D46	Acetona:Etanol/1:1	0,1 mg/oreja x2	*
D46	95% Etanol	0,05 mg/oreja x 2	*
D46	95% Etanol	0,17 mg/oreja x 2	*
D46	95% Etanol	0,5 mg/oreja x 2	*
D46	95% Etanol	3 mg/oreja x 2	***
D86	95% Etanol	0,063 mg/oreja x 2	*
D86	95% Etanol	0,21 mg/oreja x 2	*
D86	95% Etanol	0,63 mg/oreja x 2	*
D86	95% Etanol	3 mg/oreja x 2	*
D95	95% Etanol	0,02 mg/oreja x2	*
D95	95% Etanol	0,06 mg/oreja x2	*
D95	95% Etanol	0,2 mg/oreja x2	*
D97	95% Etanol	0,056 mg/oreja x2	*

ES 2 630 036 T3

Compuesto	Vehículo	Dosis 20 µl/oreja × 2	% de inhibición
D97	95% Etanol	0,19 mg/oreja x2	*
D97	95% Etanol	0,56 mg/oreja x2	**
D98	95% Etanol	0,02 mg/oreja x 2	*
D98	95% Etanol	0,06 mg/oreja x 2	*
D98	95% Etanol	0,2 mg/oreja x 2	**
D99	95% Etanol	0,02 mg/oreja x 2	*
D99	95% Etanol	0,067 mg/oreja x 2	*
D99	95% Etanol	0,2 mg/oreja x 2	*
D99	95% Etanol	3 mg/oreja x 2	***
D100	95% Etanol	0,028 mg/oreja x2	*
D100	95% Etanol	0,093 mg/oreja x2	*
D100	95% Etanol	0,28 mg/oreja x2	**
D101	95% Etanol	0,8 mg/oreja x 2	*
D101	95% Etanol	2,4 mg/oreja x 2	*
D102	95% Etanol	0,02 mg/oreja x 2	*
D102	95% Etanol	0,067 mg/oreja x 2	*
D102	95% Etanol	0,2 mg/oreja x 2	*
D102	95% Etanol	3 mg/oreja x 2	**
D102	95% Etanol	1 mg/oreja x 2	**
D107	95% Etanol	0,24 mg/oreja x 2	**
D107	95% Etanol	0,8 mg/oreja x 2	***
D107	95% Etanol	2,4 mg/oreja x 2	***
D107	95% Etanol	0,24 mg/oreja x 2	*
D107	95% Etanol	0,02 mg/oreja x 2	*
D107	95% Etanol	0,067 mg/oreja x 2	**
D107	95% Etanol	0,2 mg/oreja x 2	***

Compuesto	Vehículo	Dosis 20 µl/oreja × 2	% de inhibición
D107	95% Etanol	0,02 mg/oreja x 2	*
D107	95% Etanol	0,06 mg/oreja x 2	*
D109	95% Etanol	0,02 mg/oreja x 2	*
D109	95% Etanol	0,067 mg/oreja x 2	*
D109	95% Etanol	0,2 mg/oreja x 2	*
D110	95% Etanol	0,02 mg/oreja x 2	*
D110	95% Etanol	0,06 mg/oreja x 2	*
D110	95% Etanol	0,2 mg/oreja x 2	*
D111	95% Etanol	0,015 mg/oreja x 2	*
D111	95% Etanol	0,05 mg/oreja x 2	*
D111	95% Etanol	0,15 mg/oreja x 2	*
D111	95% Etanol	1 mg/oreja x 2	*
D124	95% Etanol	1 mg/oreja x 2	*
Dexametasona		1 mg/oreja x 2	***

en donde * es <30%, * es 30 a < 60%, *** es 60 to < 90%, **** es 90 a 100%.

2. Actividad antiinflamatoria *in vivo* en el modelo de edema de oreja de ratón inducido por oxazolona

- 5 Se usaron grupos de 5 ratones BALB/c que pesaban 23 ± 2 g. Los abdómenes previamente rasurados de los animales de ensayo se sensibilizaron por aplicación de 100 µl de disolución al 1,5% de oxazolona en acetona. Siete días después de la sensibilización inicial, las sustancias de ensayo, así como también el vehículo (acetona:etanol/1:1, 20 µl/oreja) se administraron cada uno en forma tópica a las superficies anterior y posterior de la oreja derecha 30 minutos antes y 15 minutos después de la exposición a una segunda aplicación de oxazolona (1% en acetona, 20 ml/oreja) por la ruta tópica. Como control positivo, se administró indometacina (0,3 mg/oreja x 2) por
- 10 vía tópica, usando el mismo esquema de tratamiento que para los compuestos de ensayo. Veinticuatro horas después de la segunda aplicación de la oxazolona, se midió el espesor de la oreja de cada ratón usando un micrómetro modelo Dyer. Un 30 por ciento de inhibición o más del espesor de la oreja relativo al vehículo control se consideró significativo e indicó una posible actividad antiinflamatoria

Compuesto	Vehículo	Dosis 20 µl/oreja × 2	% de inhibición
D4	Acetona:Etanol/1:1	1 mg/oreja x 2	***
D4	Acetona:Etanol/1:1	0,02 mg/oreja x 2	*
D5	Acetona:Etanol/1:1	1 mg/oreja x 2	***
D6	Acetona:Etanol/1:1	1 mg/oreja x 2	*

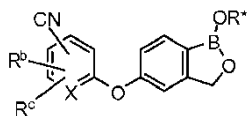
ES 2 630 036 T3

Compuesto	Vehículo	Dosis 20 µl/oreja × 2	% de inhibición
D6	Acetona:Etanol/1:1	0,2 mg/oreja x 2	*
D12	Acetona:Etanol/1:1	1 mg/oreja x 2	***
D12	Acetona:Etanol/1:1	0,2 mg/oreja x 2	*
D15	Acetona:Etanol/1:1	1 mg/oreja x 2	****
D16	95% Etanol	3 mg/oreja x 2	*
D37	Acetona:Etanol/1:1	1 mg/oreja x 2	*
D46	Acetona:Etanol/1:1	1 mg/oreja x 2	*
D96	Acetona:Etanol/1:1	1 mg/oreja x 2	*
D97	95% Etanol	0,56 mg/oreja x2	*
D99	95% Etanol	0,02 mg/oreja x 2	*
D99	Acetona:Etanol/1:1	1 mg/oreja x 2	*
D102	Acetona:Etanol/1:1	1 mg/oreja x 2	*
D107	95% Etanol	2,4 mg/oreja x 2	*
D111	95% Etanol	0,15 mg/oreja x 2	*
D124	Acetona:Etanol/1:1	1 mg/oreja x 2	*
Indometacina	95% Etanol	0,3 mg/oreja x 2	****

en donde * es <20%, ** es 20 a < 30%, *** es 30 a < 40%, **** es 40 a 60%.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene una estructura de acuerdo con la fórmula:



o su sal farmacéuticamente aceptable;

5 en la que

R* es H;

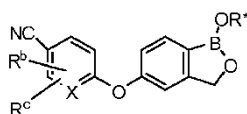
X es N o CH;

10 R^b y R^c son miembros independientemente seleccionados entre H, OR⁴, NR⁴R⁵, SR⁴, -S(O)R⁴, -S(O)₂R⁴, -S(O)₂NR⁴R⁵, -C(O)R⁴, -C(O)OR⁴, -C(O)NR⁴R⁵, nitro, halógeno, alquilo sustituido o insustituido, heteroalquilo sustituido o insustituido, cicloalquilo sustituido o insustituido, heterocicloalquilo sustituido o insustituido, arilo sustituido o insustituido y heteroarilo sustituido o insustituido, en donde cada R⁴ y R⁵ es un miembro independientemente seleccionado entre H, nitro, halógeno, ciano, alquilo sustituido o insustituido, heteroalquilo sustituido o insustituido, cicloalquilo sustituido o insustituido, heterocicloalquilo sustituido o insustituido, arilo sustituido o insustituido y heteroarilo sustituido o insustituido;

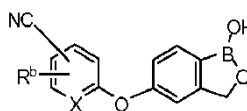
15 con la salvedad que R⁴ y R⁵, junto con los átomos a los que están unidos, se combinan opcionalmente para formar un anillo heterocicloalquilo sustituido o no sustituido de 5 a 7 miembros; y

con la salvedad que R^b y R^c no pueden ser ambos H.

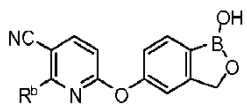
2. El compuesto según la reivindicación 1, en donde el compuesto tiene una estructura de acuerdo con la fórmula



20 3. El compuesto según la reivindicación 1, en donde el compuesto tiene una estructura de acuerdo con la fórmula



y opcionalmente la fórmula



25 en donde R^b es un miembro seleccionado entre OR⁴ y NR⁴R⁵, en donde R⁴ y R⁵ son miembros independientemente seleccionados entre H, alquilo sustituido o insustituido, heteroalquilo sustituido o insustituido, cicloalquilo sustituido o insustituido, heterocicloalquilo sustituido o insustituido, arilo sustituido o insustituido, y heteroarilo sustituido o insustituido;

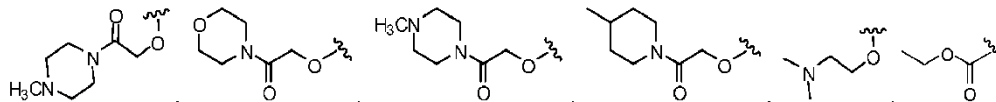
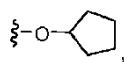
con la salvedad que R⁴ y R⁵, junto con los átomos a los que están unidos, se combinan opcionalmente para formar un anillo heterocicloalquilo sustituido o insustituido de 5 a 7 miembros.

30 4. El compuesto según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde R^b y R^c son cada uno independientemente un miembro seleccionado entre: halógeno, haloalquilo, -C(O)R⁴, -C(O)OR⁴, -C(O)NR⁴R⁵, -CH₂C(O)OR⁴, -CH₂NHC(O)R⁴ y OR⁴, en donde R⁴ y R⁵ son miembros independientemente seleccionados entre H y alquilo sustituido o insustituido.

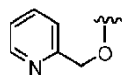
35 5. El compuesto según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde R^b y R^c son cada uno independientemente un miembro seleccionado entre -OR⁴, -C(O)R⁴, -C(O)OR⁴ y -C(O)NR⁴R⁵, en donde cada R⁴ y R⁵ son miembros independientemente seleccionados entre H, metilo, etilo, metoxietilo, ciclopropilo, 2-(dimetilamino)etilo, 2-piridinilmetilo, 2-(4-ciano)piridinilo.

6. El compuesto según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde R^b y R^c se seleccionan cada uno

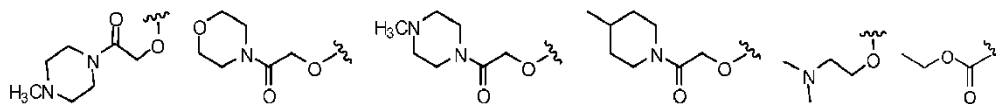
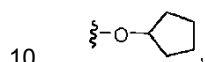
independientemente entre -OH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCH₂CH₂OCH₃, -OCH₂C(O)OH, -OCH₂C(O)OCH₂CH₃, -OCH₂C(O)OC(CH₃)₃, -C(O)OCH₃, -C(O)OH, -C(O)H, -OCH₂C(O)N(CH₂CH₃)₂,



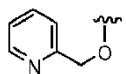
5 y



7. El compuesto según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde R^c es H y R^b es un miembro seleccionado entre - OH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCH₂CH₂OCH₃, -OCH₂C(O)OH, -OCH₂C(O)OCH₂CH₃, -OCH₂C(O)OC(CH₃)₃, -C(O)OCH₃, -C(O)OH, -C(O)H, -OCH₂C(O)N(CH₂CH₃)₂,



y



15 8. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde R^b es OR⁴, en donde R⁴ es alquilo opcionalmente sustituido con por lo menos un resto halógeno, hidroxilo, éter, carboxi o éster.

9. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde R^b es OR⁴, en donde R⁴ es alquilo insustituido, alquilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ o C₆ opcionalmente sustituido; y opcionalmente R⁴ es metilo, etilo, propilo, isopropilo o isobutilo.

20 10. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, R^b es -O(CH₂)_{m1}OC(O)R^{4d}, en donde m1 es un miembro seleccionado entre 1 o 2 o 3 o 4 o 5 o 6, y R^{4d} es alquilo insustituido.

11. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde R^b es -O(CH₂)_{m1}C(O)R^{4d}, en donde m1 es un miembro seleccionado entre 1 o 2 o 3 o 4 o 5 o 6, y R^{4d} es alquilo insustituido.

25 12. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde R^b es -O(CH₂)_{m2}C(O)NR^{4e}R^{4f}, en donde m2 es un miembro seleccionado entre 1 o 2 o 3 o 4 o 5 o 6, y R^{4e} y R^{4f} se seleccionan independientemente entre H o alquilo insustituido, o R^{4e} y R^{4f}, junto con el nitrógeno al que están unidos, se unen opcionalmente para formar un anillo sustituido o insustituido de 4 a 8 miembros.

13. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde R^b es OR⁴, en donde R⁴ es cicloalquilo sustituido o insustituido, opcionalmente R⁴ es ciclopentilo o ciclohexilo sustituido.

30 14. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde R^b es -O(CH₂)_{m5}OR³⁰, en donde m5 es 1 o 2 o 3 o 4 o 5 o 6, y R³⁰ es H o alquilo insustituido o tetrahidropirano insustituido, opcionalmente R³⁰ es alquilo C₁ o C₂ o C₃ o C₄ o C₅ o C₆.

15. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde R^b es -O(CH₂)_{m5}OR³⁰, en donde m5 es 1 o 2 o 3 o 4 o 5 o 6, y R³⁰ es cicloalquilo de 3-6 miembros, opcionalmente R³⁰ es ciclopropilo o ciclopentilo.

35 16. El compuesto según la reivindicación 1 o la reivindicación 2 o cualquiera de las reivindicaciones 8 a 15, en donde R^c es F o Cl.

17. El compuesto según la reivindicación 1 o la reivindicación 2 o cualquiera de las reivindicaciones 8 a 15, en donde R^c es cicloalquilo insustituido.

18. El compuesto según la reivindicación 1 o la reivindicación 2 o cualquiera de las reivindicaciones 8 a 15, en donde R^c es haloalquilo.

19. El compuesto según la reivindicación 1, en donde el compuesto es:

6-((1-hidroxi-1,3-dihidrobenczo[c][1,2]oxaborol-5-il)oxi)-2-(2-isopropoxietoxi)nicotinonitrilo.

20. El compuesto según la reivindicación 1, en donde el compuesto es:

6-((1-hidroxi-1,3-dihidrobenczo[c][1,2]oxaborol-5-il)oxi)-2-((4-oxopentil)oxi)nicotinonitrilo.

5 21. El compuesto según la reivindicación 1, en donde el compuesto es:

acetato de 2-[3-ciano-6-(1-hidroxi-1,3-dihidro-benzo[c][1,2]oxaborol-5-iloxi)-piridin-2-iloxi]-etilo; 6-(1-Hidroxi-1,3-dihidro-benzo[c][1,2]oxaborol-5-iloxi)-2-isobutoxi-nicotinonitrilo; 2-Etoxi-6-(1-hidroxi-1,3-dihidro-benzo[c][1,2]oxaborol-5-iloxi)-nicotinonitrilo; 2-Ciclopentiloxi-6-(1-hidroxi-1,3-dihidro-benzo[c][1,2]oxaborol-5-iloxi)-nicotinonitrilo; 6-(1-Hidroxi-1,3-dihidro-benzo[c][1,2]oxaborol-5-iloxi)-2-(2-hidroxi-etoxi)-nicotinonitrilo; 4-(1-Hidroxi-1,3-dihidro-benzo[c][1,2]oxaborol-5-iloxi)-2-(2-metoxietoxi)-benzonitrilo; 6-(1-Hidroxi-1,3-dihidro-benzo[c][1,2]oxaborol-5-iloxi)-2-metoxi-nicotinonitrilo; 6-((1-hidroxi-1,3-dihidrobenczo[c][1,2]oxaborol-5-il)oxi)-2-(3-isopropoxipropoxi)nicotinonitrilo.

22. Una formulación farmacéutica que comprende: (a) un compuesto según cualquier reivindicación precedente o su sal farmacéuticamente aceptable y (b) un excipiente farmacéuticamente aceptable, opcionalmente en donde la formulación es para uso tópico.

15 23. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21 para uso como medicamento.

24. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21 para uso en el tratamiento y/o la prevención de una afección seleccionada entre: periodontitis, queratoconjuntivitis sicca, artritis reumatoidea, artrosis, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, artritis psoriásica, artritis traumática, artritis con rubeola, enfermedad inflamatoria de los intestinos, esclerosis múltiple, psoriasis, enfermedad injerto contra hospedante, lupus eritematoso sistémico, lupus eritematoso cutáneo, síndrome de choque tóxico, síndrome de intestino irritable, degeneración muscular, rechazos de injertos, pancreatitis, insulinitis, glomerulonefritis, nefropatía diabética, fibrosis renal, insuficiencia renal crónica, gota, lepra, sinovitis aguda, síndrome de Reiter, artritis gotosa, enfermedad de Behcet, espondilitis, endometriosis, afecciones inflamatorias no articulares como síndrome del disco intervertebral, bursitis, tendinitis, tenosinovitis o síndrome fibromiálgico; y dolor agudo y crónico, incluidos, aunque sin limitarse a ello, dolor neurológico, neuropatías, polineuropatías, polineuropatías relacionadas con diabetes, traumatismo, migraña, tensión y cefalea en brotes, enfermedad de Horton, úlceras varicosas, neuralgias, dolor músculo-esquelético, dolor óseo-traumático, fracturas, algodistrofia, espondilartritis, fibromialgia, síndrome del miembro fantasma, lumbalgia, dolor vertebral, dolor postquirúrgico, ciática inducida por un disco intervertebral herniado, dolor relacionado con el cáncer, dolor vascular, dolor visceral, dolor relacionado con el alumbramiento o el VIH. dermatitis atópica; acné rosácea; y acné.

30 25. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21 para uso en el tratamiento y/o la prevención de una afección seleccionada entre: psoriasis; lupus eritematoso cutáneo; dermatitis atópica; acné rosácea; y acné.

FIGURA 3A

Estructura	X	R ^b	R
	CH	F	
		Cl	
		CH ₃	
		CH ₂ CH ₃	
		Alquilo C ₃	
		Alquilo C ₄	
		Alquilo C ₅	
		Alquilo C ₆	
		Cicloalquilo C ₃	
		Cicloalquilo C ₄	
		Cicloalquilo C ₅	
		Cicloalquilo C ₆	
		CH ₂ R	OH
			NH ₂
			N(CH ₃) ₂
			NHCHO
		CHO	
		CH=N-OH	
		COOR	H
			CH ₃
			CH ₂ CH ₃
		CF ₃	
		NHR	H
			CH ₃
			C(CH ₃) ₃
			CH ₂ Ph
			CH ₂ CH ₂ OH
			CH ₂ CH ₂ OCH ₃
			CH ₂ CH ₂ OCH ₂ Ph
		N(CH ₃)R	CH ₃
			CH ₂ CH ₂ OH
			CH ₂ CH ₂ OCH ₃
		OH	
		Alcoxi C ₁	

FIGURA 3B

Estructura	X	R ^b	R
	CH	Alcoxi C ₂	
		Alcoxi C ₃	
		Alcoxi C ₄	
		OCH ₂ CH ₂ R	F
			N(CH ₃) ₂
			OH
			OCH ₃
			OC(O)CH ₃
		OCH ₂ CF ₃	
		OCH ₂ CHF ₂	
		OC(O)CH ₃	
		OCH ₂ C(O)R	OH
			OCH ₂ CH ₃
			OC(CH ₃) ₃
			N(CH ₂ CH ₃) ₂
	N	F	
		Cl	
		CH ₃	
		CH ₂ CH ₃	
		Alquilo C ₃	
		Alquilo C ₄	
		Alquilo C ₅	

FIGURA 3C

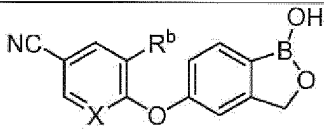
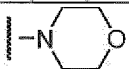
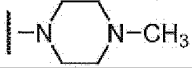
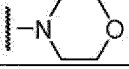
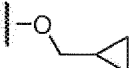
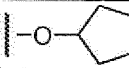
Estructura	X	R ^b	R
	N	Alquilo C ₆	
		Cicloalquilo C ₃	
		Cicloalquilo C ₄	
		Cicloalquilo C ₅	
		Cicloalquilo C ₆	
		Cicloalquilo C ₇	
		Cicloalquilo C ₈	
		CH ₂ R	OH
			NH ₂
			N(CH ₃) ₂
			
			
			NHCHO
		CHO	
		CH=N-OH	
		COOR	H
			CH ₃
			CH ₂ CH ₃
		CF ₃	
		NHR	H
			CH ₃
			C(CH ₃) ₃
			CH ₂ Ph
			CH ₂ CH ₂ OH
			CH ₂ CH ₂ OCH ₃
			CH ₂ CH ₂ OCH ₂ Ph
		N(CH ₃)R	CH ₃
			CH ₂ CH ₂ OH
			CH ₂ CH ₂ OCH ₃
			
			
		OH	
		Alcoxi C ₁	
		Alcoxi C ₂	
		Alcoxi C ₃	
		Alcoxi C ₄	
			
			

FIGURA 3D

Estructura	X	R ^b	R
	N		
		OCH ₂ CH ₂ R	F
			N(CH ₃) ₂
			OH
			OCH ₃
			OC(O)CH ₃
			-OCH(CH ₃) ₂
			-CH ₂ COCH ₃
		OCH ₂ CF ₃	
		OCH ₂ CHF ₂	
		OC(O)CH ₃	
		OCH ₂ C(O)R	OH
			OCH ₂ CH ₃
	CH		OC(CH ₃) ₃
			N(CH ₂ CH ₃) ₂
		F	
		Cl	
		CH ₃	
		CH ₂ CH ₃	
		Alquilo C ₃	
		Alquilo C ₄	
		Alquilo C ₅	
		Alquilo C ₆	
		Cicloalquilo C ₃	
		Cicloalquilo C ₄	
		Cicloalquilo C ₅	
		Cicloalquilo C ₆	
		Cicloalquilo C ₇	
		Cicloalquilo C ₈	
		CH ₂ R	OH
			NH ₂
			N(CH ₃) ₂

FIGURA 3E

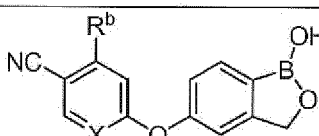
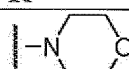
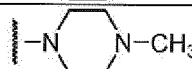
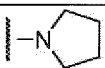
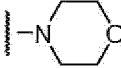
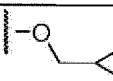
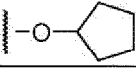
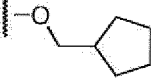
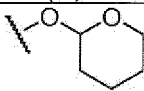
Estructura	X	R ^b	R
	CH	CH ₂ R	  NHCHO
		CHO	
		CH=N-OH	
		COOR	H
			CH ₃
			CH ₂ CH ₃
		CF ₃	
		NHR	H
			CH ₃
			C(CH ₃) ₃
			CH ₂ Ph
			CH ₂ CH ₂ OH
			CH ₂ CH ₂ OCH ₃
			CH ₂ CH ₂ OCH ₂ Ph
		N(CH ₃)R	CH ₃
			CH ₂ CH ₂ OH
			CH ₂ CH ₂ OCH ₃
			
			
		OH	
		Alcoxi C ₁	
		Alcoxi C ₂	
		Alcoxi C ₃	
		Alcoxi C ₄	
			
			
			
		OCH ₂ CH ₂ R	F
			N(CH ₃) ₂
			OH
			OCH ₃
			OC(O)CH ₃
			
		OCH ₂ CF ₃	

FIGURA 3F

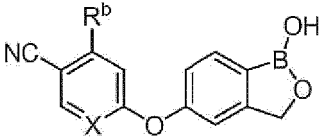
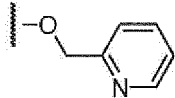
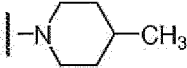
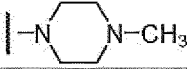
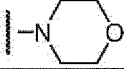
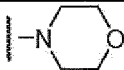
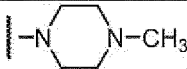
Estructura	X	R ^b	R
	CH		
		OC(O)CH ₃	
		OCH ₂ C(O)R	OH
			OCH ₂ CH ₃
			OC(CH ₃) ₃
			N(CH ₂ CH ₃) ₂
			
			
			
	N	F	
		Cl	
		CH ₃	
		CH ₂ CH ₃	
		Alquilo C ₃	
		Alquilo C ₄	
		Alquilo C ₅	
		Alquilo C ₆	
		Cicloalquilo C ₃	
		Cicloalquilo C ₄	
		Cicloalquilo C ₅	
		Cicloalquilo C ₆	
		Cicloalquilo C ₇	
		Cicloalquilo C ₈	
		CH ₂ R	OH
			NH ₂
			N(CH ₃) ₂
			
			
			NHCHO
		CHO	
		CH=N-OH	
		COOR	H
			CH ₃
			CH ₂ CH ₃
		CF ₃	
		NHR	H
			CH ₃
			C(CH ₃) ₃
			CH ₂ Ph

FIGURA 3G

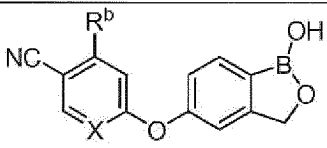
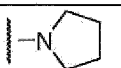
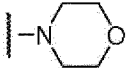
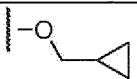
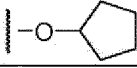
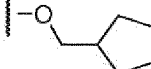
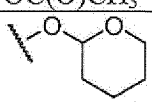
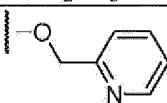
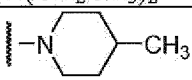
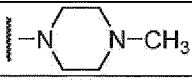
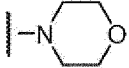
Estructura	X	R ^b	R
	N	NHR	CH ₂ CH ₂ OH
			CH ₂ CH ₂ OCH ₃
			CH ₂ CH ₂ OCH ₂ Ph
		N(CH ₃)R	CH ₃
			CH ₂ CH ₂ OH
			CH ₂ CH ₂ OCH ₃
			
			
		OH	
		Alcoxi C ₁	
		Alcoxi C ₂	
		Alcoxi C ₃	
		Alcoxi C ₄	
			
			
			
		OCH ₂ CH ₂ R	F
			N(CH ₃) ₂
			OH
			OCH ₃
			OC(O)CH ₃
			
		OCH ₂ CF ₃	
			
		OC(O)CH ₃	
		OCH ₂ C(O)R	OH
			OCH ₂ CH ₃
			OC(CH ₃) ₃
			N(CH ₂ CH ₃) ₂
			
			
			

FIGURA 3H

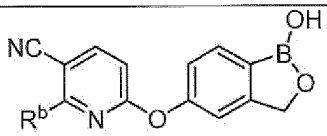
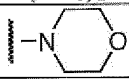
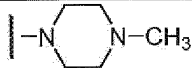
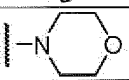
Estructura	X	R ^b	R
	[n/a]	F	
		Cl	
		CH ₃	
		CH ₂ CH ₃	
		Alquilo C ₃	
		Alquilo C ₄	
		Alquilo C ₅	
		Alquilo C ₆	
		Cicloalquilo C ₃	
		Cicloalquilo C ₄	
		Cicloalquilo C ₅	
		Cicloalquilo C ₆	
		Cicloalquilo C ₇	
		Cicloalquilo C ₈	
		CH ₂ R	OH
			NH ₂
			N(CH ₃) ₂
			
			
			NHCHO
		CHO	
		CH=N-OH	
		COOR	H
			CH ₃
			CH ₂ CH ₃
		CF ₃	
		NHR	H
			CH ₃
			C(CH ₃) ₃
			CH ₂ Ph
			CH ₂ CH ₂ OH
			CH ₂ CH ₂ OCH ₃
			CH ₂ CH ₂ OCH ₂ Ph
		N(CH ₃)R	CH ₃
			CH ₂ CH ₂ OH
			CH ₂ CH ₂ OCH ₃
			
			
		OH	
		Alcoxi C ₁	
		Alcoxi C ₂	
		Alcoxi C ₃	

FIGURA 3I

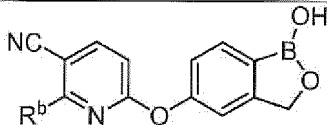
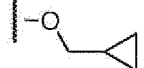
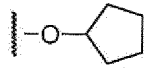
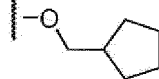
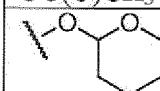
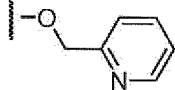
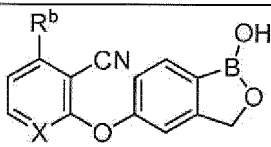
Estructura	X	R ^b	R
	[n/a]	Alcoxi C ₄	
			
			
			
		OCH ₂ CH ₂ R	F
			N(CH ₃) ₂
			OH
			OCH ₃
			OC(O)CH ₃
			
		OCH ₂ CF ₃	
			
		OC(O)CH ₃	
	CH	F	
		Cl	
		CH ₃	
		CH ₂ CH ₃	
		Alquilo C ₃	
		Alquilo C ₄	
		Alquilo C ₅	
		Alquilo C ₆	
		Cicloalquilo C ₃	
		Cicloalquilo C ₄	
		Cicloalquilo C ₅	
		Cicloalquilo C ₆	
		Cicloalquilo C ₇	
		Cicloalquilo C ₈	
		CH ₂ R	OH
			NH ₂

FIGURA 3J

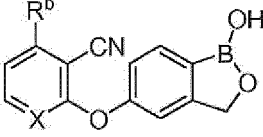
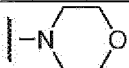
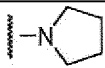
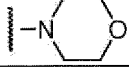
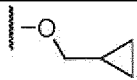
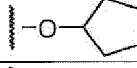
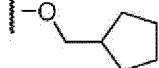
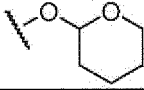
Estructura	X	R ^b	R
	CH	CH ₂ R	N(CH ₃) ₂
			
			
			NHCHO
		CHO	
		CH=N-OH	
		COOR	H
			CH ₃
			CH ₂ CH ₃
		CF ₃	
		NHR	H
			CH ₃
			C(CH ₃) ₃
			CH ₂ Ph
			CH ₂ CH ₂ OH
			CH ₂ CH ₂ OCH ₃
			CH ₂ CH ₂ OCH ₂ Ph
		N(CH ₃)R	CH ₃
			CH ₂ CH ₂ OH
			CH ₂ CH ₂ OCH ₃
			
			
		OH	
		Alcoxi C ₁	
		Alcoxi C ₂	
		Alcoxi C ₃	
		Alcoxi C ₄	
			
			
			
		OCH ₂ CH ₂ R	F
			N(CH ₃) ₂
			OH
			OCH ₃
			OC(O)CH ₃
			
		OCH ₂ CF ₃	

FIGURA 3K

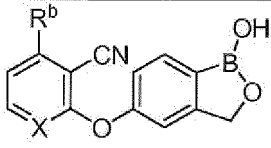
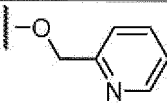
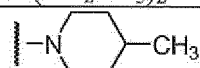
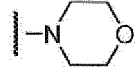
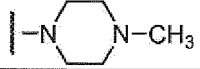
Estructura	X	R ^b	R
	CH		
		OC(O)CH ₃	
		OCH ₂ C(O)R	OH
			OCH ₂ CH ₃
			OC(CH ₃) ₃
			N(CH ₂ CH ₃) ₂
			
			
			
	N	F	
		Cl	
		CH ₃	
		CH ₂ CH ₃	
		Alquilo C ₃	
		Alquilo C ₄	
		Alquilo C ₅	
		Alquilo C ₆	
		Cicloalquilo C ₃	
		Cicloalquilo C ₄	
		Cicloalquilo C ₅	
		Cicloalquilo C ₆	
		Cicloalquilo C ₇	
		Cicloalquilo C ₈	
		CH ₂ R	OH
			NH ₂
			N(CH ₃) ₂
			
			
			NHCHO
		CHO	
		CH=N-OH	
		COOR	H
			CH ₃
			CH ₂ CH ₃
		CF ₃	
		NHR	H
			CH ₃
			C(CH ₃) ₃
			CH ₂ Ph

FIGURA 3L

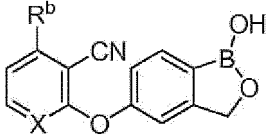
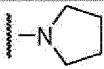
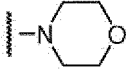
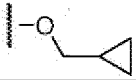
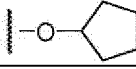
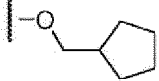
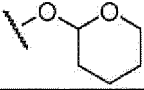
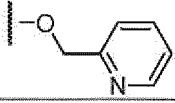
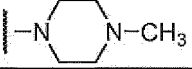
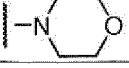
Estructura	X	R ^b	R
	N	NHR	CH ₂ CH ₂ OH
		N(CH ₃)R	CH ₂ CH ₂ OCH ₃
			CH ₂ CH ₂ OCH ₂ Ph
			CH ₃
			CH ₂ CH ₂ OH
			CH ₂ CH ₂ OCH ₃
			
		OH	
		Alcoxi C ₁	
		Alcoxi C ₂	
		Alcoxi C ₃	
		Alcoxi C ₄	
			
			
			
		OCH ₂ CH ₂ R	F
			N(CH ₃) ₂
			OH
			OCH ₃
			OC(O)CH ₃
			
		OCH ₂ CF ₃	
			
		OC(O)CH ₃	
		OCH ₂ C(O)R	OH
			OCH ₂ CH ₃
			OC(CH ₃) ₃
			N(CH ₂ CH ₃) ₂
			
			
			

FIGURA 3M

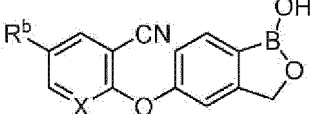
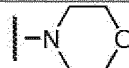
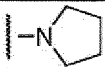
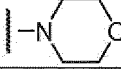
Estructura	X	R ^b	R
	CH	F	
		Cl	
		CH ₃	
		CH ₂ CH ₃	
		Alquilo C ₃	
		Alquilo C ₄	
		Alquilo C ₅	
		Alquilo C ₆	
		Cicloalquilo C ₃	
		Cicloalquilo C ₄	
		Cicloalquilo C ₅	
		Cicloalquilo C ₆	
		Cicloalquilo C ₇	
		Cicloalquilo C ₈	
		CH ₂ R	OH
			NH ₂
			N(CH ₃) ₂
			
			
			NHCHO
		CHO	
		CH=N-OH	
		COOR	H
			CH ₃
			CH ₂ CH ₃
		CF ₃	
		NHR	H
			CH ₃
			C(CH ₃) ₃
			CH ₂ Ph
			CH ₂ CH ₂ OH
			CH ₂ CH ₂ OCH ₃
			CH ₂ CH ₂ OCH ₂ Ph
		N(CH ₃)R	CH ₃
			CH ₂ CH ₂ OH
			CH ₂ CH ₂ OCH ₃
			
			
		OH	
		Alcoxi C ₁	
		Alcoxi C ₂	
		Alcoxi C ₃	

FIGURA 3N

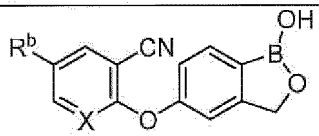
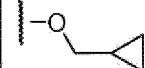
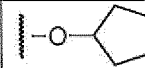
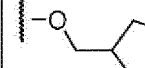
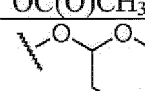
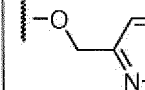
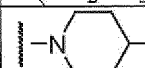
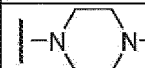
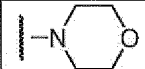
Estructura	X	R ^b	R
	CH	Alcoxi C ₄	
			
			
			
		OCH ₂ CH ₂ R	F
			N(CH ₃) ₂
			OH
			OCH ₃
			OC(O)CH ₃
			
		OCH ₂ CF ₃	
			
		OC(O)CH ₃	
		OCH ₂ C(O)R	OH
			OCH ₂ CH ₃
			OC(CH ₃) ₃
			N(CH ₂ CH ₃) ₂
			
			
			
	N	F	
		Cl	
		CH ₃	
		CH ₂ CH ₃	
		Alquilo C ₃	
		Alquilo C ₄	
		Alquilo C ₅	
		Alquilo C ₆	
		Cicloalquilo C ₃	
		Cicloalquilo C ₄	
		Cicloalquilo C ₅	
		Cicloalquilo C ₆	
		Cicloalquilo C ₇	
		Cicloalquilo C ₈	
		CH ₂ R	OH
			NH ₂

FIGURA 30

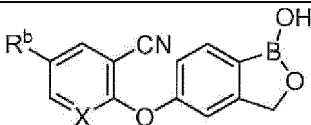
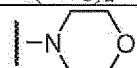
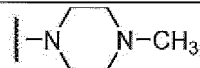
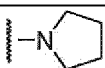
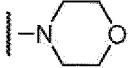
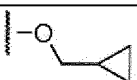
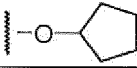
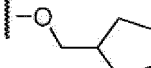
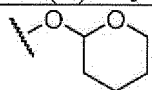
Estructura	X	R ^b	R
	N	CH ₂ R	N(CH ₃) ₂
			
			
			NHCHO
		CHO	
		CH=N-OH	
		COOR	H
			CH ₃
			CH ₂ CH ₃
		CF ₃	
		NHR	H
			CH ₃
			C(CH ₃) ₃
			CH ₂ Ph
			CH ₂ CH ₂ OH
			CH ₂ CH ₂ OCH ₃
			CH ₂ CH ₂ OCH ₂ Ph
		N(CH ₃)R	CH ₃
			CH ₂ CH ₂ OH
			CH ₂ CH ₂ OCH ₃
			
			
		OH	
		Alcoxi C ₁	
		Alcoxi C ₂	
		Alcoxi C ₃	
		Alcoxi C ₄	
			
			
			
		OCH ₂ CH ₂ R	F
			N(CH ₃) ₂
			OH
			OCH ₃
			OC(O)CH ₃
			
		OCH ₂ CF ₃	

FIGURA 3P

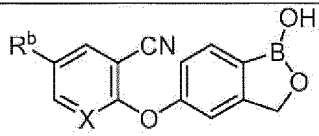
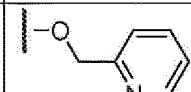
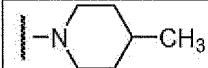
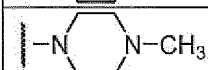
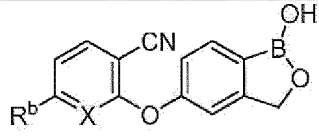
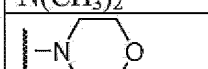
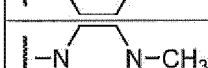
Estructura	X	R ^b	R
	N		
		OC(O)CH ₃	
		OCH ₂ C(O)R	OH
			OCH ₂ CH ₃
			OC(CH ₃) ₃
			N(CH ₂ CH ₃) ₂
			
			
			
	CH	F	
		Cl	
		CH ₃	
		CH ₂ CH ₃	
		Alquilo C ₃	
		Alquilo C ₄	
		Alquilo C ₅	
		Alquilo C ₆	
		Cicloalquilo C ₃	
		Cicloalquilo C ₄	
		Cicloalquilo C ₅	
		Cicloalquilo C ₆	
		Cicloalquilo C ₇	
		Cicloalquilo C ₈	
		CH ₂ R	OH
			NH ₂
			N(CH ₃) ₂
			
			
			NHCHO
		CHO	
		CH=N-OH	
		COOR	H
			CH ₃
			CH ₂ CH ₃
		CF ₃	
		NHR	H
			CH ₃
			C(CH ₃) ₃
			CH ₂ Ph

FIGURA 3Q

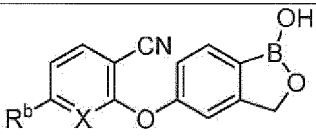
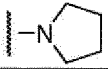
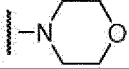
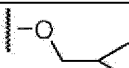
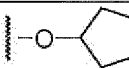
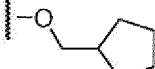
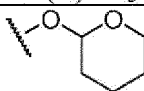
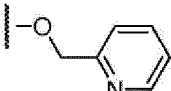
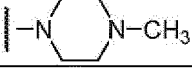
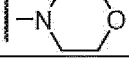
Estructura	X	R ^b	R
	CH	NHR	CH ₂ CH ₂ OH
			CH ₂ CH ₂ OCH ₃
			CH ₂ CH ₂ OCH ₂ Ph
		N(CH ₃)R	CH ₃
			CH ₂ CH ₂ OH
			CH ₂ CH ₂ OCH ₃
			
			
		OH	
		Alcoxi C ₁	
		Alcoxi C ₂	
		Alcoxi C ₃	
		Alcoxi C ₄	
			
			
			
		OCH ₂ CH ₂ R	F
			N(CH ₃) ₂
			OH
			OCH ₃
			OC(O)CH ₃
			
		OCH ₂ CF ₃	
			
		OC(O)CH ₃	
		OCH ₂ C(O)R	OH
			OCH ₂ CH ₃
			OC(CH ₃) ₃
			N(CH ₂ CH ₃) ₂
			
			
			
	N	F	
		Cl	

FIGURA 3R

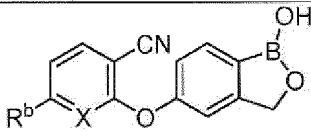
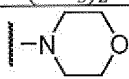
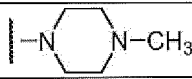
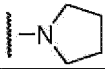
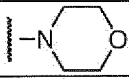
Estructura	X	R ^b	R
	N	CH ₃	
		CH ₂ CH ₃	
		Alquilo C ₃	
		Alquilo C ₄	
		Alquilo C ₅	
		Alquilo C ₆	
		Cicloalquilo C ₃	
		Cicloalquilo C ₄	
		Cicloalquilo C ₅	
		Cicloalquilo C ₆	
		Cicloalquilo C ₇	
		Cicloalquilo C ₈	
		CH ₂ R	OH
			NH ₂
			N(CH ₃) ₂
			
			
			NHCHO
		CHO	
		CH=N-OH	
		COOR	H
			CH ₃
			CH ₂ CH ₃
		CF ₃	
		NHR	H
			CH ₃
			C(CH ₃) ₃
			CH ₂ Ph
			CH ₂ CH ₂ OH
			CH ₂ CH ₂ OCH ₃
			CH ₂ CH ₂ OCH ₂ Ph
		N(CH ₃)R	CH ₃
			CH ₂ CH ₂ OH
			CH ₂ CH ₂ OCH ₃
			
			
		OH	
		Alcoxi C ₁	
		Alcoxi C ₂	
		Alcoxi C ₃	
		Alcoxi C ₄	

FIGURA 3S

Estructura	X	R ^b	R
	N		
		OCH ₂ CH ₂ R	F
			N(CH ₃) ₂
			OH
			OCH ₃
			OC(O)CH ₃
		OCH ₂ CF ₃	
		OC(O)CH ₃	
		OCH ₂ C(O)R	OH
	[n/a]	F	
		Cl	
		CH ₃	
		CH ₂ CH ₃	
		Alquilo C ₃	
		Alquilo C ₄	
		Alquilo C ₅	
		Alquilo C ₆	
		Cicloalquilo C ₃	
		Cicloalquilo C ₄	
		Cicloalquilo C ₅	
		Cicloalquilo C ₆	
		Cicloalquilo C ₇	
		Cicloalquilo C ₈	
		CH ₂ R	OH
			NH ₂
			N(CH ₃) ₂

FIGURA 3T

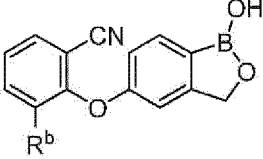
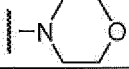
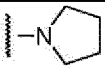
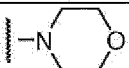
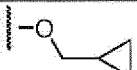
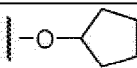
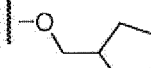
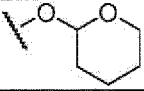
Estructura	X	R ^b	R
	[n/a]	CH ₂ R	  NHCHO
		CHO	
		CH=N-OH	
		COOR	H CH ₃ CH ₂ CH ₃
		CF ₃	
		NHR	H CH ₃ C(CH ₃) ₃ CH ₂ Ph CH ₂ CH ₂ OH CH ₂ CH ₂ OCH ₃ CH ₂ CH ₂ OCH ₂ Ph
		N(CH ₃)R	CH ₃ CH ₂ CH ₂ OH CH ₂ CH ₂ OCH ₃
			
			
		OH	
		Alcoxi C ₁	
		Alcoxi C ₂	
		Alcoxi C ₃	
		Alcoxi C ₄	
			
			
			
		OCH ₂ CH ₂ R	F N(CH ₃) ₂ OH OCH ₃ OC(O)CH ₃ 
		OCH ₂ CF ₃	

FIGURA 3U

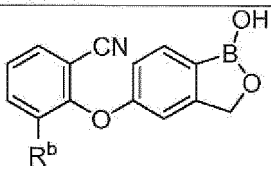
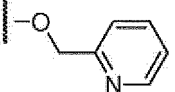
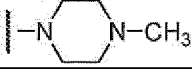
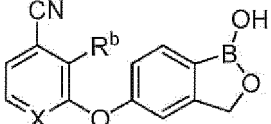
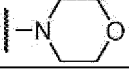
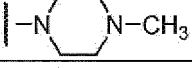
Estructura	X	R ^b	R
	[n/a]		
		OC(O)CH ₃	
		OCH ₂ C(O)R	OH
			OCH ₂ CH ₃
			OC(CH ₃) ₃
			N(CH ₂ CH ₃) ₂
			
			
	CH	F	
		Cl	
		CH ₃	
		CH ₂ CH ₃	
		Alquilo C ₃	
		Alquilo C ₄	
		Alquilo C ₅	
		Alquilo C ₆	
		Cicloalquilo C ₃	
		Cicloalquilo C ₄	
		Cicloalquilo C ₅	
		Cicloalquilo C ₆	
		Cicloalquilo C ₇	
		Cicloalquilo C ₈	
		CH ₂ R	OH
			NH ₂
			N(CH ₃) ₂
			
			
			NHCHO
		CHO	
		CH=N-OH	
		COOR	H
			CH ₃
			CH ₂ CH ₃
		CF ₃	
		NHR	H
			CH ₃
			C(CH ₃) ₃
			CH ₂ Ph

FIGURA 3V

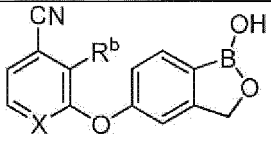
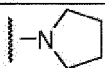
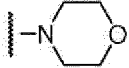
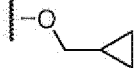
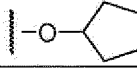
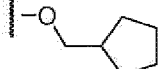
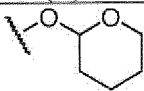
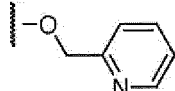
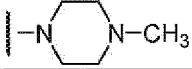
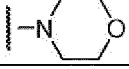
Estructura	X	R ^b	R
	CH	NHR	CH ₂ CH ₂ OH
			CH ₂ CH ₂ OCH ₃
			CH ₂ CH ₂ OCH ₂ Ph
		N(CH ₃)R	CH ₃
			CH ₂ CH ₂ OH
			CH ₂ CH ₂ OCH ₃
			
			
		OH	
		Alcoxi C ₁	
		Alcoxi C ₂	
		Alcoxi C ₃	
		Alcoxi C ₄	
			
			
			
		OCH ₂ CH ₂ R	F
			N(CH ₃) ₂
			OH
			OCH ₃
			OC(O)CH ₃
			
		OCH ₂ CF ₃	
			
		OC(O)CH ₃	
		OCH ₂ C(O)R	OH
			OCH ₂ CH ₃
			OC(CH ₃) ₃
			N(CH ₂ CH ₃) ₂
			
			
			
	N	F	
		Cl	

FIGURA 3W

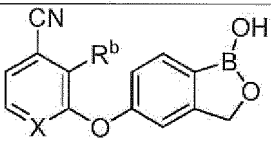
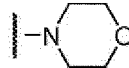
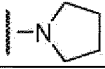
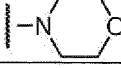
Estructura	X	R ^b	R
	N	CH ₃	
		CH ₂ CH ₃	
		Alquilo C ₃	
		Alquilo C ₄	
		Alquilo C ₅	
		Alquilo C ₆	
		Cicloalquilo C ₃	
		Cicloalquilo C ₄	
		Cicloalquilo C ₅	
		Cicloalquilo C ₆	
		Cicloalquilo C ₇	
		Cicloalquilo C ₈	
		CH ₂ R	OH
			NH ₂
			N(CH ₃) ₂
			
			
			NHCHO
		CHO	
		CH=N-OH	
		COOR	H
			CH ₃
			CH ₂ CH ₃
		CF ₃	
		NHR	H
			CH ₃
			C(CH ₃) ₃
			CH ₂ Ph
			CH ₂ CH ₂ OH
			CH ₂ CH ₂ OCH ₃
			CH ₂ CH ₂ OCH ₂ Ph
		N(CH ₃)R	CH ₃
			CH ₂ CH ₂ OH
			CH ₂ CH ₂ OCH ₃
			
			
		OH	
		Alcoxi C ₁	
		Alcoxi C ₂	
		Alcoxi C ₃	
		Alcoxi C ₄	

FIGURA 3X

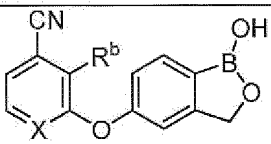
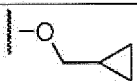
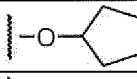
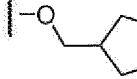
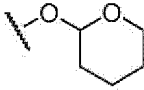
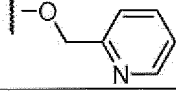
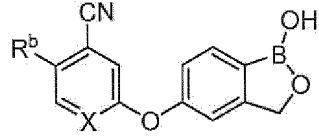
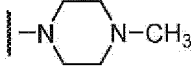
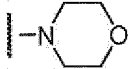
Estructura	X	R ^b	R
	N		
			
			
		OCH ₂ CH ₂ R	F
			N(CH ₃) ₂
			OH
			OCH ₃
			OC(O)CH ₃
			
		OCH ₂ CF ₃	
			
		OC(O)CH ₃	
	CH	OCH ₂ C(O)R	OH
			OCH ₂ CH ₃
			OC(CH ₃) ₃
			N(CH ₂ CH ₃) ₂
			
			
			
		F	
		Cl	
		CH ₃	
		CH ₂ CH ₃	
		Alquilo C ₃	
		Alquilo C ₄	
		Alquilo C ₅	
		Alquilo C ₆	
		Cicloalquilo C ₃	
		Cicloalquilo C ₄	
		Cicloalquilo C ₅	
		Cicloalquilo C ₆	
		Cicloalquilo C ₇	
		Cicloalquilo C ₈	
		CH ₂ R	OH
			NH ₂
			N(CH ₃) ₂

FIGURA 3Y

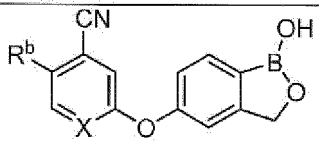
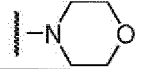
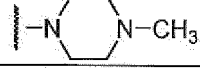
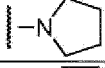
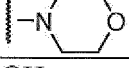
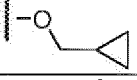
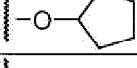
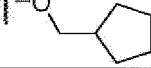
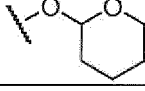
Estructura	X	R ^b	R
	CH	CH ₂ R	  NHCHO
		CHO	
		CH=N-OH	
		COOR	H
			CH ₃
			CH ₂ CH ₃
		CF ₃	
		NHR	H
			CH ₃
			C(CH ₃) ₃
			CH ₂ Ph
			CH ₂ CH ₂ OH
			CH ₂ CH ₂ OCH ₃
			CH ₂ CH ₂ OCH ₂ Ph
		N(CH ₃)R	CH ₃
			CH ₂ CH ₂ OH
			CH ₂ CH ₂ OCH ₃
			
			
		OH	
		Alcoxi C ₁	
		Alcoxi C ₂	
		Alcoxi C ₃	
		Alcoxi C ₄	
			
			
			
		OCH ₂ CH ₂ R	F
			N(CH ₃) ₂
			OH
			OCH ₃
			OC(O)CH ₃
			
		OCH ₂ CF ₃	

FIGURA 3Z

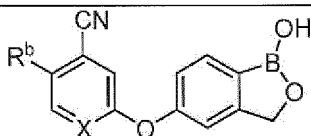
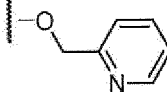
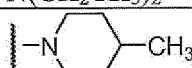
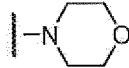
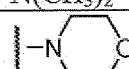
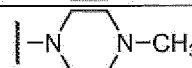
Estructura	X	R ^b	R
	CH		
		OC(O)CH ₃	
		OCH ₂ C(O)R	OH
			OCH ₂ CH ₃
			OC(CH ₃) ₃
			N(CH ₂ CH ₃) ₂
			
			
			
	N	F	
		Cl	
		CH ₃	
		CH ₂ CH ₃	
		Alquilo C ₃	
		Alquilo C ₄	
		Alquilo C ₅	
		Alquilo C ₆	
		Cicloalquilo C ₃	
		Cicloalquilo C ₄	
		Cicloalquilo C ₅	
		Cicloalquilo C ₆	
		Cicloalquilo C ₇	
		Cicloalquilo C ₈	
		CH ₂ R	OH
			NH ₂
			N(CH ₃) ₂
			
			
			NHCHO
		CHO	
		CH=N-OH	
		COOR	H
			CH ₃
			CH ₂ CH ₃
		CF ₃	
		NHR	H
			CH ₃
			C(CH ₃) ₃
			CH ₂ Ph

FIGURA 3AA

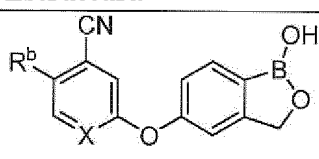
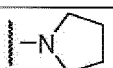
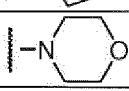
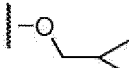
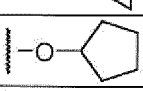
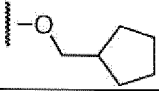
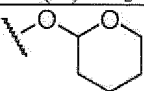
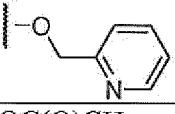
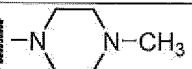
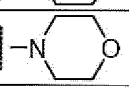
Estructura	X	R ^b	R
	N	NHR	CH ₂ CH ₂ OH
			CH ₂ CH ₂ OCH ₃
			CH ₂ CH ₂ OCH ₂ Ph
		N(CH ₃)R	CH ₃
			CH ₂ CH ₂ OH
			CH ₂ CH ₂ OCH ₃
			
			
		OH	
		Alcoxi C ₁	
		Alcoxi C ₂	
		Alcoxi C ₃	
		Alcoxi C ₄	
			
			
			
		OCH ₂ CH ₂ R	F
			N(CH ₃) ₂
			OH
			OCH ₃
			OC(O)CH ₃
			
		OCH ₂ CF ₃	
			
		OC(O)CH ₃	
		OCH ₂ C(O)R	OH
			OCH ₂ CH ₃
			OC(CH ₃) ₃
			N(CH ₂ CH ₃) ₂
			
			
			

FIGURA 3BB

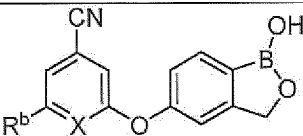
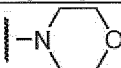
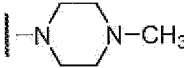
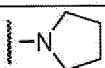
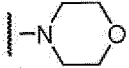
Estructura	X	R ^b	R
	CH	F	
		Cl	
		CH ₃	
		CH ₂ CH ₃	
		Alquilo C ₃	
		Alquilo C ₄	
		Alquilo C ₅	
		Alquilo C ₆	
		Cicloalquilo C ₃	
		Cicloalquilo C ₄	
		Cicloalquilo C ₅	
		Cicloalquilo C ₆	
		Cicloalquilo C ₇	
		Cicloalquilo C ₈	
		CH ₂ R	OH
			NH ₂
			N(CH ₃) ₂
			
			
			NHCHO
		CHO	
		CH=N-OH	
		COOR	H
			CH ₃
			CH ₂ CH ₃
		CF ₃	
		NHR	H
			CH ₃
			C(CH ₃) ₃
			CH ₂ Ph
			CH ₂ CH ₂ OH
			CH ₂ CH ₂ OCH ₃
			CH ₂ CH ₂ OCH ₂ Ph
		N(CH ₃)R	CH ₃
			CH ₂ CH ₂ OH
			CH ₂ CH ₂ OCH ₃
			
			
		OH	
		Alcoxi C ₁	
		Alcoxi C ₂	
		Alcoxi C ₃	

FIGURA 3CC

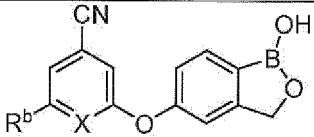
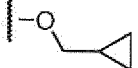
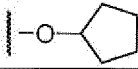
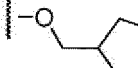
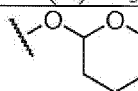
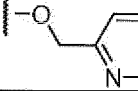
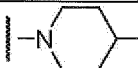
Estructura	X	R ^b	R
	CH	Alcoxi C ₄	
			
			
			
		OCH ₂ CH ₂ R	F
			N(CH ₃) ₂
			OH
			OCH ₃
			OC(O)CH ₃
			
		OCH ₂ CF ₃	
			
		OC(O)CH ₃	
		OCH ₂ C(O)R	OH
			OCH ₂ CH ₃
			OC(CH ₃) ₃
			N(CH ₂ CH ₃) ₂
			
			
			
	N	F	
		Cl	
		CH ₃	
		CH ₂ CH ₃	
		Alquilo C ₃	
		Alquilo C ₄	
		Alquilo C ₅	
		Alquilo C ₆	
		Cicloalquilo C ₃	
		Cicloalquilo C ₄	
		Cicloalquilo C ₅	
		Cicloalquilo C ₆	
		Cicloalquilo C ₇	
		Cicloalquilo C ₈	
		CH ₂ R	OH
			NH ₂

FIGURA 3DD

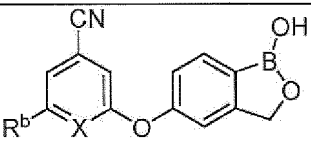
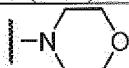
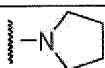
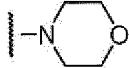
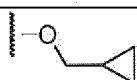
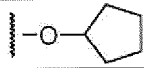
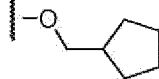
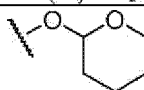
Estructura	X	R ^b	R
	N	CH ₂ R	N(CH ₃) ₂
			
			
			NHCHO
		CHO	
		CH=N-OH	
		COOR	H
			CH ₃
			CH ₂ CH ₃
		CF ₃	
		NHR	H
			CH ₃
			C(CH ₃) ₃
			CH ₂ Ph
			CH ₂ CH ₂ OH
			CH ₂ CH ₂ OCH ₃
			CH ₂ CH ₂ OCH ₂ Ph
		N(CH ₃)R	CH ₃
			CH ₂ CH ₂ OH
			CH ₂ CH ₂ OCH ₃
			
			
		OH	
		Alcoxi C ₁	
		Alcoxi C ₂	
		Alcoxi C ₃	
		Alcoxi C ₄	
			
			
			
		OCH ₂ CH ₂ R	F
			N(CH ₃) ₂
			OH
			OCH ₃
			OC(O)CH ₃
			
		OCH ₂ CF ₃	

FIGURA 3EE

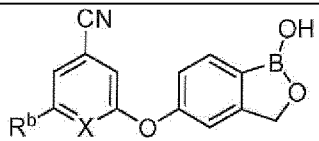
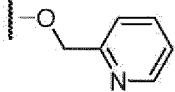
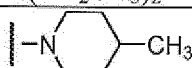
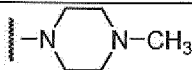
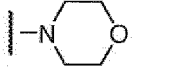
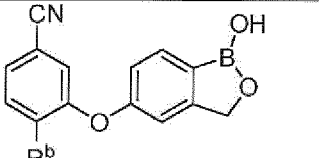
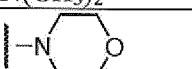
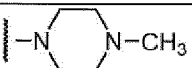
Estructura	X	R ^b	R
	N		
		OC(O)CH ₃	
		OCH ₂ C(O)R	OH
			OCH ₂ CH ₃
			OC(CH ₃) ₃
			N(CH ₂ CH ₃) ₂
			
			
			
	[n/a]	F	
		Cl	
		CH ₃	
		CH ₂ CH ₃	
		Alquilo C ₃	
		Alquilo C ₄	
		Alquilo C ₅	
		Alquilo C ₆	
		Cicloalquilo C ₃	
		Cicloalquilo C ₄	
		Cicloalquilo C ₅	
		Cicloalquilo C ₆	
		Cicloalquilo C ₇	
		Cicloalquilo C ₈	
		CH ₂ R	OH
			NH ₂
			N(CH ₃) ₂
			
			
			NHCHO
		CHO	
		CH=N-OH	
		COOR	H
			CH ₃
			CH ₂ CH ₃
		CF ₃	
		NHR	H
			CH ₃
			C(CH ₃) ₃
			CH ₂ Ph

FIGURA 3FF

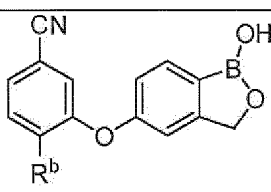
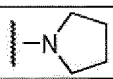
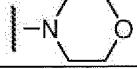
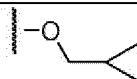
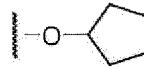
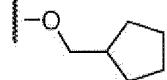
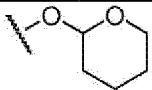
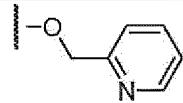
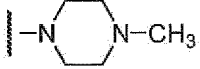
Estructura	X	R ^b	R
	[n/a]	NHR	CH ₂ CH ₂ OH
			CH ₂ CH ₂ OCH ₃
			CH ₂ CH ₂ OCH ₂ Ph
		N(CH ₃)R	CH ₃
			CH ₂ CH ₂ OH
			CH ₂ CH ₂ OCH ₃
			
			
		OH	
		Alcoxi C ₁	
		Alcoxi C ₂	
		Alcoxi C ₃	
		Alcoxi C ₄	
			
			
			
		OCH ₂ CH ₂ R	F
			N(CH ₃) ₂
			OH
			OCH ₃
			OC(O)CH ₃
			
		OCH ₂ CF ₃	
			
		OC(O)CH ₃	
		OCH ₂ C(O)R	OH
			OCH ₂ CH ₃
			OC(CH ₃) ₃
			N(CH ₂ CH ₃) ₂
			
			
			

FIGURA 6A

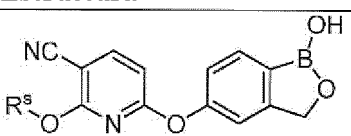
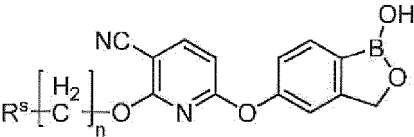
Estructura	n	R ^s
		H
		Metilo
		Etilo
		n-Propilo
		iso-Propilo
		n-Butilo
		iso-Butilo
		sec-Butilo
		terc-Butilo
		n-Pentilo
		iso-Pentilo
		neo-Pentilo
		sec-Pentilo
		n-Hexilo
		iso-Hexilo
		sec-Hexilo
	0	ciclo-Propilo
		ciclo-Butilo
		ciclo-Pentilo
		ciclo-Hexilo
		ciclo-Heptilo
		ciclo-Octilo
	1	ciclo-Propilo
		ciclo-Butilo
		ciclo-Pentilo
		ciclo-Hexilo
		ciclo-Heptilo
		ciclo-Octilo
	2	ciclo-Propilo
		ciclo-Butilo
		ciclo-Pentilo
		ciclo-Hexilo
		ciclo-Heptilo
		ciclo-Octilo
	3	ciclo-Propilo
		ciclo-Butilo
		ciclo-Pentilo
		ciclo-Hexilo
		ciclo-Heptilo
		ciclo-Octilo
	0	CH ₂ F
		CHF ₂
		CF ₃

FIGURA 6B

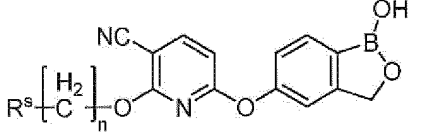
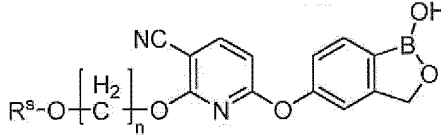
Estructura	n	R ^s
	1	CH ₂ F
		CHF ₂
		CF ₃
	2	CH ₂ F
		CHF ₂
		CF ₃
	3	CH ₂ F
		CHF ₂
		CF ₃
	4	CH ₂ F
		CHF ₂
		CF ₃
	5	CH ₂ F
		CHF ₂
		CF ₃
		
	2	H
		Metilo
		Etilo
		n-Propilo
		iso-Propilo
		n-Butilo
		iso-Butilo
		sec-Butilo
		terc-Butilo
		n-Pentilo
		iso-Pentilo
		neo-Pentilo

FIGURA 6C

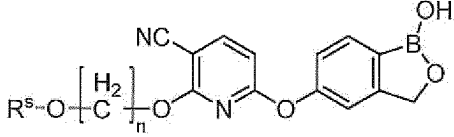
Estructura	n	R ^s
	2	sec-Pentilo
		n-Hexilo
		iso-Hexilo
		sec-Hexilo
	3	H
		Metilo
		Etilo
		n-Propilo
		iso-Propilo
		n-Butilo
		iso-Butilo
		sec-Butilo
		terc-Butilo
		n-Pentilo
		iso-Pentilo
		neo-Pentilo
		sec-Pentilo
		n-Hexilo
		iso-Hexilo
		sec-Hexilo
	4	H
		Metilo
		Etilo
		n-Propilo
		iso-Propilo
		n-Butilo
		iso-Butilo
		sec-Butilo
		terc-Butilo
		n-Pentilo
		iso-Pentilo
		neo-Pentilo
		sec-Pentilo
		n-Hexilo
		iso-Hexilo
		sec-Hexilo
	5	H

FIGURA 6D

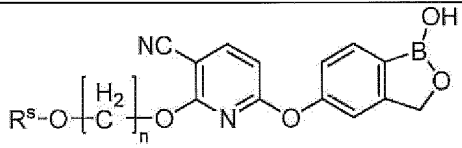
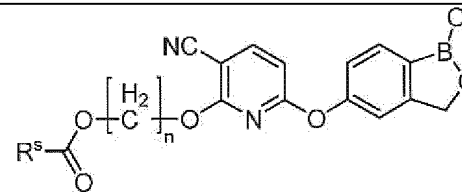
Estructura	n	R ^s
	5	Metilo
		Etilo
		n-Propilo
		iso-Propilo
		n-Butilo
		iso-Butilo
		sec-Butilo
		terc-Butilo
		n-Pentilo
		iso-Pentilo
		neo-Pentilo
		sec-Pentilo
		n-Hexilo
		iso-Hexilo
		sec-Hexilo
	6	H
		Metilo
		Etilo
		n-Propilo
		iso-Propilo
		n-Butilo
		iso-Butilo
		sec-Butilo
		terc-Butilo
		n-Pentilo
		iso-Pentilo
		neo-Pentilo
		sec-Pentilo
		n-Hexilo
		iso-Hexilo
		sec-Hexilo
		

FIGURA 6E

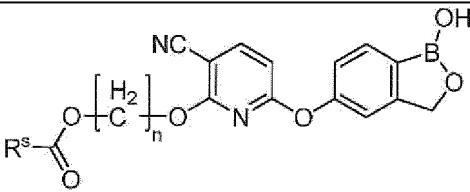
Estructura	n	R ^s
		
	2	Metilo
		Etilo
		n-Propilo
		iso-Propilo
		n-Butilo
		iso-Butilo
		sec-Butilo
		terc-Butilo
		n-Pentilo
		iso-Pentilo
		neo-Pentilo
		sec-Pentilo
		n-Hexilo
		iso-Hexilo
		sec-Hexilo
	3	Metilo
		Etilo
		n-Propilo
		iso-Propilo
		n-Butilo
		iso-Butilo
		sec-Butilo
		terc-Butilo
		n-Pentilo
		iso-Pentilo
		neo-Pentilo
		sec-Pentilo
		n-Hexilo
		iso-Hexilo
		sec-Hexilo

FIGURA 6F

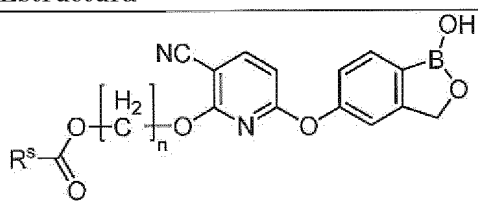
Estructura	n	R ^s
	3	
	4	Metilo
		Etilo
		n-Propilo
		iso-Propilo
		n-Butilo
		iso-Butilo
		sec-Butilo
		terc-Butilo
		n-Pentilo
		iso-Pentilo
		neo-Pentilo
		sec-Pentilo
		n-Hexilo
		iso-Hexilo
		sec-Hexilo
	5	Metilo
		Etilo
		n-Propilo
		iso-Propilo
		n-Butilo
		iso-Butilo
		sec-Butilo
		terc-Butilo
		n-Pentilo
		iso-Pentilo
		neo-Pentilo
		sec-Pentilo
		n-Hexilo
		iso-Hexilo
		sec-Hexilo
	6	Metilo
		Etilo
		n-Propilo
		iso-Propilo
		n-Butilo
		iso-Butilo

FIGURA 6G

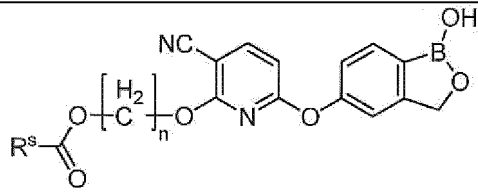
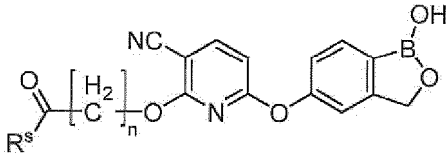
Estructura	n	R ^s
	6	sec-Butilo
		terc-Butilo
		n-Pentilo
		iso-Pentilo
		neo-Pentilo
		sec-Pentilo
		n-Hexilo
		iso-Hexilo
		sec-Hexilo
	1	Metilo
		Etilo
		n-Propilo
		iso-Propilo
		n-Butilo
		iso-Butilo
		sec-Butilo
		terc-Butilo
		n-Pentilo
		iso-Pentilo
		neo-Pentilo
		sec-Pentilo
		n-Hexilo
		iso-Hexilo
		sec-Hexilo
	2	Metilo
		Etilo
		n-Propilo
		iso-Propilo
		n-Butilo
		iso-Butilo
		sec-Butilo
		terc-Butilo
		n-Pentilo
		iso-Pentilo
		neo-Pentilo
		sec-Pentilo
		n-Hexilo

FIGURA 6H

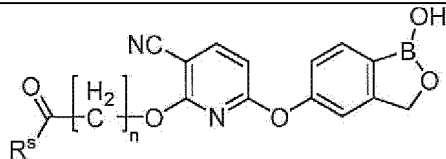
Estructura	n	R ^s
	2	iso-Hexilo
		sec-Hexilo
	3	Metilo
		Etilo
		n-Propilo
		iso-Propilo
		n-Butilo
		iso-Butilo
		sec-Butilo
		terc-Butilo
		n-Pentilo
		iso-Pentilo
		neo-Pentilo
		sec-Pentilo
		n-Hexilo
		iso-Hexilo
	4	
		sec-Hexilo
		Metilo
		Etilo
		n-Propilo
		iso-Propilo
		n-Butilo
		iso-Butilo
		sec-Butilo
	5	terc-Butilo
		n-Pentilo
		iso-Pentilo
		neo-Pentilo
		sec-Pentilo
		n-Hexilo
		iso-Hexilo
		sec-Hexilo
		Metilo
		Etilo
		n-Propilo

FIGURA 6I

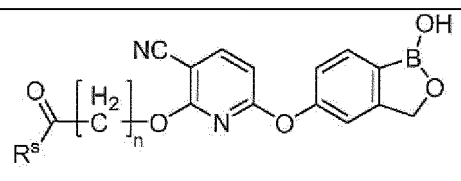
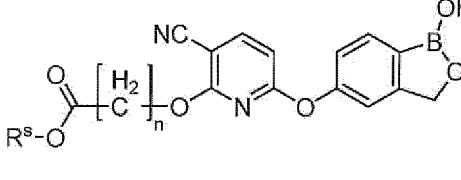
Estructura	n	R ^s
	5	iso-Propilo
		n-Butilo
		iso-Butilo
		sec-Butilo
		terc-Butilo
		n-Pentilo
		iso-Pentilo
		neo-Pentilo
		sec-Pentilo
		n-Hexilo
		iso-Hexilo
		sec-Hexilo
	6	Metilo
		Etilo
		n-Propilo
		iso-Propilo
		n-Butilo
		iso-Butilo
		sec-Butilo
		terc-Butilo
		n-Pentilo
		iso-Pentilo
		neo-Pentilo
		sec-Pentilo
		n-Hexilo
		iso-Hexilo
		sec-Hexilo
	1	Metilo
		Etilo
		n-Propilo
		iso-Propilo
		n-Butilo
		iso-Butilo
		sec-Butilo
		terc-Butilo
		n-Pentilo
		iso-Pentilo
		neo-Pentilo

FIGURA 6J

Estructura	n	R ^s
	1	sec-Pentilo
		n-Hexilo
		iso-Hexilo
		sec-Hexilo
	2	Metilo
		Etilo
		n-Propilo
		iso-Propilo
		n-Butilo
		iso-Butilo
		sec-Butilo
		terc-Butilo
		n-Pentilo
		iso-Pentilo
		neo-Pentilo
		sec-Pentilo
		n-Hexilo
		iso-Hexilo
		sec-Hexilo
	3	Metilo
		Etilo
		n-Propilo
		iso-Propilo
		n-Butilo
		iso-Butilo
		sec-Butilo
		terc-Butilo
		n-Pentilo
		iso-Pentilo
		neo-Pentilo
		sec-Pentilo
		n-Hexilo
		iso-Hexilo
		sec-Hexilo

FIGURA 6K

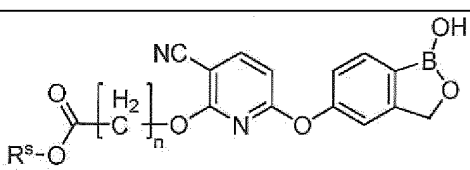
Estructura	n	R ^s
	4	Metilo
		Etilo
		n-Propilo
		iso-Propilo
		n-Butilo
		iso-Butilo
		sec-Butilo
		terc-Butilo
		n-Pentilo
		iso-Pentilo
		neo-Pentilo
		sec-Pentilo
		n-Hexilo
		iso-Hexilo
		sec-Hexilo
	5	Metilo
		Etilo
		n-Propilo
		iso-Propilo
		n-Butilo
		iso-Butilo
		sec-Butilo
		terc-Butilo
		n-Pentilo
		iso-Pentilo
		neo-Pentilo
		sec-Pentilo
		n-Hexilo
		iso-Hexilo
		sec-Hexilo
	6	Metilo
		Etilo
		n-Propilo
		iso-Propilo
		n-Butilo
		iso-Butilo
		sec-Butilo
		terc-Butilo

FIGURA 6L

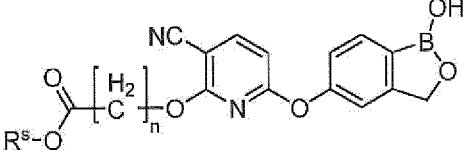
Estructura	n	R ^s
		n-Pentilo
		iso-Pentilo
		neo-Pentilo
		sec-Pentilo
		n-Hexilo
		iso-Hexilo
		sec-Hexilo

FIGURA 7A

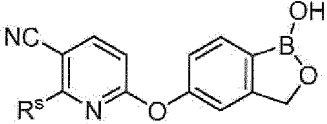
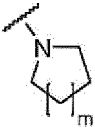
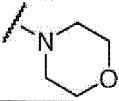
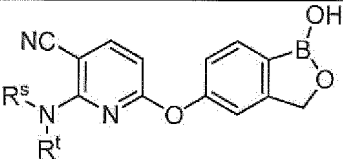
Estructura	n	R ^s	m	R ^t
			1	
			2	
			3	
			4	
				
		H		H
				alquilo C ₁
				alquilo C ₂
				alquilo C ₃
		Metilo		H
				alquilo C ₁
				alquilo C ₂
				alquilo C ₃
		Etilo		H
				alquilo C ₁
				alquilo C ₂
				alquilo C ₃
		n-Propilo		H
				alquilo C ₁
				alquilo C ₂
				alquilo C ₃
		iso-Propilo		H
				alquilo C ₁
				alquilo C ₂
				alquilo C ₃
		n-Butilo		H
				alquilo C ₁
				alquilo C ₂
				alquilo C ₃
		iso-Butilo		H
				alquilo C ₁
				alquilo C ₂
				alquilo C ₃
		sec-Butilo		H
				alquilo C ₁
				alquilo C ₂
				alquilo C ₃
		terc-Butilo		H
				alquilo C ₁
				alquilo C ₂
				alquilo C ₃
		n-Pentilo		H
				alquilo C ₁
				alquilo C ₂

FIGURA 7B

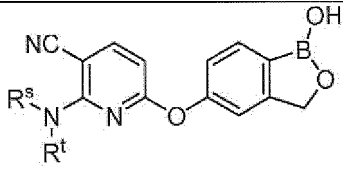
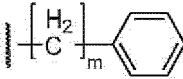
Estructura	n	R ^s	m	R ^t
		n-Pentilo		alquilo C ₃
		iso-Pentilo		H
				alquilo C ₁
				alquilo C ₂
				alquilo C ₃
		neo-Pentilo		H
				alquilo C ₁
				alquilo C ₂
				alquilo C ₃
		sec-Pentilo		H
				alquilo C ₁
				alquilo C ₂
				alquilo C ₃
		n-Hexilo		H
				alquilo C ₁
				alquilo C ₂
				alquilo C ₃
		iso-Hexilo		H
				alquilo C ₁
				alquilo C ₂
				alquilo C ₃
		sec-Hexilo		H
				alquilo C ₁
				alquilo C ₂
				alquilo C ₃
			1	H
			2	
			3	
			1	alquilo C ₁
			2	
			3	
			1	alquilo C ₂
			2	
			3	

FIGURA 7C

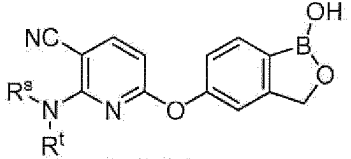
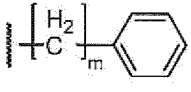
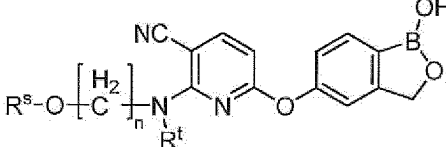
Estructura	n	R ^s	m	R ^t
			1	alquilo C ₃
			2	
			3	
	1	H		H
				alquilo C ₁
				alquilo C ₂
				alquilo C ₃
		Metilo		H
				alquilo C ₁
				alquilo C ₂
				alquilo C ₃
		Etilo		H
				alquilo C ₁
				alquilo C ₂
				alquilo C ₃
		n-Propilo		H
				alquilo C ₁
				alquilo C ₂
				alquilo C ₃
		iso-Propilo		H
				alquilo C ₁
				alquilo C ₂
				alquilo C ₃
		n-Butilo		H
				alquilo C ₁
				alquilo C ₂
				alquilo C ₃
		iso-Butilo		H
				alquilo C ₁
				alquilo C ₂
				alquilo C ₃
		sec-Butilo		H
				alquilo C ₁
				alquilo C ₂
				alquilo C ₃
		terc-Butilo		H
				alquilo C ₁
				alquilo C ₂
				alquilo C ₃
		n-Pentilo		H
				alquilo C ₁
				alquilo C ₂
				alquilo C ₃
		iso-Pentilo		H
				alquilo C ₁

FIGURA 7D

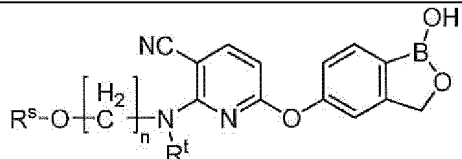
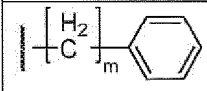
Estructura	n	R ^s	m	R ^t
	1	iso-Pentilo		alquilo C ₂
		neo-Pentilo		alquilo C ₃
				H
				alquilo C ₁
				alquilo C ₂
				alquilo C ₃
		sec-Pentilo		H
				alquilo C ₁
				alquilo C ₂
				alquilo C ₃
		n-Hexilo		H
				alquilo C ₁
				alquilo C ₂
				alquilo C ₃
		iso-Hexilo		H
				alquilo C ₁
				alquilo C ₂
				alquilo C ₃
		sec-Hexilo		H
				alquilo C ₁
				alquilo C ₂
				alquilo C ₃
			1	H
			2	
			3	
			1	alquilo C ₁
			2	
			3	
			1	alquilo C ₂
			2	
			3	
			1	alquilo C ₃
			2	
			3	

FIGURA 7E

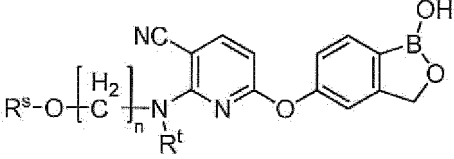
Estructura	n	R ^s	m	R ^t
	2	H		H
				alquilo C ₁
				alquilo C ₂
				alquilo C ₃
		Metilo		H
				alquilo C ₁
				alquilo C ₂
				alquilo C ₃
		Etilo		H
				alquilo C ₁
				alquilo C ₂
				alquilo C ₃
		n-Propilo		H
				alquilo C ₁
				alquilo C ₂
				alquilo C ₃
		iso-Propilo		H
				alquilo C ₁
				alquilo C ₂
				alquilo C ₃
		n-Butilo		H
				alquilo C ₁
				alquilo C ₂
				alquilo C ₃
		iso-Butilo		H
				alquilo C ₁
				alquilo C ₂
				alquilo C ₃
		sec-Butilo		H
				alquilo C ₁
				alquilo C ₂
				alquilo C ₃
		tere-Butilo		H
				alquilo C ₁
				alquilo C ₂
				alquilo C ₃
		n-Pentilo		H
				alquilo C ₁
				alquilo C ₂
				alquilo C ₃
		iso-Pentilo		H
				alquilo C ₁
				alquilo C ₂
				alquilo C ₃
		neo-Pentilo		H
				alquilo C ₁

FIGURA 7F

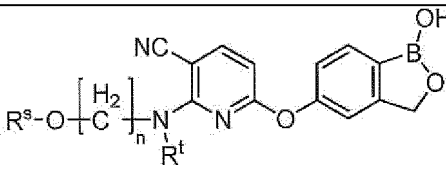
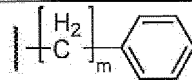
Estructura	n	R ^s	m	R ^t
	2	neo-Pentilo		alquilo C ₂
				alquilo C ₃
		sec-Pentilo		H
				alquilo C ₁
				alquilo C ₂
				alquilo C ₃
		n-Hexilo		H
				alquilo C ₁
				alquilo C ₂
				alquilo C ₃
		iso-Hexilo		H
				alquilo C ₁
				alquilo C ₂
				alquilo C ₃
		scc-Hexilo		H
				alquilo C ₁
				alquilo C ₂
				alquilo C ₃
			1	H
			2	
			3	
			1	alquilo C ₁
			2	
			3	
			1	alquilo C ₂
			2	
			3	
			1	alquilo C ₃
			2	
			3	
	3	H		H
				alquilo C ₁
				alquilo C ₂
				alquilo C ₃

FIGURA 7G

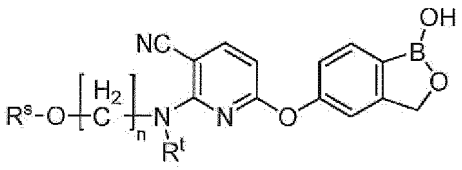
Estructura	n	R ^s	m	R ^t
	3	Metilo		H
				alquilo C ₁
				alquilo C ₂
				alquilo C ₃
		Etilo		H
				alquilo C ₁
				alquilo C ₂
				alquilo C ₃
		n-Propilo		H
				alquilo C ₁
				alquilo C ₂
				alquilo C ₃
		iso-Propilo		H
				alquilo C ₁
				alquilo C ₂
				alquilo C ₃
		n-Butilo		H
				alquilo C ₁
				alquilo C ₂
				alquilo C ₃
		iso-Butilo		H
				alquilo C ₁
				alquilo C ₂
				alquilo C ₃
		sec-Butilo		H
				alquilo C ₁
				alquilo C ₂
				alquilo C ₃
		terc-Butilo		H
				alquilo C ₁
				alquilo C ₂
				alquilo C ₃
		n-Pentilo		H
				alquilo C ₁
				alquilo C ₂
				alquilo C ₃
		iso-Pentilo		H
				alquilo C ₁
				alquilo C ₂
				alquilo C ₃
		neo-Pentilo		H
				alquilo C ₁
				alquilo C ₂
				alquilo C ₃
		sec-Pentilo		H
				alquilo C ₁

FIGURA 7H

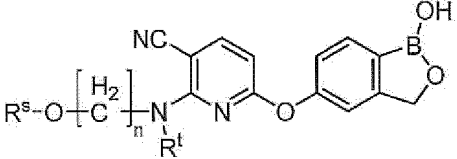
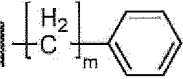
Estructura	n	R ^s	m	R ^t
	3	sec-Pentilo		alquilo C ₂
				alquilo C ₃
		n-Hexilo		H
				alquilo C ₁
				alquilo C ₂
				alquilo C ₃
		iso-Hexilo		H
				alquilo C ₁
				alquilo C ₂
				alquilo C ₃
		sec-Hexilo		H
				alquilo C ₁
				alquilo C ₂
				alquilo C ₃
			1	H
			2	
			3	
			1	alquilo C ₁
			2	
			3	
			1	alquilo C ₂
			2	
			3	
			1	alquilo C ₃
			2	
			3	
	4	H		H
				alquilo C ₁
				alquilo C ₂
				alquilo C ₃
		Metilo		H
				alquilo C ₁
				alquilo C ₂
				alquilo C ₃

FIGURA 7I

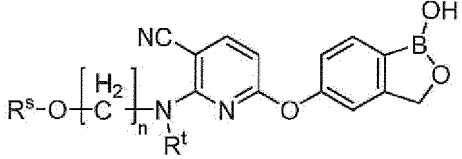
Estructura	n	R ^s	m	R ^t
	4	Etilo		H
				alquilo C ₁
				alquilo C ₂
				alquilo C ₃
		n-Propilo		H
				alquilo C ₁
				alquilo C ₂
				alquilo C ₃
		iso-Propilo		H
				alquilo C ₁
				alquilo C ₂
				alquilo C ₃
		n-Butilo		H
				alquilo C ₁
				alquilo C ₂
				alquilo C ₃
		iso-Butilo		H
				alquilo C ₁
				alquilo C ₂
				alquilo C ₃
		sec-Butilo		H
				alquilo C ₁
				alquilo C ₂
				alquilo C ₃
		terc-Butilo		H
				alquilo C ₁
				alquilo C ₂
				alquilo C ₃
		n-Pentilo		H
				alquilo C ₁
				alquilo C ₂
				alquilo C ₃
		iso-Pentilo		H
				alquilo C ₁
				alquilo C ₂
				alquilo C ₃
		neo-Pentilo		H
				alquilo C ₁
				alquilo C ₂
				alquilo C ₃
		sec-Pentilo		H
				alquilo C ₁
				alquilo C ₂
				alquilo C ₃

FIGURA 7J

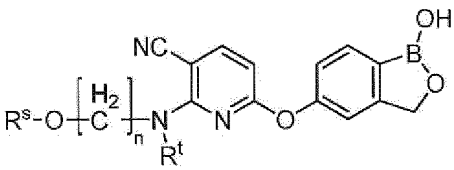
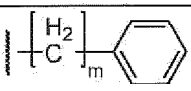
Estructura	n	R ^s	m	R ^t
	4			
		n-Hexilo		H
				alquilo C ₁
				alquilo C ₂
				alquilo C ₃
		iso-Hexilo		H
				alquilo C ₁
				alquilo C ₂
				alquilo C ₃
		sec-Hexilo		H
				alquilo C ₁
				alquilo C ₂
				alquilo C ₃
			1	H
			2	
			3	
			1	alquilo C ₁
			2	
			3	
			1	alquilo C ₂
			2	
			3	
			1	alquilo C ₃
			2	
			3	
	5	H		H
				alquilo C ₁
				alquilo C ₂
				alquilo C ₃
		Metilo		H
				alquilo C ₁
				alquilo C ₂
				alquilo C ₃
		Etilo		H
				alquilo C ₁
				alquilo C ₂
				alquilo C ₃

FIGURA 7K

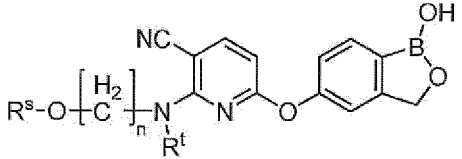
Estructura	n	R ^s	m	R ^t
	5	n-Propilo		H
				alquilo C ₁
				alquilo C ₂
				alquilo C ₃
		iso-Propilo		H
				alquilo C ₁
				alquilo C ₂
				alquilo C ₃
		n-Butilo		H
				alquilo C ₁
				alquilo C ₂
				alquilo C ₃
		iso-Butilo		H
				alquilo C ₁
				alquilo C ₂
				alquilo C ₃
		sec-Butilo		H
				alquilo C ₁
				alquilo C ₂
				alquilo C ₃
		terc-Butilo		H
				alquilo C ₁
				alquilo C ₂
				alquilo C ₃
		n-Pentilo		H
				alquilo C ₁
				alquilo C ₂
				alquilo C ₃
		iso-Pentilo		H
				alquilo C ₁
				alquilo C ₂
				alquilo C ₃
		neo-Pentilo		H
				alquilo C ₁
				alquilo C ₂
				alquilo C ₃
		sec-Pentilo		H
				alquilo C ₁
				alquilo C ₂
				alquilo C ₃
		n-Hexilo		H
				alquilo C ₁

FIGURA 7L

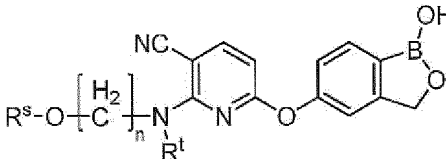
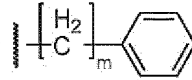
Estructura	n	R ^s	m	R ^t
	5	n-Hexilo		alquilo C ₂
				alquilo C ₃
		iso-Hexilo		H
				alquilo C ₁
				alquilo C ₂
				alquilo C ₃
		sec-Hexilo		H
				alquilo C ₁
				alquilo C ₂
				alquilo C ₃
			1	H
		2		
		3		
			1	alquilo C ₁
		2		
		3		
			1	alquilo C ₂
		2		
		3		
			1	alquilo C ₃
		2		
		3		
	6	H		H
			alquilo C ₁	
			alquilo C ₂	
			alquilo C ₃	
Metilo			H	
			alquilo C ₁	
			alquilo C ₂	
			alquilo C ₃	
Etilo			H	
			alquilo C ₁	
			alquilo C ₂	
			alquilo C ₃	
n-Proilo			H	
			alquilo C ₁	
			alquilo C ₂	
			alquilo C ₃	

FIGURA 7M

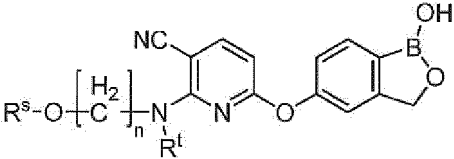
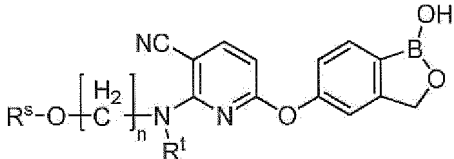
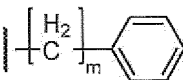
Estructura	n	R ^s	m	R ^t
	6	iso-Propilo		H
				alquilo C ₁
				alquilo C ₂
				alquilo C ₃
		n-Butilo		H
				alquilo C ₁
				alquilo C ₂
				alquilo C ₃
		iso-Butilo		H
				alquilo C ₁
				alquilo C ₂
				alquilo C ₃
		sec-Butilo		H
				alquilo C ₁
				alquilo C ₂
				alquilo C ₃
		terc-Butilo		H
				alquilo C ₁
				alquilo C ₂
				alquilo C ₃
		n-Pentilo		H
				alquilo C ₁
				alquilo C ₂
				alquilo C ₃
		iso-Pentilo		H
				alquilo C ₁
				alquilo C ₂
				alquilo C ₃
		neo-Pentilo		H
				alquilo C ₁
				alquilo C ₂
				alquilo C ₃
		sec-Pentilo		H
				alquilo C ₁
				alquilo C ₂
				alquilo C ₃
		n-Hexilo		H
				alquilo C ₁
				alquilo C ₂
				alquilo C ₃
		iso-Hexilo		H
				alquilo C ₁

FIGURA 7N

Estructura	n	R ^s	m	R ^t
	6	iso-Hexilo		alquilo C ₂
				alquilo C ₃
		sec-Hexilo		H
				alquilo C ₁
				alquilo C ₂
				alquilo C ₃
			1	H
			2	
			3	
			1	alquilo C ₁
			2	
			3	
			1	alquilo C ₂
			2	
			3	
			1	alquilo C ₃
			2	
			3	