

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 651 312**

51 Int. Cl.:

C07D 209/04 (2006.01)
A61K 31/404 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 235/08 (2006.01)
C07D 409/12 (2006.01)
C07D 409/14 (2006.01)
C07D 209/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **29.08.2013 PCT/KR2013/007751**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **06.03.2014 WO14035149**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.08.2013 E 13833207 (7)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.11.2017 EP 2890677**

54 Título: **Derivados de N-acilhidrazona para un fármaco inhibidor selectivo de células T y contra la neoplasia linfoide**

30 Prioridad:

30.08.2012 KR 20120095729
28.09.2012 KR 20120108972

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
25.01.2018

73 Titular/es:

CHONG KUN DANG PHARMACEUTICAL CORP. (50.0%)
8 Chungjeong-ro Seodaemun-gu
Seoul 120-756, KR y
INJE UNIVERSITY INDUSTRY-ACADEMIC
COOPERATION FOUNDATION (50.0%)

72 Inventor/es:

CHOI, HOJIN;
LEE, JAEWON;
LEE, CHANGGON;
HA, NINA;
SEO, SU KIL;
LEE, SUNMI y
LEE, SONG-MIN

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 651 312 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

Derivados de N-acilhidrazona para un fármaco inhibidor selectivo de células T y contra la neoplasia linfóide

Campo técnico

5 La presente invención se refiere a nuevos derivados de N-acilhidrazona, y más particularmente a nuevos derivados de N-acilhidrazona que tienen actividad inhibidora selectiva de células T y/o actividad contra la neoplasia linfóide, a estereoisómeros de los mismos, a sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, al uso de los mismos para preparar composiciones farmacéuticas, a composiciones farmacéuticas que los contienen, a las composiciones para uso en métodos de tratamiento, y a métodos para preparar los nuevos derivados de N-acilhidrazona.

Técnica antecedente

10 Fármacos inmunosupresores

El aspecto clave del campo de trasplantes es suprimir las respuestas inmunes que conducen al rechazo del injerto. Así, el desarrollo de fármacos inmunosupresores capaces de regular selectiva y eficazmente las respuestas inmunes específicas a injertos es un aspecto clave para incrementar la tasa de éxito del trasplante. Las células T son la diana principal para evitar el rechazo del trasplante, y la mayoría de los fármacos inmunosupresores usados clínicamente inhiben las respuestas de células T.

15 La azatioprina es el primer inmunosupresor usado en el trasplante de órganos. Sin embargo, la azatioprina inhibe la síntesis del ADN, dando como resultado efectos secundarios tales como leucopenia, supresión de médula ósea y macrocitos, y de este modo se convirtió en una terapia de segunda línea tras la introducción de la ciclosporina. La ciclosporina y el tacrolimus, que son inhibidores de calcineurina, están siendo usados actualmente como la terapia de primera línea en el trasplante de órganos.

20 Los dos fármacos bloquean la expresión de interleucina-2 (IL-2) mediante la inhibición de calcineurina. Además, estos fármacos pueden suprimir la activación de células T en la etapa inicial, y de este modo suprimen fuertemente las respuestas inmunes que conducen al rechazo del injerto. Sin embargo, es necesario que estos fármacos sean administrados durante un período prolongado y provocan efectos secundarios, incluyendo nefrotoxicidad, anemia e hipertensión, así como enfermedades infecciosas y tumores causados por un debilitamiento en el sistema inmune.

25 En años recientes, a fin de reducir los efectos secundarios de los inhibidores de calcineurina, se ha administrado micofenolato mofetilo, que es un inhibidor de la síntesis nucleotídica, en combinación con el inhibidor de calcineurina, pero ha mostrado efectos secundarios tales como enfermedad digestiva, leucopenia y anemia.

30 El sirolimus y everolimus, que son inhibidores de mTOR (diana mamífera de rapamicina), son fármacos que inhiben la proliferación de células T mediante el bloqueo de la señalización del receptor de IL-2. Estos fármacos se administran principalmente en combinación con el inhibidor de calcineurina, debido a que la eficacia es leve cuando éstos se administran solos. Sin embargo, estos fármacos incrementan los efectos secundarios del inhibidor de calcineurina, tales como hiperlipidemia y trombocitopenia.

35 FTY720, un antagonista de esfingosina-1-fosfato, es un fármaco que reduce las respuestas inmunes al bloquear la migración de células T desde órganos linfoides a los injertos, y tiene una ventaja de baja toxicidad en comparación con otros fármacos. Sin embargo, FTY720 puede provocar ataque cardíaco cuando se administra con otros fármacos (por ejemplo, anestésicos generales y beta-bloqueantes). En el campo del trasplante de órganos, la terapia de combinación con ciclosporina está en ensayos clínicos (véanse N Engl J Med. 351, 2715-2729; N Engl J Med. 352, 1371-1373; Nat Med. 11, 605-613; Business Insights. 2010, BI00022-067).

40 Como se describe anteriormente, los inmunosupresores actuales para prevenir el rechazo del trasplante son tóxicos y provocan muchos efectos secundarios, tales como la aparición de infección y tumores por debilitamiento del sistema inmune. De este modo, se requiere el desarrollo de nuevos fármacos capaces de agotar selectivamente las células T que responden a antígenos del trasplante.

Enfermedad de injerto frente a hospedante

45 El trasplante de células madre hematopoyéticas alogénico (HSCT) es el método de tratamiento más eficaz y permanente para diversas enfermedades sanguíneas malignas y enfermedades de inmunodeficiencia, y está siendo usado para el tratamiento de alrededor de 20.000 o más pacientes anualmente a nivel mundial (como se da a conocer por el Center for International Blood and Marrow Transplant Research). En años recientes, se ha intentado la aplicación del HSCT a enfermedades autoinmunes, cánceres sólidos y el campo de trasplante de órganos.

50 A pesar del desarrollo rápido del trasplante de células madre hematopoyéticas alogénico (por ejemplo, el desarrollo de la tecnología de identificación de HLA y nuevos inmunosupresores) durante los pasados 20 años, la enfermedad del injerto frente al hospedante (GVHD), que es una complicación causada por células T del donante, todavía sigue siendo la causa principal de la mortalidad post-trasplante. La GVHD aguda (grados II-IV) que ocurre principalmente antes de 100 días tras el trasplante aparece en 25-60% de los pacientes en el caso de coincidencia de HLA en relaciones sanguíneas, y en 45-70% de los pacientes en el caso de relación no sanguínea, y el 70% o más de

pacientes con la enfermedad (grados III-IV) mueren. La GVHD aguda se desarrolla en tres etapas. En la primera etapa, los factores proinflamatorios (TNF- α y LPS), producidos por quimioterapia y radioterapia sistémica de dosis elevada antes del trasplante, activan las células dendríticas de órganos linfoides periféricos. En la segunda etapa, las células T específicas de aloantígenos proliferan por células dendríticas activadas y se diferencian en células efectoras. En la etapa final, las células T efectoras específicas de aloantígenos migran al intestino, al hígado y a la piel, que son los órganos diana principales, y provocan lesión inflamatoria a los tejidos.

La tasa de respuesta del inhibidor de calcineurina, que es una terapia de primera línea para prevenir GVHD aguda, es alrededor de menos de 50%, y de este modo la tasa de prevención es muy baja en comparación con la del trasplante de órganos. El tratamiento después del desarrollo de GVHD depende de la terapia de esteroides, pero la terapia de esteroides muestra una tasa de respuesta de menos de 50%, y de este modo se clasifica como terapia de alto riesgo que tiene una elevada mortalidad relacionada con la terapia (véanse *Annu Rev Immunol.* 25, 139-170; *Blood.* 114, 4327-4336; *Lancet.* 373, 1550-1561, *Curr Opin Immunol.* 11, 509-515). De este modo, se requiere urgentemente el desarrollo de nuevos fármacos eficaces para la prevención y tratamiento de GVHD aguda.

Esclerosis múltiple

La esclerosis múltiple es una enfermedad inflamatoria del sistema nervioso central (SNC), que es una enfermedad autoinmune causada por células T que reaccionan con el antígeno derivado de mielina. Muestra un patrón de remisión-recurrencia en la etapa inicial del desarrollo, y después progresa a esclerosis múltiple progresiva secundaria debido a la acumulación progresiva de lesiones cerebrales y de la médula espinal. La acumulación de lesiones cerebrales y de la médula espinal conduce a pérdida de visión, movimiento y trastornos del equilibrio, trastornos del lenguaje y sensoriales, paraplejía, alteración de la función sexual, y perturbaciones de la micción y evacuación, y cuando la acumulación es grave, provoca parálisis sistemática.

Las terapias para tratar esclerosis múltiple se dividen en gran medida en el manejo de exacerbaciones agudas, terapia modificadora de la enfermedad, terapia sintomática, y terapia preventiva. El manejo de las exacerbaciones agudas se lleva a cabo para debilitar la inflamación y proporcionar efectos inmunosupresores, y la terapia modificadora de la enfermedad se lleva a cabo para retardar la progresión de la enfermedad para prevenir que la enfermedad se desarrolle en esclerosis múltiple progresiva.

En el manejo de las exacerbaciones agudas, se administra intravenosamente durante 3-5 días una dosis elevada (500-1000 mg/kg) de glucocorticoide a fin de aliviar los síntomas y prevenir la lesión permanente. El glucocorticoide funciona para inhibir la migración de células inmunes al cerebro y reducir el edema, inhibiendo de ese modo la inflamación que se produjo en la etapa aguda (véanse *Immunology and Cell Biology.* 76, 55-64; *Annu. Rev. Immunol.* 20, 125-163). Aunque el glucocorticoide exhibe un efecto excelente en la etapa aguda, no puede prevenir la progresión de la enfermedad en la terapia modificadora de la enfermedad.

En la terapia modificadora de la enfermedad, se lleva a cabo la inmunoterapia a fin de tratar la enfermedad y prevenir la reaparición de la enfermedad. Los fármacos aprobados por la FDA de los Estados Unidos de América para la inmunoterapia incluyen interferón-beta (IFN- β), acetato de glatiramer (GA), mitoxantrona y natalizumab. Sin embargo, muestran el siguiente efecto secundario (véase *N Engl J Med.* 362, 456-458):

IFN- β , un fármaco que es usado actualmente de forma muy popular, tiene efectos antiinflamatorios y antivirales, y actúa para inhibir la expresión de antígenos y prevenir la activación de células T. Además, IFN- β activa moléculas coestimuladoras para inducir la apoptosis de células autorreactivas. Sin embargo, IFN- β se puede administrar solamente por la vía intramuscular o subcutánea, y de este modo, cuando se administra durante un periodo de tiempo prolongado, provoca eritema y edema en el sitio inyectado e implica efectos secundarios, incluyendo dolor muscular, escalofríos y enfermedad autoinmune.

La mitoxantrona (novatrona) tiene un peso molecular muy bajo, y de este modo pasa a través de las meninges para inhibir la proliferación de células T, células B y macrófagos en las meninges y la función presentadora de antígeno de células presentadoras de antígeno (APCs), aliviando de ese modo los síntomas de la esclerosis múltiple. Sin embargo, la mitoxantrona tiene como defecto que la dosis se debe limitar, debido a que carga excesivamente al corazón.

El acetato de glatiramer (GA) es un análogo de la proteína básica de mielina (MBP). El GA forma un complejo de GA/MHC cuando la MBP se une a la molécula de HLA clase II, y de este modo inhibe la activación de células T reactivas a MBP al competir con MBP cuando se une al receptor de células T (TCR). GA tiene los efectos de reducir el número de recaídas de la esclerosis múltiple remitente-recurrente, y de aliviar los síntomas de la esclerosis múltiple con la recaída de la esclerosis múltiple, como IFN- β , pero muestra un incremento de la frecuencia del desarrollo de agujeros negros permanentes en el sistema nervioso central en comparación con IFN- β .

Natalizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado que se une directamente a la subunidad $\alpha 4$ (CD49; molécula de adhesión en la superficie de leucocitos) de la integrina VLA 4 (antígeno 4 muy tardío) para prevenir la unión entre leucocitos y células endoteliales vasculares, previniendo de ese modo que las células T entren en el sistema nervioso central. Muestra efectos excelentes en la esclerosis múltiple remitente-recurrente, pero provoca un efecto

secundario de leucoencefalopatía multifocal progresiva (PML) en 0,3-0,9% de los pacientes después de 2 años de administración.

Fingolimod es un análogo sintético del receptor de SIP (esfingosina 1-fosfato) para miriocina, y es el primer fármaco administrado oralmente aprobado recientemente por la FDA de los Estados Unidos de América.

- 5 Fingolimod actúa para prevenir que los linfocitos activados se muevan desde tejidos linfoides secundarios hacia el sistema nervioso central mediante la unión de S 1 PR a la superficie de células T auxiliares de tipo 1 activadas. Sin embargo, se informó que los fármacos en desarrollo tienen efectos secundarios, incluyendo infección, edema macular, cefalea, gripe, diarrea, lumbago, y un incremento en la enzima hepática (véanse Nat. Rev. Neurol. 7, 255-262; Nat Rev Drug Discov. 11, 909-925).
- 10 De este modo, existe la necesidad de desarrollar nuevos fármacos que puedan bloquear la progresión hacia esclerosis múltiple progresiva secundaria, a la vez que muestren efectos terapéuticos elevados mediante la administración oral a corto plazo N Engl J Med. 362, 456-458).

Neoplasia linfoide

- 15 Como se usa aquí, la expresión "neoplasia linfoide" se refiere a un tumor de células linfoides (células B, células T y células NK/T) en médula ósea y tejido linfoide. La neoplasia linfoide se clasifica en gran medida en leucemia, linfoma y mieloma múltiple. La leucemia linfoide es un tumor sanguíneo en el que los linfocitos inmaduros en la médula ósea cambian a células cancerosas que se acumulan en el tejido y se extienden sistémicamente a través de la sangre. La leucemia linfoide se clasifica en gran medida en leucemia linfoide aguda y leucemia linfoide crónica. El linfoma es un tumor sanguíneo en el que los linfocitos en tejido linfoide cambian a células cancerosas que se acumulan en el tejido
- 20 y se extienden a la sangre periférica y médula ósea. Se clasifica en linfoma de Hodgkin y linfoma no de Hodgkin. El mieloma múltiple es un tumor sanguíneo en el que las células plasmáticas en tejido linfoide periférico cambian a células cancerosas que se acumulan entonces en médula ósea (véanse J Clin Invest. 2012;122:3396-3397; Blood. 1994;84:1361-1392; Lancet. 2012;380:848-857).

- 25 El tratamiento de la neoplasia linfoide se realiza mediante quimioterapia estándar usando una combinación de ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona. Con respecto a los efectos de respuesta inicial de los fármacos, la tasa de remisión de pacientes adultos es tan alta como alrededor de 85%, pero la tasa de reaparición es elevada, y de este modo la supervivencia libre de la enfermedad a 5 años es solamente 30-40%. Además, los fármacos muestran un riesgo elevado de infección debido a su elevada citotoxicidad, y frecuentemente provocan efectos secundarios, incluyendo neurotoxicidad, problemas digestivos y hemorragia (véanse N Engl J Med. 1998; 339:21-26; N Engl J Med 2006; 354:166-78; Nat Rev Drug Discov. 2007; 6:149-165).
- 30

- Recientemente, se ha dado a conocer que los fármacos que tienen efectos citotóxicos sobre células específicas también tienen efectos antitumorales cuando las mismas células cambian a células cancerosas. Se ha dado a conocer que el inmunosupresor de células B ibrutinib, que inhibe la tirosina cinasa de Bruton (BTK), un mediador de la señalización del receptor de células B (BCR), tiene un efecto anticanceroso frente a linfoma de células B
- 35 recidivante o refractario a fármacos. Bortezomib, que es un inhibidor de la actividad de NF- κ B, se usa como un inmunosupresor para inhibir células T y células B de memoria. Bortezomib fue aprobado por la FDA de los Estados Unidos de América como un agente terapéutico para tratar la esclerosis múltiple, y recientemente también se ha usado en combinación con ibrutinib para linfoma de células B. Se sabe que el ácido hidroxámico suberoilánilida (SAHA), que es un inhibidor de histona desacetilasa (HDACi), tiene un efecto anticanceroso frente a linfoma de
- 40 células T cutáneo. Puesto que el efecto inhibidor de SAHA frente a la enfermedad del injerto frente al hospedante (GVHD) fue encontrado recientemente en modelos de animales, SAHA ha recibido una nueva atención como inmunosupresor (véanse Semin Cancer Biol. 2011 Nov; 21:335-46; Br J Haematol. 2013; 161:43-56; N Engl J Med. 2008; 359:906-917; Nat Rev Drug Discov. 2006;5:769-784; J. Clin. Invest. 2008; 118:2562-2573). De este modo, un fármaco inmunosupresor que selecciona como diana a células inmunes específicas se puede usar como un nuevo
- 45 agente contra el cáncer capaz de dirigirse específicamente contra un tumor específico.

El documento WO 2009/155362 A1 describe derivados de hidrazona para el tratamiento de enfermedades autoinmunes.

Descripción

Problema técnico

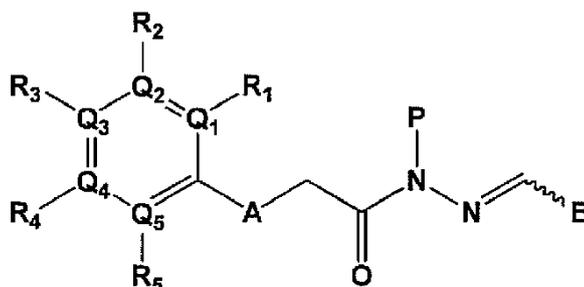
- 50 Es un objeto de la presente invención proporcionar nuevos compuestos que pueden eliminar selectiva y eficazmente células T específicas del antígeno y del autoantígeno del trasplante, y para uso como agentes para la prevención y tratamiento del rechazo inmune del trasplante y/o del tratamiento de enfermedades autoinmunes. Además, es un objeto de la presente invención proporcionar nuevos compuestos que tienen excelentes efectos apoptóticos frente a células de neoplasia linfoide, y para uso como agentes para tratar neoplasia linfoide.
- 55 Por lo tanto, es un objeto de la presente invención proporcionar nuevos derivados de N-acilhidrazona que tienen actividad inhibidora selectiva de células T y/o actividad contra la neoplasia linfoide, estereoisómeros de los mismos,

sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, composiciones farmacéuticas que los contienen, las composiciones para uso en el tratamiento, y métodos para preparar los nuevos derivados de N-acilhidrazano.

Solución técnica

5 La presente invención se refiere a un compuesto de la siguiente fórmula 1, a un estereoisómero del mismo, o a una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

[Fórmula 1]



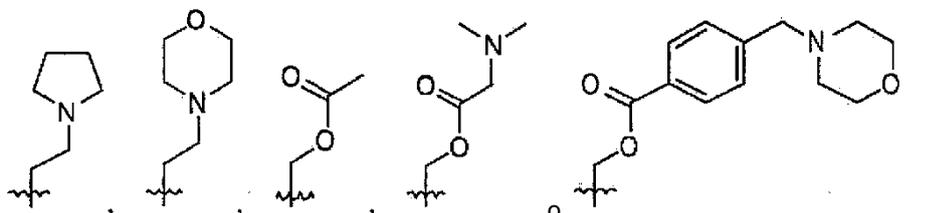
en la que

A es N-H, O, o S;

10 Q₁, Q₂, Q₃, Q₄ y Q₅ son cada uno independientemente C o N;

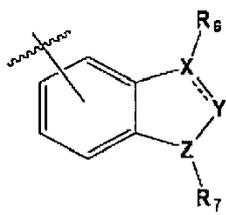
R₁, R₂, R₃, R₄ y R₅ están/son cada uno independientemente ausentes, -H, -CF₃, -F, -Br, cianuro, -CH₂OH, -(CO)NH₂, -alquil(C₁-C₆), -alcoxi(C₁-3), -NH₂, -N(CH₃)₂, o heteroarilo o heterocicloalquilo de 4, 5 o 6 miembros que comprende 1 a 3 miembros seleccionados del grupo que consiste en N, O y S (dicho heteroarilo o heterocicloalquilo tiene al menos un sustituyente seleccionado de -H, halógeno y amina);

15 P es -H, -(C₁-C₃)OH, -alquil(C₁-C₆), -alquil(CO)(C₁-C₆);



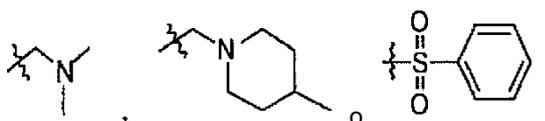
y

B es



20 en la que, X, Y y Z son cada uno independientemente C, N o S, en la que B está unido al compuesto vía el anillo bencénico solamente, y

R₆ y R₇ están/son cada uno independientemente ausente, -H, -Br, -alquil(C₁-C₆), -(C₁-C₃)OH,



En un aspecto de la presente invención, los compuestos de fórmula 1 se definen además por las siguientes:

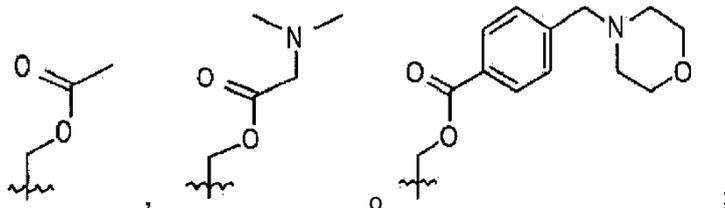
25 A es N-H, O o S;

Q₁, Q₂, Q₃, Q₄ y Q₅ son C;

R₂ y R₄ son H;

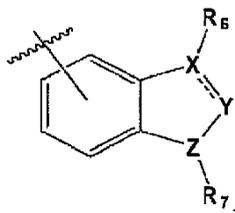
R₁, R₃ y R₅ son cada uno independientemente -H, -F, -Br, metilo, etilo, -CH₂OH, cianuro, -NH₂, o un heteroarilo o heterocicloalquilo de 4, 5 o 6 miembros que comprende 1 a 3 miembros seleccionados del grupo que consiste en N, O y S;

P es -H, metilo, -CH₂OH, -CH₂CH₂OH,



y

B es



en la que X e Y es C, en la que B está unido al compuesto vía el anillo bencénico solamente, Z es N, y

R₆ y R₇ son cada uno independientemente -H, metilo o -CH₂CH₂OH.

El compuesto de fórmula 1 según la presente invención se puede usar generalmente como una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Las sales farmacéuticamente aceptables del mismo incluyen sales de adición de bases o sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables, por ejemplo sales metálicas, tales como sales de metales alcalinos y alcalino-térreos, sal de amonio, sal de adición de amina orgánica, sal de adición de aminoácido y sal de sulfonato. Las sales de adición de ácidos incluyen sales de adición de ácidos inorgánicos, tales como sal de cloruro de hidrógeno, sal de ácido sulfónico y sal de ácido fosfórico; y sales de adición de ácidos orgánicos, tales como alquilsulfonato, arilsulfonato, acetato, malato, fumarato, tartrato, citrato y lactato. Los ejemplos de sales metálicas incluyen sal de metal alcalino, tal como sal de litio, sal de sodio y sal de potasio; sales de metales alcalino-térreos, tales como sal de magnesio, sal de calcio, sal de aluminio y sal de cinc. Los ejemplos de sal de amonio incluyen sal de amonio y sal de tetrametilamonio. Los ejemplos de sales de adición de aminas orgánicas incluyen sales con morfolina y piperidina. Los ejemplos de sales de adición de aminoácidos incluyen sales con glicina, fenilalanina, ácido glutámico y lisina. Los ejemplos de sal de sulfonato incluyen sales de mesilato, de tosilato y de ácido bencenosulfónico.

El término de "estereoisómero" significa las moléculas isoméricas que tienen la misma fórmula molecular y enlaces, pero difieren por su orientación tridimensional.

Los ejemplos específicos de compuestos preferidos de fórmula 1 según la presente invención incluyen:

Compuesto 065 (E)-N'-((1H-indol-4-il)metilen)-2-(mesitiloxi)acetohidrazida;

Compuesto 092 (E)-N'-((1H-indol-5-il)metilen)-2-(4-bromo-2,6-dimetilfenoxi)acetohidrazida;

Compuesto 108 (E)-N'-((1H-indol-6-il)metilen)-2-(mesitiloxi)acetohidrazida;

Compuesto 112 (E)-N'-((1H-indol-4-il)metilen)-2-(4-bromo-2,6-dimetilfenoxi)acetohidrazida;

Compuesto 133 (E)-N'-((1H-indol-6-il)metilen)-2-(4-bromo-2,6-dimetilfenoxi)acetohidrazida;

Compuesto 135 (E)-N'-((1H-indol-4-il)metilen)-2-(mesitilamino)acetohidrazida;

Compuesto 137 (E)-N'-((1H-indol-4-il)metilen)-2-(2,6-dimetil-4-(piridin-3-il)fenoxi)acetohidrazida;

Compuesto 139 (E)-N'-((1H-indol-6-il)metilen)-2-(2,6-dimetil-4-(piridin-3-il)fenoxi)acetohidrazida;

- Compuesto 146 (E)-N'-((1H-indol-4-il)metilen)-2-(2-(piridin-3-il)fenoxi)acetohidrazida;
- Compuesto 147 (E)-N'-((1H-indol-4-il)metilen)-2-(mesitilto)acetohidrazida;
- Compuesto 149 (E)-N'-((1H-indol-4-il)metilen)-2-(2,6-dimetil-4-(pirimidin-5-il)fenoxi)acetohidrazida;
- Compuesto 159 (E)-N'-((1H-indol-6-il)metilen)-2-(mesitilto)acetohidrazid;
- 5 Compuesto 164 (E)-2-(mesitiloxi)-N-metil-N'-((1-metil-1H-indol-4-il)metilen)acetohidrazida;
- Compuesto 177 (E)-N'-((1H-indol-4-il)metilen)-N-(2-hidroxietil)-2-(mesitiloxi)acetohidrazida;
- Compuesto 180 (E)-N'-((1-(2-hidroxietil)-1H-indol-4-il)metilen)-2-(mesitiloxi)acetohidrazida;
- Compuesto 182 (E)-N'-((1H-indol-4-il)metilen)-2-(2,4-dimetil-6-(piridin-3-il)fenoxi)acetohidrazida;
- Compuesto 183 (E)-N'-((1H-indol-6-il)metilen)-2-(2,4-dimetil-6-(piridin-3-il)fenoxi)acetohidrazida;
- 10 Compuesto 184 (E)-N'-((1H-indol-5-il)metilen)-2-(2,4-dimetil-6-(piridin-3-il)fenoxi)acetohidrazida;
- Compuesto 187 (E)-N'-((1H-indol-4-il)metilen)-2-((2-metilpiridin-3-il)oxi)acetohidrazida;
- Compuesto 195 (E)-N'-((1H-indol-6-il)metilen)-N-(2-hidroxietil)-2-(mesitiloxi)acetohidrazida;
- Compuesto 217 (E)-N'-((1H-indol-6-il)metilen)-2-(2,4-dimetil-6-(piridin-4-il)fenoxi)acetohidrazida;
- Compuesto 218 (E)-N'-((1H-indol-6-il)metilen)-2-(2-(furan-3-il)-4,6-dimetilfenoxi)acetohidrazida;
- 15 Compuesto 227 (E)-N'-((1H-indol-4-il)metilen)-2-(4-(hidroximetil)-2,6-dimetilfenoxi)acetohidrazida;
- Compuesto 228 (E)-N'-((1H-indol-6-il)metilen)-2-(4-(hidroximetil)-2,6-dimetilfenoxi)acetohidrazida;
- Compuesto 229 (E)-N'-((1H-indol-6-il)metilen)-2-(2,4-dimetil-6-(tetrahidrofuran-3-il)fenoxi)acetohidrazida;
- Compuesto 232 (E)-N'-((1H-indol-4-il)metilen)-2-(4-amino-2,6-dimetilfenoxi)acetohidrazida;
- Compuesto 233 (E)-N'-((1H-indol-6-il)metilen)-N-(hidroximetil)-2-(mesitiloxi)acetohidrazida;
- 20 Compuesto 236 2-(dimetilamino)acetato de (E)-(2-((1H-indol-6-il)metilen)-1-(2-(mesitiloxi)acetil)hidrazinil)metilo;
- Compuesto 237 (E)-N'-((1H-indol-6-il)metilen)-2-(4-ciano-2,6-dimetilfenoxi)acetohidrazida;
- Compuesto 238 2-(dimetilamino)acetato de (E)-(2-((1H-indol-4-il)metilen)-1-(2-(mesitiloxi)acetil)hidrazinil)metilo;
- 25 Compuesto 243 (E)-N'-((1H-indol-6-il)metilen)-N-acetil-2-(mesitiloxi)acetohidrazida;
- Compuesto 244 (E)-N'-((1H-indol-4-il)metilen)-N-(hidroximetil)-2-(mesitiloxi)acetohidrazida;
- Compuesto 245 4-(morfolinometil)benzoato de (E)-(2-((1H-indol-4-il)metilen)-1-(2-(mesitiloxi)acetil)hidrazinil)metilo;
- Compuesto 252 acetato de (E)-(2-((1H-indol-6-il)metilen)-1-(2-(mesitiloxi)acetil)hidrazinil)metilo;
- 30 Compuesto 258 (E)-N'-((1H-indol-6-il)metilen)-2-(2,6-dimetilfenoxi)acetohidrazida;
- Compuesto 259 (E)-N'-((1H-indol-4-il)metilen)-2-(2-bromo-4,6-dimetilfenoxi)acetohidrazida;
- Compuesto 260 (E)-N'-((1H-indol-6-il)metilen)-2-(2-bromo-4,6-dimetilfenoxi)acetohidrazida;
- Compuesto 272 4-(morfolinometil)benzoato de (E)-(2-((1H-indol-6-il)metilen)-1-(2-(mesitiloxi)acetil)hidrazinil)metilo;
- 35 Compuesto 311 (E)-N'-((1H-indol-6-il)metilen)-2-(2-metil-6-(tetrahidrofuran-3-il)fenoxi)acetohidrazida;
- Compuesto 312 (E)-N'-((1H-indol-4-il)metilen)-2-(2-metil-6-(tetrahidrofuran-3-il)fenoxi)acetohidrazida;
- Compuesto 313 (E)-N'-((1H-indol-6-il)metilen)-2-(2-(furan-3-il)-6-metilfenoxi)acetohidrazida;
- Compuesto 314 (E)-N'-((1H-indol-4-il)metilen)-2-(2-(furan-3-il)-6-metilfenoxi)acetohidrazida;

- Compuesto 317 (E)-N'-((1H-indol-4-il)metilen)-2-(2-(furan-2-il)-4,6-dimetilfenoxi)acetohidrazida;
- Compuesto 319 (E)-N'-((1H-indol-4-il)metilen)-2-((2-(furan-3-il)piridin-3-il)oxi)acetohidrazida;
- Compuesto 320 (E)-N'-((1H-indol-4-il)metilen)-2-(2,4-dimetil-6-(tetrahidrofuran-3-il)fenoxi)acetohidrazida;
- Compuesto 322 (E)-N'-((1H-indol-6-il)metilen)-2-(4-(furan-3-il)-2,6-dimetilfenoxi)acetohidrazida;
- 5 Compuesto 323 (E)-N'-((1H-indol-6-il)metilen)-2-(2,6-dimetil-4-(tetrahidrofuran-3-il)fenoxi)acetohidrazida;
- Compuesto 329 (E)-N'-((1H-indol-4-il)metilen)-2-((2-etil-6-metilpiridin-3-il)oxi)acetohidrazida;
- Compuesto 331 (E)-N'-((1H-indol-6-il)metilen)-2-((2-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il)oxi)acetohidrazida;
- Compuesto 332 (E)-N'-((1H-indol-6-il)metilen)-2-(2,4-dimetil-6-(tetrahidrofuran-2-il)fenoxi)acetohidrazida;
- Compuesto 333 (E)-N'-((1H-indol-4-il)metilen)-2-(2-(furan-3-il)-4,6-dimetilfenoxi)acetohidrazida;
- 10 Compuesto 336 (E)-N'-((1H-indol-4-il)metilen)-2-(4-(furan-3-il)-2,6-dimetilfenoxi)acetohidrazida;
- Compuesto 337 (E)-N'-((1H-indol-4-il)metilen)-2-(2,6-dimetil-4-(tetrahidrofuran-3-il)fenoxi)acetohidrazida;
- Compuesto 343 (E)-N'-((1H-indol-6-il)metilen)-2-((2-(tiofen-3-il)piridin-3-il)oxi)acetohidrazida;
- Compuesto 344 (E)-N'-((1H-indol-4-il)metilen)-2-(2,4-dimetil-6-(tiofen-2-il)fenoxi)acetohidrazida;
- Compuesto 346 (E)-N'-((1H-indol-4-il)metilen)-2-(2-(furan-2-il)-4-metoxifenoxi)acetohidrazida;
- 15 Compuesto 375 (E)-2-(2,4-dimetil-6-(tetrahidrofuran-3-il)fenoxi)-N-metil-N'-((1-metil-1H-indol-6-il)metilen)acetohidrazida;
- Compuesto 378 (E)-N'-((1H-indol-6-il)metilen)-2-(4-fluoro-2-metil-6-(tetrahidrofuran-3-il)fenoxi)acetohidrazida;
- 20 Compuesto 379 (E)-N'-((1H-indol-4-il)metilen)-2-(4-fluoro-2-metil-6-(tetrahidrofuran-3-il)fenoxi)acetohidrazida;
- Compuesto 380 (E)-2-(4-fluoro-2-metil-6-(tetrahidrofuran-3-il)fenoxi)-N-metil-N'-((1-metil-1H-indol-6-il)metilen)acetohidrazida; y
- Compuesto 457 (E)-N'-((1H-indol-6-il)metilen)-2-(2,4-dimetil-6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)fenoxi)acetohidrazida.
- 25 Ejemplos específicos de compuestos más preferidos de fórmula 1 según la presente invención incluyen:
- Compuesto 065 (E)-N'-((1H-indol-4-il)metilen)-2-(mesitiloxi)acetohidrazida;
- Compuesto 108 (E)-N'-((1H-indol-6-il)metilen)-2-(mesitiloxi)acetohidrazida;
- Compuesto 229 (E)-N'-((1H-indol-6-il)metilen)-2-(2,4-dimetil-6-(tetrahidrofuran-3-il)fenoxi)acetohidrazida; y
- 30 Compuesto 457 (E)-N'-((1H-indol-6-il)metilen)-2-(2,4-dimetil-6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)fenoxi)acetohidrazida.

La presente invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden el derivado de N-acilhidrazona de la fórmula 1, estereoisómeros del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

35 Preferiblemente, la composición para uso en la prevención o el tratamiento de una enfermedad asociado con la inhibición frente a la actividad de células T. Los ejemplos específicos de la enfermedad incluyen enfermedad del injerto frente al hospedante (GVHD) tras el trasplante de células madre hematopoyéticas o el trasplante de órganos, esclerosis múltiple y artritis reumatoide.

40 Preferiblemente, la composición para uso en el tratamiento de neoplasia linfoide. Los ejemplos específicos de la neoplasia linfoide incluyen leucemia linfoide T, leucemia linfoide B, leucemia NK, leucemia NKT, mieloma múltiple, linfoma T y linfoma B.

Efectos ventajosos

La presente invención proporciona nuevos compuestos que tienen estructura de N-acilhidrazona, para uso como un inhibidor selectivo de células T y/o un fármaco contra la neoplasia linfoide.

Los compuestos inhiben eficazmente la célula T activa. Esto es, los compuestos eliminan selectiva y eficazmente las células T específicas del antígeno y del autoantígeno del trasplante, y de este modo se pueden usar para la prevención y tratamiento de la respuesta del rechazo inmune tras el trasplante y el tratamiento de enfermedades autoinmunes. Tales ejemplos son enfermedad del injerto frente al hospedante (GVHD) tras el trasplante de células madre hematopoyéticas o el trasplante de órganos, esclerosis múltiple, artritis reumatoide, etc.

5

Además, estos compuestos tienen excelentes efectos apoptóticos frente a células de neoplasia linfóide, y de este modo se pueden usar como agentes para tratar neoplasia linfóide. Tales ejemplos son leucemia linfóide T, leucemia linfóide B, leucemia NK, leucemia NKT, mieloma múltiple, linfoma T, linfoma B, etc.

Breve descripción de los dibujos

10 Las Figuras 1 y 2 muestran los resultados del ensayo de la actividad de inhibición frente a células T específicas del aloantígeno del compuesto de la presente invención en la condición de cultivo celular.

La Figura 3 muestra el resultado del ensayo de la actividad de inhibición frente a células T específicas del aloantígeno del compuesto de la presente invención.

15 La Figura 4 muestra el resultado del ensayo de la actividad de inhibición frente a la enfermedad aguda del injerto frente al hospedante del compuesto de la presente invención.

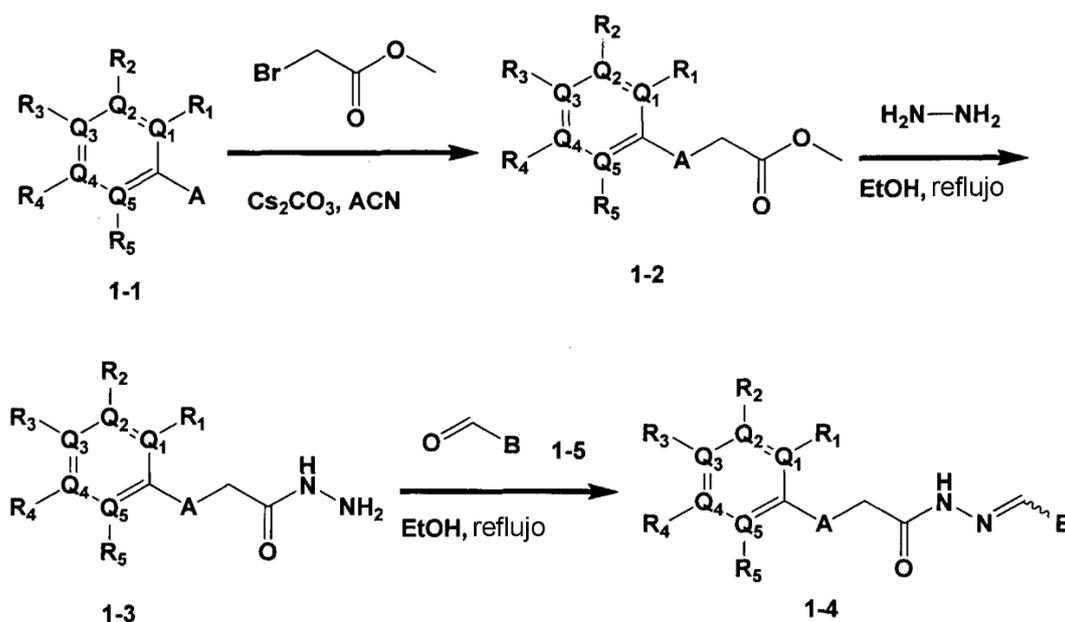
La Figura 5 muestra el resultado del ensayo de la actividad de tratamiento para esclerosis múltiple del compuesto de la presente invención.

Mejor modo para llevar a cabo la invención

Preparación de compuestos

20 Los compuestos de fórmula 1 según la presente invención se pueden preparar mediante los métodos conocidos a partir de diversas referencias. Los métodos de preparación de los compuestos de fórmula 1 se describirán con más detalle con los siguientes esquemas de reacción y ejemplos.

[Esquema 1]



Síntesis del Compuesto 1-2 (reacción de bromoacetato de metilo):

25 El Compuesto 1-1 y bromoacetato de metilo se disuelven en acetonitrilo, y después se añaden con carbonato de cesio, seguido de agitación. Tras la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se filtra a través de Celite para eliminar el carbonato de cesio, se concentra a presión reducida, y se purifica para obtener el compuesto 1-2.

Síntesis del Compuesto 1-3 (reacción de hidrazina):

El Compuesto 1-2 y monohidrato de hidrazina se disuelven en etanol, seguido de agitación. Tras la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se concentra a presión reducida, y se purifica para obtener el compuesto 1-3 como un sólido blanco.

Síntesis del Compuesto 1-4 (reacción de aldehído):

- 5 El Compuesto 1-3 y un compuesto aldehídico se disuelven en etanol, seguido de agitación. Tras la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se concentra a presión reducida para eliminar el etanol, y después se purifica para obtener el compuesto 1-4.

10 Mediante el mismo método, se pueden sintetizar los compuestos 013, 014, 034, 065, 083, 092, 100, 108, 109, 112, 118, 121, 127, 133, 135, 136, 137, 138, 139, 146, 147, 149, 152, 155, 156, 157, 158, 159, 180, 182, 183, 184, 187, 190, 191, 192, 193, 194, 196, 205, 206, 211, 217, 218, 227, 228, 229, 237, 256, 258, 259, 260, 279, 280, 286, 288, 291, 293, 301, 302, 303, 304, 310, 311, 312, 313, 314, 317, 318, 319, 320, 322, 323, 326, 327, 329, 330, 331, 332, 333, 336, 337, 343, 344, 345, 346, 347, 356, 358, 359, 378, 379 y 457. Los compuestos 109, 136, 138, 155, 156, 157 y 158 son ejemplos comparativos.

Ejemplo 1. Síntesis del compuesto 013

15 Etapa 1. Síntesis de 2-(o-tosiloxi)acetato de metilo: Se disolvió o-cresol (5 g, 46,24 mmoles) en dimetilformamida. Se le añadieron bromoacetato de metilo (7,1 g, 46,24 mmoles) y carbonato de potasio (19 g, 138,42 mmoles), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Tras la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se añadió con agua, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio, se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró a presión reducida para obtener 2-(0-tosiloxi)acetato de metilo, que se usó en la etapa siguiente sin ninguna purificación adicional.

20 Etapa 2. Síntesis de 2-(o-tosiloxi)acetohidrazida: A 2-(o-tosiloxi)acetato de metilo (8,3 g, 46,24 mmoles), se añadió una cantidad de monohidrato de hidrazina en exceso, seguido de agitación a 90°C durante 10 minutos. Tras la terminación de la reacción, se le añadió agua, formándose de esa manera un sólido, que se filtró y se lavó con éter dietílico para obtener 2-(o-tosiloxi)acetohidrazida como un sólido blanco.

25 Etapa 3. Síntesis de (E)-N'-((1H-indol-4-il)metileno)-2-(o-tosiloxi)acetohidrazida: Se disolvieron 2-(o-tosiloxi)acetohidrazida (0,1 g, 0,55 mmoles) y 1H-indol-4-carbaldehído (0,08 g, 0,55 mmoles) en etanol, seguido de agitación a 90°C durante 3 horas. Tras la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente. Se le añadió hexano. El sólido resultante se filtró, y se lavó con éter dietílico para obtener el Compuesto 013 como un sólido blanco.

30 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,51-11,37 (m, 2H), 8,51-8,25 (m, 0,7H), 7,50-7,46 (m, 2H), 7,23-6,97 (m, 5H), 6,91-6,79 (m, 2H), 5,22-4,68 (m, 1H), 2,26-2,22 (m, 3H).

Ejemplo 2. Síntesis del compuesto 014

35 Se disolvieron 2-(o-tosiloxi)acetohidrazida (0,1 g, 0,55 mmoles) y 1H-indol-5-carbaldehído (0,08 g, 0,55 mmoles) en etanol, seguido de agitación a 90°C durante 3 horas. Tras la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, seguido de la eliminación del disolvente. Se le añadieron hexano y acetato de etilo. El sólido formado se filtró, y se lavó con éter dietílico para obtener el Compuesto 014 como un sólido blanco.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,38-11,28 (m, 2H), 8,33-8,07 (m, 1H), 7,80-7,79 (m, 1H), 7,54-7,52 (m, 1H), 7,44-7,38 (m, 2H), 7,17-7,11 (m, 2H), 6,88-6,83 (m, 2H), 6,49 (m, 1H), 5,15-4,63 (m, 2H), 2,24-2,21 (m, 3H).

40 Ejemplo 3. Síntesis del compuesto 034

Se disolvieron 2-(o-tosiloxi)acetohidrazida (0,1 g, 0,55 mmoles) y 1H-indol-6-carbaldehído (0,101 g, 0,67 mmoles) en EtOH, seguido de agitación a 90°C durante 18 horas. Tras la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se concentró a presión reducida. El sólido resultante se filtró, y se lavó con éter dietílico para obtener el Compuesto 034.

45 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,41-11,20 (m, 1,6H), 8,33 (s, 0,3H), 8,06 (m, 0,4H), 7,69-7,41 (m, 4H), 7,18-7,06 (m, 2H), 6,90-6,80 (m, 2H), 6,45 (m, 1H), 5,14-4,63 (m, 2H), 2,23-2,16 (m, 3H).

Ejemplo 4. Síntesis del compuesto 065

50 Etapa 1. Síntesis de 2-(mesitiloxi)acetato de metilo: Se disolvió 2,4,6-trimetilfenol (1 g, 7,3 mmoles) en dimetilformamida. Se le añadieron bromoacetato de metilo (1,1 g, 7,3 mmoles) y carbonato de potasio (3 g, 22 mmoles), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 16 horas. Tras la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se añadió con agua, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con agua 3 veces, se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró a presión reducida para obtener 2-(mesitiloxi)acetato de (1,5 g 100%).

Etapa 2. Síntesis de 2-(mesitiloxi)acetohidrazida: Se disolvió 2-(mesitiloxi)acetato de metilo (1,5 g, 7,3 mmoles) en tetrahidrofurano. Se le añadió monohidrato de hidrazina (5,16 g, 103 mmoles), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Tras la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El concentrado se añadió con agua, y se filtró. El filtrado se lavó con agua y éter dietílico para obtener 2-(mesitiloxi)acetohidrazida (1,36 g, 89%) como un sólido blanco.

Etapa 3. Síntesis de (E)-N'-((1H-indol-4-il)metilen)-2-(mesitiloxi)acetohidrazida: Se disolvieron 2-(mesitiloxi)acetohidrazida (0,1 g, 0,48 mmoles) y 1H-indol-4-carbaldehído (0,08 g, 0,53 mmoles) en etanol, seguido de agitación a 90°C durante 3 horas. Tras la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente. Se le añadió hexano. El sólido resultante se filtró, y se lavó con etanol para obtener el Compuesto 065 (58 mg, 36%) como un sólido blanco.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,48-11,35 (m, 2H), 8,70 (s, 0,5H), 8,23 (s, 0,5H), 7,50-7,43 (m, 2H), 7,25-7,10 (m, 2,5H), 6,85-6,76 (m, 2,5H), 4,84 (s, 1H), 4,36 (s, 1H), 2,23 (s, 6H), 2,19 (s, 3H).

Ejemplo 5. Síntesis del compuesto 083

Etapa 1. Síntesis de 2-(o-toluidino)acetato de metilo: Se disolvió o-toluidina (1 g, 9,3 mmoles) en dimetilformamida. Se le añadieron bromoacetato de metilo (1,3 g, 9,3 mmoles) y carbonato de potasio (3,9 g, 28 mmoles), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 16 horas. Tras la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se añadió con agua, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con agua 3 veces, se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró a presión reducida para obtener 2-(o-toluidino)acetato de metilo, que se usó en la etapa siguiente.

Etapa 2. Síntesis de 2-(o-toluidino)acetohidrazida: Se disolvió 2-(o-toluidino)acetato de metilo (1,7 g, 9,3 mmoles) en tetrahidrofurano. Se le añadió monohidrato de hidrazina (5,16 g, 103 mmoles), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 16 horas. Tras la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El concentrado obtenido se purificó mediante cromatografía en columna para obtener 2-(o-toluidino)acetohidrazida (0,3 g, 18%) como un líquido amarillo.

Etapa 3. Síntesis de (E)-N'-((1H-indol-4-il)metilen)-2-(o-toluidino)acetohidrazida: Se disolvieron 2-(o-toluidino)acetohidrazida (0,12 g, 0,67 mmoles) y 1H-indol-4-carbaldehído (0,12 g, 0,803 mmoles) en etanol, seguido de agitación a 90°C durante 3 horas. Tras la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se concentró a presión reducida. El sólido resultante se filtró, y se lavó con éter dietílico para obtener el Compuesto 083 (58 mg, 5%) de color marrón.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,40-11,20 (m, 2,4H), 8,27-8,07 (m, 1H), 7,79-7,37 (m, 5H), 7,00-6,97 (m, 2H), 6,52-6,47 (m, 3H), 4,26 (d, *J* = 5,44 Hz, 1,4H), 3,82-3,80 (d, *J* = 5,88 Hz, 1H), 2,13-2,11 (m, 3H).

Ejemplo 6. Síntesis del compuesto 100

Se disolvieron 2-(o-toliloxi)acetohidrazida (0,1 g, 0,56 mmoles) y 1H-indol-6-carbaldehído (0,97 g, 0,67 mmoles) en etanol, seguido de agitación a 90°C durante 3 horas. Tras la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se concentró a presión reducida. El concentrado sólido resultante se purificó mediante cromatografía en columna para obtener el Compuesto 100 (0,04 g, 47%).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,37 (bs, 0,4H), 8,37 (bs, 0,4H), 8,26-8,25 (m, 1H), 8,09 (bs, 0,6H), 7,85 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,16-7,08 (m, 2H), 6,88-6,81 (m, 2H), 5,15-4,64 (m, 2H), 2,23-2,20 (m, 3H).

Ejemplo 7. Síntesis del compuesto 108

Se disolvieron 2-(mesitiloxi)acetohidrazida (0,12 g, 0,57 mmoles) y 1H-indol-6-carbaldehído (0,1 g, 0,69 mmoles) en etanol, seguido de agitación a 90°C toda la noche. Tras la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se concentró a presión reducida. El concentrado sólido resultante se purificó mediante cromatografía en columna (acetato de etilo:hexano = 1:1) y recristalización (acetato de etilo:hexano = 1:1) para obtener el Compuesto 108 (0,03 g, 16%).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,39-11,20 (m, 2H), 8,48 (s, 0,5H), 8,01 (s, 0,3H), 7,68 (s, 0,5H), 7,57-7,24 (m, 3H), 6,83 (s, 2H), 6,45-6,41 (m, 1H), 4,73-4,30 (m, 2H), 2,21-2,14 (m, 9H).

Ejemplo comparativo 1. Síntesis del compuesto 109

Se disolvieron 2-(mesitiloxi)acetohidrazida (0,12 g, 0,57 mmoles) y 1H-indol-2-carbaldehído (0,1 g, 0,69 mmoles) en etanol, seguido de agitación a 90°C durante 16 horas. Tras la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se concentró a presión reducida. El concentrado sólido resultante se purificó mediante cromatografía en columna y mediante recristalización para obtener el Compuesto 109 (0,07 g, 36%).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,35-11,30 (m, 2H), 8,47 (s, 0,6H), 8,01 (s, 0,4H), 7,78-7,70 (m, 1H), 7,53-7,34 (m, 3H), 6,83 (m, 2H), 6,49-6,49 (m, 1H), 4,72-4,29 (m, 2H), 2,21-2,17 (m, 9H).

Ejemplo 9. Síntesis del compuesto 112

5 Etapa 1. Síntesis de 2-(4-bromo-2,6-dimetilfenoxi)acetato de metilo: Se disolvieron 4-bromo-2,6-dimetilfenol (3,0 g, 14,9 mmoles) y bromoacetato de metilo (1,55 ml, 16,4 mmoles) en acetonitrilo. Se le añadió carbonato de cesio (14,6 g, 44,8 mmoles), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 día. Tras la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se añadió con una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se concentró a presión reducida para obtener 2-(4-bromo-2,6-dimetilfenoxi)acetato de metilo (4,1 g, 100%) sin purificación.

10 Etapa 2. Síntesis de 2-(4-bromo-2,6-dimetilfenoxi)acetohidrazida: Se disolvieron 2-(4-bromo-2,6-dimetilfenoxi)acetato de metilo (4,1 g, 14,9 mmoles) y monohidrato de hidrazina (0,87 ml, 17,9 mmoles) en etanol, seguido de agitación durante 1 día a reflujo. Tras la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo concentrado se secó y se purificó para obtener 2-(4-bromo-2,6-dimetilfenoxi)acetohidrazida (2,5 g, 51%) como un sólido blanco.

15 Etapa 3. Síntesis de (E)-N'-((1H-indol-4-il)metilen)-2-(4-bromo-2,6-dimetilfenoxi)acetohidrazida: Se disolvieron 2-(4-bromo-2,6-dimetilfenoxi)acetohidrazida (0,18 g, 0,66 mmoles) e indol-4-carboxaldehído (0,11 g, 0,73 mmoles) en etanol, seguido de agitación toda la noche a reflujo. Tras la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo concentrado se secó y se purificó para obtener el Compuesto 112 (52 mg, 20%) como un sólido blanco.

20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,52, 11,48 (s, 1H), 11,37 (bs, 1H), 8,67, 8,23 (s, 1H), 7,51-7,44 (m, 2H), 7,29-7,24 (m, 2,65H), 7,18-7,12 (m, 2H), 6,77 (s, 0,47H), 4,90, 4,42 (s, 2H), 2,29, 2,28 (m, 6H).

Ejemplo 10. Síntesis del compuesto 118

25 Etapa 1. Síntesis de 2-(2,6-dimetilfenoxi)acetato de metilo: Se disolvieron 2,6-dimetilfenol (3,0 g, 24,6 mmoles) y bromoacetato de metilo (2,57 ml, 27,0 mmoles) en acetonitrilo. Se le añadió carbonato de cesio (24,0 g, 73,7 mmoles), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 día. Tras la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se añadió con una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se concentró a presión reducida para obtener 2-(2,6-dimetilfenoxi)acetato de metilo (4,77 g, 100%) sin purificación.

30 Etapa 2. Síntesis de 2-(2,6-dimetilfenoxi)acetohidrazida: Se disolvieron 2-(2,6-dimetilfenoxi)acetato de metilo (4,77 g, 24,6 mmoles) y monohidrato de hidrazina (1,43 ml, 29,4 mmoles) en etanol, seguido de agitación durante 1 día a reflujo. Tras la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo concentrado se secó y se purificó para obtener 2-(2,6-dimetilfenoxi)acetohidrazida (2,2 g, 46%) como un sólido blanco.

35 Etapa 3. Síntesis de (E)-N'-((1H-indol-4-il)metilen)-2-(2,6-dimetilfenoxi)acetohidrazida: Se disolvieron 2-(2,6-dimetilfenoxi)acetohidrazida (100 mg, 0,52 mmoles) e indol-4-carboxaldehído (82,2 mg, 0,57 mmoles) en etanol, seguido de agitación toda la noche a reflujo. Tras la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo concentrado se secó y se purificó para obtener el Compuesto 118 (71,6 mg, 43%) como un sólido blanco.

40 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,51, 11,46 (s, 1H), 11,37 (bs, 1H), 8,70, 8,24 (s, 1H), 7,51-7,43 (m, 2H), 7,26-6,78 (m, 6H), 4,89, 4,41 (s, 2H), 2,29, 2,28 (m, 6H).

Ejemplo 11. Síntesis del compuesto 121

45 Etapa 1. Síntesis de 2-(2,6-diisopropilfenoxi)acetato de metilo: Se disolvió 2,6-diisopropilfenol (10 g, 56,1 mmoles) en acetonitrilo. Se le añadieron bromoacetato de metilo (8,5 g, 56,1 mmoles) y carbonato de cesio (37 g, 112,4 mmoles), seguido de agitación durante 16 horas a reflujo. Tras la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se añadió con agua, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con agua 3 veces, se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró a presión reducida para obtener 2-(2,6-diisopropilfenoxi)acetato de metilo (14 g, 100%), que se usó en la etapa siguiente.

50 Etapa 2. Síntesis de 2-(2,6-diisopropilfenoxi)acetohidrazida: Se disolvió 2-(2,6-diisopropilfenoxi)acetato (14 g, 56,1 mmoles) en EtOH. Se le añadió monohidrato de hidrazina (2,5 g, 56,1 mmoles), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 16 horas. Tras la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El concentrado obtenido se purificó mediante cromatografía en columna para obtener 2-(2,6-diisopropilfenoxi)acetohidrazida (8,8 g, 62%).

Etapa 3. Síntesis de (E)-N'-((1H-indol-4-il)metilen)-2-(2,6-diisopropilfenoxi)acetohidrazida: Se disolvieron 2-(2,6-diisopropilfenoxi)acetohidrazida (0,1 g, 0,399 mmoles) y 1H-indol-4-carbaldehído (0,07 g, 0,479 mmoles) en etanol, seguido de agitación a 100°C durante 16 horas. Tras la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El concentrado obtenido se purificó mediante cromatografía en columna para obtener el Compuesto 121 (0,03 g, 20%).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,57-11,22 (m, 2H), 8,62-8,20 (m, 1H), 7,36-6,72 (m, 8H), 4,83-4,33 (m, 2H), 1,19-1,16 (m, 16H).

Ejemplo 12. Síntesis del compuesto 127

Etapa 1. Síntesis de 2-(2,6-di-*tert*-butil-4-metilfenoxi)acetato de metilo: Se disolvió 2,6-di-*tert*-butil-4-metilfenol (10 g, 45,4 mmoles) en acetonitrilo. Se le añadieron bromoacetato de metilo (7 g, 45,4 mmoles) y carbonato de cesio (30 g, 91 mmoles), seguido de agitación durante 16 horas a reflujo. Tras la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se añadió con agua, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con agua 3 veces, se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró a presión reducida para obtener 2-(2,6-di-*tert*-butil-4-metilfenoxi)acetato de metilo (13,3 g, 100%), que se usó en la etapa siguiente.

Etapa 2. Síntesis de 2-(2,6-di-*tert*-butil-4-metilfenoxi)acetohidrazida: Se disolvió 2-(2,6-di-*tert*-butil-4-metilfenoxi)acetato de metilo (13,3 g, 45,4 mmoles) en EtOH. Se le añadió monohidrato de hidrazina (2,3 g, 45,4 mmoles), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 16 horas. Tras la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El concentrado obtenido se purificó mediante cromatografía en columna para obtener 2-(2,6-di-*tert*-butil-4-metilfenoxi)acetohidrazida (6 g, 45%).

Etapa 3. Síntesis de (E)-N'-((1H-indol-4-il)metilen)-2-(2,6-di-*tert*-butil-4-metilfenoxi)acetohidrazida: Se disolvieron 2-(2,6-di-*tert*-butil-4-metilfenoxi)acetohidrazida (0,1 g, 0,342 mmoles) y 1H-indol-4-carbaldehído (0,07 g, 0,41 mmoles) en etanol, seguido de agitación a 100°C durante 16 horas. Tras la terminación de la reacción, el sólido formado se filtró, y se lavó con acetonitrilo para obtener el Compuesto 127 (0,025 g, 18%).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,52-8,22 (s, 1H), 7,78 (m, 1,6H), 7,41 (m, 0,8H), 7,14 (m, 3,2H), 6,92 (m, 0,7H), 4,77 (s, 1,3H), 4,23 (s, 0,5H), 2,33 (d, *J* = 4,56 Hz, 3H), 1,38 (s, 18H).

Ejemplo 13. Síntesis del compuesto 133

Se disolvieron 2-(4-bromo-2,6-dimetilfenoxi)acetohidrazida (0,1 g, 0,37 mmoles) y 1H-indol-6-carbaldehído (0,11 g, 0,74 mmoles) en etanol, seguido de agitación durante 12 horas a reflujo. Tras la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, formándose de esa manera un sólido cristalino, que se filtró, se lavó con etanol, y se purificó mediante cromatografía en columna para obtener el Compuesto 133.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,42 (d, *J* = 9,72 Hz, 1H), 11,33-11,22 (s, 1H), 8,47 (s, 0,5H), 8,03 (s, 0,5H), 7,70 (s, 0,5H), 7,59-7,37 (m, 3H), 7,29 (m, 2,5H), 6,45(m, 1H), 4,80 (s, 1H), 4,37 (s, 1H), 2,32 (d, *J* = 5,36 Hz, 6H).

Ejemplo 14. Síntesis del compuesto 135

Etapa 1. Síntesis de 2-(mesitilamino)acetato de metilo: Se disolvió 2,4,6-trimetilbencenamida (10 g, 74 mmoles) en acetonitrilo. Se le añadieron bromoacetato de metilo (11,3 g, 74 mmoles) y carbonato de cesio (48 g, 148 mmoles), seguido de agitación durante 16 horas a reflujo. Tras la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se añadió con agua, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con agua 3 veces, se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró a presión reducida para obtener 2-(mesitilamino)acetato de metilo (15,3 g, 100%), que se usó en la etapa siguiente.

Etapa 2. Síntesis de 2-(mesitilamino)acetohidrazida: Se disolvió 2-(mesitilamino)acetato de metilo (15,3 g, 74 mmoles) en EtOH. Se le añadió monohidrato de hidrazina (3,7 g, 74 mmoles), seguido de agitación a 100°C durante 16 horas a reflujo. Tras la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El compuesto sólido obtenido se filtró para producir 2-(mesitilamino)acetohidrazida (3,9 g, 25%).

Etapa 3. Síntesis de (E)-N'-((1H-indol-4-il)metilen)-2-(mesitilamino)acetohidrazida: Se disolvieron 2-(mesitilamino)acetohidrazida (0,1 g, 0,48 mmoles) y 1H-indol-4-carbaldehído (0,084 g, 0,58 mmoles) en etanol, seguido de agitación a 100 °C durante 16 horas. Tras la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El concentrado obtenido se purificó mediante cromatografía en columna, y después se concentró a presión reducida. El sólido cristalino formado se filtró para obtener el Compuesto 135 (0,089 g, 55%).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,47-11,34 (m, 2H), 8,41-8,20 (m, 1H), 7,47 (m, 2H), 7,48-7,10 (m, 2H), 6,91 (s, 0,6H), 6,74 (m, 2H), 4,36-3,60 (m, 3H), 2,25-2,12 (m, 9H).

Ejemplo 2 comparativo. Síntesis del compuesto 136

5 Se disolvieron 2-(mesitilamino)acetohidrazida (0,1 g, 0,48 mmoles) y 1H-indol-3-carbaldehído (0,084 g, 0,58 mmoles) en etanol, seguido de agitación a 100°C durante 16 horas. Tras la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El concentrado obtenido se purificó mediante cromatografía en columna, y después se concentró a presión reducida. El sólido cristalino formado se filtró para obtener el Compuesto 136 (0,06 g, 37%).

10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,53 (bs, 1H), 11,25-11,06 (m, 1H), 8,33-8,03 (m, 2H), 7,70 (m, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,21-7,05 (m, 2H), 6,74-6,71 (m, 2H), 4,36-4,01 (m, 3H), 2,25-2,12 (m, 9H).

Ejemplo 16. Síntesis del compuesto 137

15 Etapa 1. Síntesis de 2-(2,6-dimetil-4-(piridin-2-il)fenoxi)acetohidrazida: Se disolvió 2-(4-bromo-2,6-dimetilfenoxi)acetohidrazida (0,5 g, 1,8 mmoles) en dimetoxietano/agua (2:1) y dimetilformamida. Se le añadieron ácido piridin-2-ilborónico (0,27 g, 2,2 mmoles) y Pd(dppf)Cl₂ (0,074 g, 0,055 mmoles), carbonato de sodio (0,58 g, 5,5 mmoles), seguido de la reacción en un reactor por microondas a 120°C durante 15 minutos. Tras la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se añadió con agua, y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna para obtener 2-(2,6-dimetil-4-(piridin-2-il)fenoxi)acetohidrazida (0,34 g, 69%).

20 Etapa 2. Síntesis de (E)-N'-((1H-indol-4-il)metil)-2-(2,6-dimetil-4-(piridin-2-il)fenoxi)acetohidrazida: Se disolvieron 2-(2,6-dimetil-4-(piridin-2-il)fenoxi)acetohidrazida (0,1 g, 0,37 mmoles) y 1H-indol-4-carbaldehído (0,11 g, 0,74 mmoles) en etanol, seguido de agitación a 100°C durante 12 horas. Tras la terminación de la reacción, el compuesto sólido formado se filtró para obtener el Compuesto 137 (0,09 g, 61%).

25 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,54-11,35 (m, 2H), 8,84 (s, 1H), 8,68 (s, 0,5H), 8,5 (m, 1H), 8,23 (s, 0,5H), 8,02 (m, 1H), 7,49-6,78(m, 7H), 4,93 (s, 1H), 4,38 (s, 1H), 2,35 (d, J= 3,08 Hz, 6H).

Ejemplo 3 comparativo. Síntesis del compuesto 138

Se disolvieron 2-(2,6-dimetil-4-(piridin-2-il)fenoxi)acetohidrazida (0,1 g, 0,37 mmoles) y 1H-indol-3-carbaldehído (0,11 g, 0,74 mmoles) en etanol, seguido de agitación a 100°C durante 12 horas. Tras la terminación de la reacción, el compuesto sólido formado se filtró para obtener el Compuesto 138 (0,08 g, 46%).

30 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,57-11,22 (m, 2H), 8,84-7,00 (m, 12H), 4,91 (s, 1H), 4,40 (s, 1H), 2,36 (m, 6H).

Ejemplo 18. Síntesis del compuesto 139

35 Se disolvieron 2-(2,6-dimetil-4-(piridin-2-il)fenoxi)acetohidrazida (0,1 g, 0,37 mmoles) y 1H-indol-6-carbaldehído (0,11 g, 0,74 mmoles) en etanol, seguido de agitación a 100°C durante 12 horas. Tras la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El concentrado obtenido se purificó mediante cromatografía en columna para obtener el Compuesto 139 (0,1 g, 52%).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,45-11,22(m, 2H), 8,84-7,23 (m, 11H), 6,45 (m, 1H), 4,88 (s, 0,8H), 4,11 (s, 1H), 2,31 (d, J = 5,76 Hz, 6H).

Ejemplo 19. Síntesis del compuesto 146

40 Etapa 1. Síntesis de 2-(2-(piridin-3-il)fenoxi)acetato de metilo: Se disolvió 2-(piridin-3-il)fenol (Compuesto 6-6) (0,25 g, 1,4 mmoles) en acetonitrilo. Se le añadieron bromoacetato de metilo (0,15 g, 1,4 ml) y carbonato de potasio (0,6 g, 0,4 mmoles), seguido de agitación a 16 horas. Tras la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite, y se concentró a presión reducida para obtener 2-(2-(piridin-3-il)fenoxi)acetato de metilo (0,35 g, 100%), que se usó en la etapa siguiente.

45 Etapa 2. Síntesis de 2-(2-(piridin-3-il)fenoxi)acetohidrazida: Se disolvió 2-(2-(piridin-3-il)fenoxi)acetato de metilo (0,32 g, 1,3 mmoles) en EtOH. Se le añadió monohidrato de hidrazina (0,078 g, 1,56 mmoles), seguido de agitación durante 16 horas a reflujo. Tras la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El concentrado obtenido se purificó mediante cromatografía en columna para obtener 2-(2-(piridin-3-il)fenoxi)acetohidrazida (0,1 g, 31%).

50 Etapa 3. Síntesis de (E)-N'-((1H-indol-4-il)metil)-2-(2-(piridin-3-il)fenoxi)acetohidrazida: Se disolvieron 2-(2-(piridin-3-il)fenoxi)acetohidrazida (0,1 g, 0,41 mmoles) y 1H-indol-4-carbaldehído (0,072 g, 0,49 mmoles) en etanol, seguido de agitación a 100°C durante 16 horas. Tras la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El concentrado obtenido se purificó mediante cromatografía en

columna, y después se concentró a presión reducida. El sólido cristalino formado se filtró para obtener el Compuesto 146 (0,030 g, 20%).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,54-11,33 (bs, 2H), 8,83 (m, 1H), 8,53-8,49 (m, 1H), 8,42 (s, 0,3H), 8,25 (s, 0,7H), 8,07-8,03 (m, 1H), 7,49-7,32 (m, 6H), 7,23-6,94 (m, 5H), 5,27-4,74 (m, 2H).

5 Ejemplo 20. Síntesis del compuesto 147

10 Etapa 1. Síntesis de 2-(mesitiltio)acetato de metilo: Se disolvió 2,4,6-trimetilbencenotiol (1,5 g, 10 mmoles) en acetonitrilo. Se le añadieron bromoacetato de metilo (1,7 g, 11 mmoles) y carbonato de potasio (3 g, 2,2 mmoles), seguido de agitación durante 16 horas. Tras la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite. El filtrado se añadió con una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró a presión reducida para obtener 2-(mesitiltio)acetato de metilo, que se usó en la etapa siguiente.

15 Etapa 2. Síntesis de 2-(mesitiltio)acetohidrazida: Se disolvió 2-(mesitiltio)acetato de metilo (2,5 g, 11 mmoles) en EtOH. Se le añadió monohidrato de hidrazina (0,56 g, 11 mmoles), seguido de agitación a 100°C durante 16 horas a reflujo. Tras la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El concentrado obtenido se añadió con una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato de magnesio, se concentró a presión reducida, y se purificó mediante cromatografía en columna para obtener 2-(mesitiltio)acetohidrazida (1 g, 41%).

20 Etapa 3. Síntesis de (E)-N'-((1H-indol-4-il)metilen)-2-(mesitiltio)acetohidrazida: Se disolvieron 2-(mesitiltio)acetohidrazida (0,1 g, 0,45 mmoles) y 1H-indol-4-carbaldehído (0,078 g, 0,54 mmoles) en etanol, seguido de agitación a 100°C durante 16 horas. Tras la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El concentrado obtenido se purificó mediante cromatografía en columna, y después se concentró a presión reducida. El sólido cristalino formado se filtró para obtener el Compuesto 147 (0,028 g, 6,3%).

25 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,32-11,27 (m, 2H), 8,30-8,17 (m, 1H), 7,47 (m, 2H), 7,47-6,88 (m, 5H), 3,72-3,33 (m, 2H), 2,44-1,96 (m, 9H).

Ejemplo 21. Síntesis del compuesto 149

30 Etapa 1. Síntesis de 2-(2,6-dimetil-4-(pirimidin-5-il)fenoxi)acetato de metilo: Se disolvió 2,6-dimetil-4-(pirimidin-5-il)fenol (Compuesto 6-3) (0,32 g, 1,6 mmoles) en acetonitrilo. Se le añadieron bromoacetato de metilo (0,24 g, 1,6 mmoles) y carbonato de cesio (1 g, 3,2 mmoles), seguido de agitación durante 12 horas a reflujo. Tras la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite. El filtrado se añadió con agua, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna para obtener 2-(2,6-dimetil-4-(pirimidin-5-il)fenoxi)acetato de metilo (0,44 g, 100%).

35 Etapa 2. Síntesis de 2-(2,6-dimetil-4-(pirimidin-5-il)fenoxi)acetohidrazida: Se disolvió 2-(2,6-dimetil-4-(pirimidin-5-il)fenoxi)acetato (0,44 g, 1,6 mmoles) en EtOH. Se le añadió monohidrato de hidrazina (0,12 g, 2,4 mmoles), seguido de agitación a 100°C durante 12 horas a reflujo. Tras la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y se purificó mediante cromatografía en columna para obtener 2-(2,6-dimetil-4-(pirimidin-5-il)fenoxi)acetohidrazida (0,085 g, 19%).

40 Etapa 3. Síntesis de (E)-N'-((1H-indol-4-il)metilen)-2-(2,6-dimetil-4-(pirimidin-5-il)fenoxi)acetohidrazida: Se disolvieron 2-(2,6-dimetil-4-(pirimidin-5-il)fenoxi)acetohidrazida (0,085 g, 0,31 mmoles) y 1H-indol-4-carbaldehído (0,068 g, 0,47 mmoles) en etanol, seguido de agitación a 100°C durante 12 horas. Tras la terminación de la reacción, el compuesto sólido formado se filtró para obtener el Compuesto 149 (0,06 g, 70%).

45 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,55 (bs, 1H), 11,35 (bs, 1H), 9,11 (m, 3,2H), 8,7 (s, 0,5H), 8,24 (s, 0,5H), 7,55-6,8 (m, 7H), 4,95 (s, 1H), 4,47 (s, 1H), 2,38 (d, *J*= 3,2 Hz, 6H).

Ejemplo 22. Síntesis del compuesto 152

50 Etapa 1. Síntesis de 2-(4-(2-aminopirimidin-5-il)-2,6-dimetilfenoxi)acetato de metilo: Se disolvió 4-(2-aminopirimidin-5-il)-2,6-dimetilfenol (Compuesto 6-4) (0,27 g, 1,24 mmoles) en acetonitrilo. Se le añadieron bromoacetato de metilo (0,12 g, 1,24 mmoles) y carbonato de cesio (0,81 g, 2,3 mmoles), seguido de agitación durante 12 horas a reflujo. Tras la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite. El filtrado se añadió con agua, y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato de magnesio, se concentró a presión reducida, y se purificó mediante cromatografía en columna para obtener 2-(4-(2-aminopirimidin-5-il)-2,6-dimetilfenoxi)acetato de metilo (0,28 g, 70%).

Etapa 2. Síntesis de 2-(4-(2-aminopirimidin-5-il)-2,6-dimetilfenoxi)acetohidrazida: Se disolvió 2-(4-(2-aminopirimidin-5-il)-2,6-dimetilfenoxi)acetato de metilo (0,28 g, 1 mmol) en EtOH. Se le añadió monohidrato de hidrazina (0,06 g, 1,2 mmoles), seguido de agitación a 100°C durante 8 horas a reflujo. Tras la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El sólido formado se filtró para obtener 2-(2,6-dimetil-4-(pirimidin-5-il)fenoxi)acetohidrazida (0,31 g, 100%).

Etapa 3. Síntesis de (E)-N'-((1H-indol-6-il)metilen)-2-(4-(2-aminopirimidin-5-il)-2,6-dimetilfenoxi)acetohidrazida: Se disolvieron 2-(2,6-dimetil-4-(pirimidin-5-il)fenoxi)acetohidrazida (0,080 g, 0,28 mmoles) y 1H-indol-4-carbaldehído (0,061 g, 0,41 mmoles) en etanol, seguido de agitación a 100°C durante 12 horas. Tras la terminación de la reacción, el sólido formado se filtró, y se purificó mediante cromatografía en columna para obtener el Compuesto 152.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9,14-7,01 (m, 10H), 4,93 (s, 1H), 4,42 (s, 1H), 2,37 (d, *J* = 7,96 Hz, 6H).

Ejemplo 4 comparativo. Síntesis del compuesto 155

Etapa 1. Síntesis de 2-(4-cloro-2,6-dimetilfenoxi)acetato de metilo: Se disolvió 4-cloro-2,6-dimetilfenol (0,5 g, 3,2 mmoles) en acetonitrilo. Se le añadieron bromoacetato de metilo (0,49 g, 3,2 mmoles) y carbonato de cesio (1,8 g, 6,4 mmoles), seguido de agitación durante 16 horas. Tras la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite. El filtrado se añadió con agua, y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró a presión reducida para obtener 2-(4-cloro-2,6-dimetilfenoxi)acetato de metilo (0,4 g, 55%), que se usó en la etapa siguiente.

Etapa 2. Síntesis de 2-(4-cloro-2,6-dimetilfenoxi)acetohidrazida: Se disolvió 2-(4-cloro-2,6-dimetilfenoxi)acetato de metilo (0,5 g, 2,2 mmoles) en EtOH. Se le añadió monohidrato de hidrazina (0,13 g, 2,6 mmoles), seguido de agitación durante 12 horas a reflujo. Tras la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El concentrado se añadió con agua, y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró a presión reducida para obtener 2-(4-cloro-2,6-dimetilfenoxi)acetohidrazida (0,22 g, 44%).

Etapa 3. Síntesis de (E)-N'-((1H-indol-4-il)metilen)-2-(4-cloro-2,6-dimetilfenoxi)acetohidrazida: Se disolvieron 2-(4-cloro-2,6-dimetilfenoxi)acetohidrazida (0,08 g, 0,35 mmoles) y 1H-indol-4-carbaldehído (0,076 g, 0,53 mmoles) en etanol, seguido de agitación durante 12 horas a reflujo. Tras la terminación de la reacción, el sólido formado se filtró para obtener el Compuesto 155 (0,063 g, 51%).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,48-11,33 (m, 1,5H), 8,64 (s, 0,3H), 8,21 (s, 0,4H), 7,44 (m, 2H), 7,24-6,75 (m, 5H), 4,87 (s, 1H), 4,39 (s, 1H), 2,25 (d, *J* = 3,48 Hz, 6H).

Ejemplo 5 comparativo. Síntesis del compuesto 156

Se disolvieron 2-(4-cloro-2,6-dimetilfenoxi)acetohidrazida (0,08 g, 0,35 mmoles) y 1H-indol-4-carbaldehído (0,076 g, 0,53 mmoles) en etanol, seguido de agitación durante 12 horas a reflujo. Tras la terminación de la reacción, el sólido formado se filtró, y se purificó mediante cromatografía en columna para obtener el Compuesto 156 (0,03 g, 24%).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,20 (bs, 1H), 11,1 (bs, 1H), 8,54 (s, 0,5H), 8,21 (d, *J* = 7,16 Hz, 5H), 8,14 (s, 0,5H), 7,85 (m, 0,5H), 7,75 (m, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,20-7,01 (m, 4H), 4,84 (s, 1H), 4,34 (s, 1H), 2,2 (d, *J* = 3,48 Hz, 6H).

Ejemplo 6 comparativo. Síntesis del compuesto 157

Se disolvieron 2-(4-cloro-2,6-dimetilfenoxi)acetohidrazida (0,08 g, 0,35 mmoles) y 1H-indol-6-carbaldehído (0,076 g, 0,53 mmoles) en etanol, seguido de agitación durante 12 horas a reflujo. Tras la terminación de la reacción, el sólido formado se filtró para obtener el Compuesto 157 (0,043 g, 34%).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,40-11,2 (m, 1,5H), 8,45 (s, 0,5H), 8,02 (s, 0,4H), 7,69-7,26 (m, 4H), 7,11 (d, *J* = 5,72 Hz, 2H), 6,46 (m, 1H), 4,79 (s, 0,8H), 4,36 (s, 1H), 2,25 (d, *J* = 4,92 Hz, 6H).

Ejemplo 7 comparativo. Síntesis del compuesto 158

Se disolvieron 2-(mesitiltio)acetohidrazida (0,2 g, 0,89 mmoles) y 1H-indol-3-carbaldehído (0,155 g, 1,1 mmoles) en etanol, seguido de agitación a 100°C durante 16 horas. Tras la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El sólido cristalino formado se filtró para obtener el Compuesto 158 (0,035 g, 11%).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,52 (bs, 1H), 11,04-11,00 (m, 1H), 8,25-7,96 (m, 2H), 7,75-7,71 (m, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,18-6,88 (m, 4H), 3,70 (s, 1,4H), 2,45-2,13 (m, 9H).

Ejemplo 27. Síntesis del compuesto 159

Se disolvieron 2-(mesitilil)acetohidrazida (0,2 g, 0,89 mmoles) y 1H-indol-6-carbaldehído (0,16 g, 1,1 mmoles) en etanol, seguido de agitación a 100°C durante 16 horas. Tras la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna, y después se concentró a presión reducida. El sólido cristalino formado se filtró para obtener el Compuesto 159 (0,023 g, 7,3%).

5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,22 (bs, 2H), 8,13-7,94 (m, 1H), 7,65-7,18 (m, 4H), 6,93-6,86 (m, 2H), 6,43 (m, 1H), 3,68-3,30 (m, 2H), 2,49-2,08 (m, 9H).

Ejemplo 28. Síntesis del compuesto 180

10 Se disolvieron 2-(mesitilamino)acetohidrazida (0,03 g, 0,14 mmoles) y 1-(2-hidroxiethyl)-1H-indol-4-carbaldehído (0,03 g, 0,16 mmoles) en dimetilsulfóxido y ácido acético, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 12 horas. Tras la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se añadió con agua, y se extrajo con éter dietílico. La capa orgánica obtenida se lavó con sulfato de sodio, y se concentró a presión reducida. El concentrado se recrystalizó para obtener el Compuesto 180 (0,002 g, 3,3%).

15 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,44 (d, *J* = 25 Hz, 1H), 8,67 (s, 0,5H), 8,21 (s, 0,5H), 7,55 (m, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,26-7,09 (m, 2H), 6,82-6,73 (m, 3H), 4,86 (m, 1H), 4,81 (s, 1H), 4,33 (s, 1H), 4,23 (m, 2H), 3,69 (m, 2H), 2,2 (d, *J* = 0,6 Hz, 6H), 2,17 (s, 3H).

Ejemplo 29. Síntesis del compuesto 182

20 Etapa 1. Síntesis de 2-(2,4-dimetil-6-(piridin-3-il)fenoxi)acetato de metilo: Se disolvió 2,4-dimetil-6-(piridin-3-il)fenol (Compuesto 6-7) (0,7 g, 3,51 mmoles) en acetonitrilo. Se le añadieron bromoacetato de metilo (0,54 g, 3,51 mmoles) y carbonato de cesio (2,3 g, 7,02 mmoles), seguido de agitación durante 16 horas a reflujo. Tras la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite. El filtrado se añadió con agua, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato de magnesio, se concentró a presión reducida, y se purificó mediante cromatografía en columna para obtener 2-(2,4-dimetil-6-(piridin-3-il)fenoxi)acetato de metilo (0,71 g, 75%).

25 Etapa 2. Síntesis de 2-(2,4-dimetil-6-(piridin-3-il)fenoxi)acetohidrazida: Se disolvió 2-(2,4-dimetil-6-(piridin-3-il)fenoxi)acetato (0,71 g, 2,63 mmoles) en EtOH. Se le añadió monohidrato de hidrazina (0,13 g, 2,63 mmoles), seguido de agitación a 100°C durante 16 horas a reflujo. Tras la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y se purificó mediante cromatografía en columna para obtener 2-(2,4-dimetil-6-(piridin-3-il)fenoxi)acetohidrazida (0,71 g, 100%).

30 Etapa 3. Síntesis de (E)-N'-((1H-indol-4-il)metileno)-2-(2,4-dimetil-6-(piridin-3-il)fenoxi)acetohidrazida: Se disolvieron 2-(2,4-dimetil-6-(piridin-3-il)fenoxi)acetohidrazida (0,2 g, 0,74 mmoles) y 1H-indol-4-carbaldehído (0,13 g, 0,88 mmoles) en etanol, seguido de agitación a 100°C durante 16 horas. Tras la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El concentrado obtenido se purificó mediante cromatografía en columna para obtener el Compuesto 182 (0,1 g, 34%).

35 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,32 (bs, 1H), 11,22 (bs, 1H), 8,78-8,75 (m, 1H), 8,57-8,50 (m, 1,5H), 8,04-7,98 (m, 1,5H), 7,48-7,41 (m, 3H), 7,21-7,01 (m, 4,5H), 6,33 (m, 0,5H), 4,46-4,00 (m, 2H), 2,35-2,27 (m, 6H).

Ejemplo 30. Síntesis del compuesto 183

40 Se disolvieron 2-(2,4-dimetil-6-(piridin-3-il)fenoxi)acetohidrazida (0,2 g, 0,74 mmoles) y 1H-indol-6-carbaldehído (0,13 g, 0,88 mmoles) en etanol, seguido de agitación a 100°C durante 16 horas. Tras la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna para obtener el Compuesto 183 (0,14 g, 47%).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,29-11,14 (m, 2H), 8,77-8,74 (m, 1H), 8,52-8,51 (m, 1H), 8,36 (s, 0,5H), 8,02-7,96 (m, 1H), 7,87 (s, 0,5H), 7,67-7,33 (m, 5H), 7,11-7,05 (m, 2,5H), 6,45-6,41 (m, 1H), 4,41-3,97 (m, 2H), 2,37-2,21 (m, 9H).

45 Ejemplo 31. Síntesis del compuesto 184

Se disolvieron 2-(2,4-dimetil-6-(piridin-3-il)fenoxi)acetohidrazida (0,2 g, 0,74 mmoles) y 1H-indol-5-carbaldehído (0,13 g, 0,88 mmoles) en etanol, seguido de agitación a 100°C durante 16 horas. Tras la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna para obtener el Compuesto 184 (0,14 g, 48%).

50 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,38-11,32 (m, 1H), 11,11-11,09 (m, 1H), 8,78-8,75 (m, 1H), 8,51 (m, 1H), 8,37 (s, 0,5H), 8,04-7,97 (m, 1H), 7,86-7,77 (m, 1H), 7,58-7,05 (m, 6,5H), 6,51-6,45 (m, 1H), 4,40-3,96 (m, 2H), 2,32-2,27 (m, 6H).

Ejemplo 32. Síntesis del compuesto 187

Etapa 1. Síntesis de 2-(2-metilpiridin-3-iloxi)acetato de metilo: Se disolvió 2-metilpiridin-3-ol (0,6 g, 4,4 mmoles) en acetonitrilo. Se le añadió bromoacetato de metilo (0,41 ml, 4,4 mmoles) y carbonato de cesio (1,7 g, 5,3 mmoles), seguido de agitación a 80°C durante 12 horas. Tras la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se añadió con agua, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato de magnesio, se concentró a presión reducida, y se purificó mediante cromatografía en columna para obtener 2-(2-metilpiridin-3-iloxi)acetato de metilo (0,34 g, 42%), que se usó en la etapa siguiente.

Etapa 2. Síntesis de 2-(2-metilpiridin-3-iloxi)acetohidrazida: Se disolvió 2-(2-metilpiridin-3-iloxi)acetato de metilo (0,34 g, 1,1 mmoles) en EtOH. Se le añadió monohidrato de hidrazina (0,14 ml, 1,6 mmoles), seguido de agitación durante 12 horas a reflujo. Tras la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El concentrado se filtró para obtener 2-(2-metilpiridin-3-iloxi)acetohidrazida en estado bruto.

Etapa 3. Síntesis de (E)-N'-((1H-indol-4-il)metilen)-2-(2-metilpiridin-3-iloxi)acetohidrazida: Se disolvieron 2-(4-cloro-2,6-dimetilfenoxi)acetohidrazida (0,1 g, 0,55 mmoles) y 1H-indol-4-carbaldehído (0,088 g, 0,61 mmoles) en etanol, seguido de agitación durante 3 horas a reflujo. Tras la terminación de la reacción, el sólido formado se filtró para obtener el Compuesto 187 (0,14 g, 82%).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,54 (bs, 1H), 11,42 (m, 1H), 8,49 (s, 0,4H), 8,24 (s, 0,6H), 8,0 (m, 1H), 7,47 (m, 2H), 7,29-7,10 (m, 4H), 6,96 (s, 1H), 5,28 (s, 1,3H), 4,74 (s, 0,7H), 2,39 (d, *J* = 18,2 Hz, 3H).

Ejemplo 33. Síntesis del compuesto 190

Etapa 1. Síntesis de 2-(2,4-dimetilpiridin-3-iloxi)acetato de metilo: Se disolvió 2,4-dimetilpiridin-3-ol (0,5 g, 3,2 mmoles) en acetonitrilo. Se le añadió bromoacetato de metilo (0,35 ml, 3,9 mmoles) y carbonato de cesio (1,25 g, 3,9 mmoles), seguido de agitación a 100°C durante 12 horas. Tras la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se añadió con agua, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato de magnesio, se concentró a presión reducida, y se purificó mediante cromatografía en columna para obtener 2-(2,4-dimetilpiridin-3-iloxi)acetato de metilo (0,18 g, 28%), que se usó en la etapa siguiente.

Etapa 2. Síntesis de 2-(2,4-dimetilpiridin-3-iloxi)acetohidrazida: Se disolvió 2-(2,4-dimetilpiridin-3-iloxi)acetato de metilo (0,18 g, 0,9 mmoles) en EtOH. Se le añadió monohidrato de hidrazina (0,05 ml, 1,1 mmoles), seguido de agitación durante 3 horas a reflujo. Tras la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El concentrado se recristalizó con etanol para obtener 2-(2,4-dimetilpiridin-3-iloxi)acetohidrazida.

Etapa 3. Síntesis de (E)-N'-((1H-indol-4-il)metilen)-2-(2,4-dimetilpiridin-3-iloxi)acetohidrazida: Se disolvieron 2-(4-cloro-2,6-dimetilfenoxi)acetohidrazida (0,08 g, 0,41 mmoles) y 1H-indol-4-carbaldehído (0,065 g, 0,45 mmoles) en etanol, seguido de agitación durante 3 horas a reflujo. Tras la terminación de la reacción, el sólido formado se recogió mediante filtración de la mezcla de reacción, y se purificó mediante cromatografía en columna para obtener el Compuesto 190 (0,045 g, 33%).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,52-11,33 (m, 1H), 8,62 (s, 0,5H), 8,2 (s, 0,5H), 8,08 (m, 1H), 7,49-6,77 (m, 6H), 4,94 (s, 1H), 4,45 (s, 1H), 2,47 (m, 3H), 2,29 (m, 3H).

Ejemplo 34. Síntesis del compuesto 191

Se disolvieron 2-(4-cloro-2,6-dimetilfenoxi)acetohidrazida (0,065 g, 0,33 mmoles) y 1H-indol-6-carbaldehído (0,053 g, 0,36 mmoles) en etanol, seguido de agitación durante 12 horas a reflujo. Tras la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna para obtener el Compuesto 191 (0,088 g, 82%).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,41 (m, 1H), 11,25 (m, 1H), 8,43 (s, 0,5H), 8,06 (m, 1,5H), 7,7-7,07 (m, 5H), 6,43 (m, 1H), 4,86 (s, 1H), 4,66 (s, 1H), 2,39 (d, *J* = 3,08 Hz, 3H), 2,28 (d, *J* = 3,08 Hz, 3H).

Ejemplo 35. Síntesis del compuesto 192

Etapa 1. Síntesis de 2-(2-(trifluorometil)fenoxi)acetato de metilo: Se disolvió 2-(trifluorometil)fenol (1 g, 6,2 mmoles) en acetonitrilo. Se le añadieron bromoacetato de metilo (0,94 g, 6,2 mmoles) y carbonato de cesio (4 g, 12 mmoles), seguido de agitación durante 16 horas. Tras la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite. El filtrado se añadió con una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró a presión reducida para obtener 2-(2-(trifluorometil)fenoxi)acetato de metilo (1,4 g, 100%), que se usó en la etapa siguiente.

Etapa 2. Síntesis de 2-(2-(trifluorometil)fenoxi)acetohidrazida: Se disolvió 2-(2-(trifluorometil)fenoxi)acetato de metilo (1,4 g, 6,2 mmoles) en EtOH. Se le añadió monohidrato de hidrazina (2 g, 40 mmoles), seguido de agitación durante 16 horas a reflujo. Tras la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El concentrado se añadió con agua, y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró a presión reducida para obtener 2-(2-(trifluorometil)fenoxi)acetohidrazida (1,4 g, 96%).

Etapa 3. Síntesis de (E)-N'-((1H-indol-4-il)metilen)-2-(2-(trifluorometil)fenoxi)acetohidrazida: Se disolvieron 2-(2-(trifluorometil)fenoxi)acetohidrazida (0,2 g, 0,85 mmoles) y 1H-indol-4-carbaldehído (0,13 g, 0,85 mmoles) en etanol, seguido de agitación a 100°C durante 16 horas. Tras la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna para obtener el Compuesto 192 (0,27 g, 88%).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,57-11,33 (m, 2H), 8,43-8,25 (m, 1H), 7,64-7,44 (m, 4H), 7,25-6,96 (m, 6H), 5,37-4,84 (m, 2H).

Ejemplo 36. Síntesis del compuesto 193

Se disolvieron 2-(2-(trifluorometil)fenoxi)acetohidrazida (0,2 g, 0,85 mmoles) y 1H-indol-5-carbaldehído (0,13 g, 0,85 mmoles) en etanol, seguido de agitación a 100°C durante 16 horas. Tras la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna para obtener el Compuesto 193 (0,18 g, 43%).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,57-11,33 (m, 2H), 8,25-8,06 (m, 1H), 7,77-7,79 (m, 1H), 7,62-7,51 (m, 4H), 7,41-7,36 (m, 2,5H), 7,16-7,07 (m, 2,5H), 7,47 (m, 1H), 5,30-4,79 (m, 2H).

Ejemplo 37. Síntesis del compuesto 194

Se disolvieron 2-(2-(trifluorometil)fenoxi)acetohidrazida (0,2 g, 0,85 mmoles) y 1H-indol-6-carbaldehído (0,13 g, 0,85 mmoles) en etanol, seguido de agitación a 100°C durante 16 horas. Tras la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna para obtener el Compuesto 194 (0,17 g, 55%).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,49-11,26 (m, 2H), 8,27-8,07 (m, 1H), 7,71-7,54 (m, 4H), 7,44-7,42 (m, 2H), 7,20-7,06 (m, 2H), 6,45 (s, 1H), 5,31-4,80 (m, 2H).

Ejemplo 38. Síntesis del compuesto 196

Etapa 1. Síntesis de 2-(2-cloropiridin-3-iloxi)acetato de metilo: Se disolvió 2-cloropiridin-3-ol (0,6 g, 4,6 mmoles) en acetonitrilo. Se le añadieron bromoacetato de metilo (0,52 ml, 9,26 mmoles) y carbonato de cesio (1,8 g, 5,6 mmoles), seguido de agitación durante 3 horas. Tras la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se añadió con agua, y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato de magnesio, se concentró a presión reducida, y se purificó mediante cromatografía en columna para obtener 2-(2-cloropiridin-3-iloxi)acetato de metilo (0,86 g, 92%), que se usó en la etapa siguiente.

Etapa 2. Síntesis de 2-(2-cloropiridin-3-iloxi)acetohidrazida: Se disolvió 2-(2-cloropiridin-3-iloxi)acetato de metilo (0,4 g, 1,98 mmoles) en EtOH. Se le añadió monohidrato de hidrazina (0,1 ml, 2,2 mmoles), seguido de agitación durante 12 horas a reflujo. Tras la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener 2-(2-cloropiridin-3-iloxi)acetohidrazida.

Etapa 3. Síntesis de (E)-N'-((1H-indol-4-il)metilen)-2-(2-cloropiridin-3-iloxi)acetohidrazida: Se disolvieron 2-(2-cloropiridin-3-iloxi)acetohidrazida (0,1 g, 0,49 mmoles) y 1H-indol-4-carbaldehído (0,086 g, 0,59 mmoles) en etanol, seguido de agitación a 100°C durante 12 horas. Tras la terminación de la reacción, el compuesto sólido formado se filtró para obtener el Compuesto 196 (0,15 g, 92%).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,61 (bs, 1H), 11,36 (m, 1H), 8,46 (s, 0,2H), 8,25 (s, 0,8H), 7,56-7,09 (m, 7H), 6,97 (m, 1H), 5,42 (s, 1,5H), 4,88 (s, 0,5H), 4,9 (m, 1H), 4,88 (s 2H), 4,08 (t, *J* = 6,28 Hz, 2H), 3,58 (m, 2H), 2,18 (d, *J* = 4,28 Hz, 9H).

Ejemplo 39. Síntesis del compuesto 205

Se disolvieron 2-(mesitiloxi)acetohidrazida (0,10 g, 0,48 mmoles) y 1H-benzof[d]imidazol-5-carbaldehído (0,079 g, 0,48 mmoles) en EtOH, seguido de agitación a 100°C durante 16 horas. Tras la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se concentró a presión reducida. El sólido resultante se purificó mediante cromatografía en columna para obtener el Compuesto 205 (0,058 g, 36%).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12,62-12,48 (m, 1H), 11,47-11,39 (m, 1H), 8,52 (s, 0,5H), 8,29-8,23 (m, 1H), 8,05 (s, 0,5H), 7,88-7,43 (m, 3H), 6,83-6,82 (m, 2H), 4,74-4,31(m, 2H), 2,23-2,14 (m, 9H).

Ejemplo 40. Síntesis del compuesto 206

5 Se disolvieron 2-(mesitiloxi)acetohidrazida (0,10 g, 0,39 mmoles) y benzo[d][1,2,3]tiadiazol-5-carbaldehído (0,079 g, 0,48 mmoles) en EtOH, seguido de agitación a 100°C durante 16 horas. Tras la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se concentró a presión reducida. El sólido resultante se purificó mediante cromatografía en columna y mediante recristalización para obtener el Compuesto 206 (0,11 g, 65%).

10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,81-11,73 (m, 1H), 8,89-8,85 (m, 1H), 8,69 (s, 0,5H), 8,47-8,36 (m, 1H), 8,23-8,07 (s, 1,5H), 6,84-8,81 (m, 2H), 4,80-4,36 (m, 2H), 2,22-2,16(m, 9H).

Ejemplo 41. Síntesis del compuesto 211

15 Se disolvieron 2-(mesitiloxi)acetohidrazida (0,10 g, 0,39 mmoles) y 3-((4-metilpiperidin-1-il)metil)-1H-indol-4-carbaldehído (0,089 g, 0,42 mmoles) en dimetilsulfóxido, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 12 horas. Tras la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, se añadió con agua, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró a presión reducida. El sólido formado se filtró para obtener el Compuesto 211 (0,078 g, 45%).

20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,42-11,17 (m, 1H), 11,1 (m, 1H), 9,08 (s, 0,5H), 8,6 (s, 0,5H), 7,59 (d, *J* = 7,60 Hz, 5H), 7,43-7,27 (m, 1,5H), 7,13 (t, *J* = 7,68 Hz, 0,5H), 7,0,3 (t, *J* = 7,72 Hz, 0,5H), 6,83 (d, *J* = 10,0 Hz, 2H), 4,74 (s, 1H), 4,34 (s, 1H), 3,59 (s, 1H), 3,50 (m, 1H), 2,86 (m, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,18 (m, 6H), 1,86 (m, 2H), 1,47 (m, 2H), 1,28 (m, 1H), 1,01 (m, 2H), 0,81 (m, 3H).

Ejemplo 42. Síntesis del compuesto 217

25 Etapa 1. Síntesis de 2-(2,4-dimetil-6-(piridin-4-il)fenoxi)acetato de metilo: Se disolvió 2,4-dimetil-6-(piridin-4-il)fenol (Compuesto 6-8) (0,12 g, 0,6 mmoles) en acetonitrilo. Se le añadieron bromoacetato de metilo (0,092 g, 0,6 mmoles) y carbonato de cesio (0,2 g, 0,6 mmoles), seguido de agitación durante 16 horas. Tras la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y se purificó mediante cromatografía en columna para obtener 2-(2,4-dimetil-6-(piridin-4-il)fenoxi)acetato de metilo (0,1 g, 61%).

30 Etapa 2. Síntesis de 2-(2,4-dimetil-6-(piridin-4-il)fenoxi)acetohidrazida: Se disolvió 2-(2,4-dimetil-6-(piridin-4-il)fenoxi)acetato (0,1 g, 0,37 mmoles) en EtOH. Se le añadió monohidrato de hidrazina (0,13 g, 2,63 mmoles), seguido de agitación a 100°C durante 16 horas a reflujo. Tras la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y se purificó mediante cromatografía en columna para obtener 2-(2,4-dimetil-6-(piridin-3-il)fenoxi)acetohidrazida (0,1 g, 100%).

35 Etapa 3. Síntesis de (E)-N'-((1H-indol-6-il)metilen)-2-(2,4-dimetil-6-(piridin-4-il)fenoxi)acetohidrazida: Se disolvieron 2-(2,4-dimetil-6-(piridin-3-il)fenoxi)acetohidrazida (0,06 g, 0,22 mmoles) y 1H-indol-4-carbaldehído (0,032 g, 0,22 mmoles) en etanol, seguido de agitación durante 16 horas a reflujo. Tras la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna para obtener el Compuesto 217 (0,04 g, 45%).

40 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,28-11,12 (m, 2H), 8,61-8,58 (m, 2H), 8,38- 7,89 (2s, 1H), 7,68 (s, 0,5H), 7,63-7,34 (m, 5,5H), 7,14-7,09 (m, 2,5H), 6,46-6,42 (m, 1H), 4,44 3,99 (2s, 2H), 2,34-2,29 (m, 6H).

Ejemplo 43. Síntesis del compuesto 218

45 Etapa 1. Síntesis de 2-(2-(furan-3-il)-4,6-dimetilfenoxi)acetato de metilo: Se disolvió 2-(furan-3-il)-4,6-dimetilfenol (Compuesto 6-2) (0,2 g, 1,1 mmoles) en acetonitrilo. se le añadieron bromoacetato de metilo (0,16 g, 1,1 mmoles) y carbonato de cesio (0,35 g, 1,1 mmoles), seguido de agitación durante 16 horas. Tras la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite. El filtrado se concentró a presión reducida, y se purificó mediante cromatografía en columna para obtener 2-(2-(furan-3-il)-4,6-dimetilfenoxi)acetato de metilo (0,18 g, 64%).

50 Etapa 2. Síntesis de 2-(2-(furan-3-il)-4,6-dimetilfenoxi)acetohidrazida: Se disolvió 2-(2-(furan-3-il)-4,6-dimetilfenoxi)acetato de metilo (0,1 g, 0,38 mmoles) en EtOH. Se le añadió monohidrato de hidrazina (1 g, 20 mmoles), seguido de agitación durante 16 horas a reflujo. Tras la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener 2-(2-(furan-3-il)-4,6-dimetilfenoxi)acetohidrazida (0,03 g, 30%).

Etapa 3. Síntesis de (E)-N'-((1H-indol-6-il)metilen)-2-(2-(furan-3-il)-4,6-dimetilfenoxi)acetohidrazida: Se disolvieron 2-(2-(furan-3-il)-4,6-dimetilfenoxi)acetohidrazida (0,03 g, 0,12 mmoles) y 1H-indol-6-

carbaldehído (0,017 g, 0,12 mmoles) en etanol, seguido de agitación durante 16 horas a reflujo. Tras la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna para obtener el Compuesto 218 (0,02 g, 45%).

5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,38-11,37 (m, 1H), 11,29-11,16 (m, 1H), 8,46, 8,30 (2s, 1H), 8,26 (s, 0,5H), 8,00 (s, 0,5H), 7,73 (m, 1,5H), 7,60-7,20 (m, 4,5H), 7,02-6,98 (m, 2H), 6,51-6,39 (m, 1H), 4,66 (s, 1H), 4,20 (m, 1H), 2,30-2,27 (m, 6H).

Ejemplo 44. Síntesis del compuesto 227

10 Etapa 1. Síntesis de 2-(4-(hidroximetil)-2,6-dimetilfenoxi)acetato de metilo: Se disolvió 4-(hidroximetil)-2,6-dimetilfenol (0,034 g, 0,22 mmoles) en metanol. Se le añadieron bromoacetato de metilo (0,034 g, 0,22 mmoles) y carbonato de potasio (0,031 g, 0,22 mmoles), seguido de agitación durante 16 horas. Tras la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se añadió con una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró a presión reducida para obtener 2-(4-(hidroximetil)-2,6-dimetilfenoxi)acetato de metilo (0,04 g, 80%), que se usó en la etapa siguiente.

15 Etapa 2. Síntesis de 2-(4-(hidroximetil)-2,6-dimetilfenoxi)acetohidrazida: Se disolvió 2-(4-(hidroximetil)-2,6-dimetilfenoxi)acetato de metilo (0,3 g, 1,3 mmoles) en EtOH. Se le añadió monohidrato de hidrazina (1 g, 18 mmoles), seguido de agitación durante 60°C durante 16 horas. Tras la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener 2-(4-(hidroximetil)-2,6-dimetilfenoxi)acetohidrazida (0,25 g, 83%).

20 Etapa 3. Síntesis de (E)-N'-((1H-indol-4-il)metilen)-2-(4-(hidroximetil)-2,6-dimetilfenoxi)acetohidrazida: Se disolvieron 2-(2-(trifluorometil)fenoxi)acetohidrazida (0,1 g, 0,45 mmoles) y 1H-indol-4-carbaldehído (0,065 g, 0,45 mmoles) en etanol, seguido de agitación a 100°C durante 16 horas. Tras la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna para obtener el Compuesto 227 (0,05 g, 32%).

25 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,53-11,46 (m, 1H), 11,37 (bs, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,50-7,43 (m, 2H), 7,25-7,11 (m, 2,5H), 6,98 (m, 2H), 6,76 (s, 0,5H), 5,10-5,08 (m, 1H), 4,86 (s, 1H), 4,39-4,38 (m, 3H), 2,27-2,26 (m, 6H).

Ejemplo 45. Síntesis del compuesto 228

30 Se disolvieron 2-(2-(trifluorometil)fenoxi)acetohidrazida (0,07 g, 0,31 mmoles) y 1H-indol-6-carbaldehído (0,045 g, 0,31 mmoles) en etanol, seguido de agitación durante 16 horas a reflujo. Tras la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna para obtener el Compuesto 228 (0,05 g, 46%).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,44-11,40 (m, 1H), 11,33-11,23 (m, 1H), 8,50-8,03 (2s, 1H), 7,77 (s, 0,5H), 7,59-6,76 (m, 3,5H), 6,98 (s, 2H), 6,47-6,42 (m, 1H), 5,11-5,07 (m, 1H), 4,77 (s, 1H), 4,39-4,34 (m, 3H), 2,26-2,24 (m, 6H).

35 Ejemplo 46. Síntesis del compuesto 229

40 Etapa 1. Síntesis de 2-(2,4-dimetil-6-(tetrahydrofuran-3-il)fenoxi)acetato de metilo: Se disolvió 2,4-dimetil-6-(tetrahydrofuran-3-il)fenol (Compuesto 7-2) (0,4 g, 2,1 mmoles) en acetonitrilo. Se le añadieron bromoacetato de metilo (0,32 g, 2,1 mmoles) y carbonato de cesio (1,4 g, 4,2 mmoles), seguido de agitación durante 16 horas. Tras la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite. El filtrado se concentró a presión reducida, y se purificó mediante cromatografía en columna para obtener 2-(2,4-dimetil-6-(tetrahydrofuran-3-il)fenoxi)acetato de metilo (0,42 g, 76%).

45 Etapa 2. Síntesis de 2-(2,4-dimetil-6-(tetrahydrofuran-3-il)fenoxi)acetohidrazida: Se disolvió 2-(2,4-dimetil-6-(tetrahydrofuran-3-il)fenoxi)acetato de metilo (0,18 g, 0,68 mmoles) en EtOH. Se le añadió monohidrato de hidrazina (1 g, 20 mmoles), seguido de agitación durante 16 horas a reflujo. Tras la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener 2-(2,4-dimetil-6-(tetrahydrofuran-3-il)fenoxi)acetohidrazida (0,1 g, 56%).

50 Etapa 3. Síntesis de (E)-N'-((1H-indol-6-il)metilen)-2-(2,4-dimetil-6-(tetrahydrofuran-3-il)fenoxi)acetohidrazida: Se disolvieron 2-(2,4-dimetil-6-(tetrahydrofuran-3-il)fenoxi)acetohidrazida (0,1 g, 0,38 mmoles) y 1H-indol-6-carbaldehído (0,067 g, 0,45 mmoles) en etanol, seguido de agitación durante 16 horas a reflujo. Tras la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (acetato de etilo:hexano = 2:1) para obtener el Compuesto 229 (0,063 g, 43%). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,48-11,44 (m, 1H), 11,35-11,23 (m, 1H), 8,48 (s, 0,5H), 8,05 (s, 0,5H), 7,72 (s, 0,5H), 7,59-7,27 (m, 3,5H), 6,96-6,88 (m, 2H), 6,47-6,43 (m, 1H), 4,77 (s, 1H), 4,34 (s, 1H), 4,02-3,92 (m, 2H), 3,77-3,73 (m, 2H), 3,53-3,43 (m, 1H), 2,26-2,20 (m, 7H), 1,89-2,20 (m, 1H).

55

Ejemplo 47. Síntesis del compuesto 237

Etapa 1. Síntesis de 2-(4-ciano-2,6-dimetilfenoxi)acetato de metilo: Se disolvieron 4-hidroxi-3,5-dimetilbenzonitrilo (200 mg, 1,4 mmoles), bromoacetato de metilo (0,15 ml, 1,4 mmoles) y carbonato de cesio (500 mg, 1,68 mmoles) en 4 ml de acetonitrilo, seguido de agitación a 80°C durante 2 horas. Tras la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró a presión reducida para obtener 2-(4-ciano-2,6-dimetilfenoxi)acetato de metilo (303 mg, 99%).

Etapa 2. Síntesis de 2-(4-ciano-2,6-dimetilfenoxi)acetohidrazida: Se disolvieron 2-(4-ciano-2,6-dimetilfenoxi)acetato de metilo (200 mg, 0,91 mmoles) e hidrazina (0,05 ml, 1,0 mmoles) en 2 ml de EtOH, seguido de agitación a 80°C durante 12 horas. Tras la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener 2-(4-ciano-2,6-dimetilfenoxi)acetohidrazida (180 mg, 90%).

Etapa 3. Síntesis de (E)-N'-((1H-indol-6-il)metilen)-2-(4-ciano-2,6-dimetilfenoxi)acetohidrazida: Se disolvieron 2-(4-ciano-2,6-dimetilfenoxi)acetohidrazida (92 mg, 0,42 mmoles) y 1H-indol-6-carbaldehído (67 mg, 0,46 mmoles) en 1 ml de EtOH, seguido de agitación a 80°C durante 12 horas. Tras la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía en columna (acetato de etilo:hexano = 1:1), se recristalizó con hexano/acetato de etilo, y se filtró para obtener el Compuesto 237 (31 mg, 21%).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,45 (m, 1H), 11,32-11,24 (m, 1H), 8,45-8,04 (2s, 1H), 7,71 (s, 0,5H), 7,59-7,57 (m, 3H), 7,53-7,38 (m, 2H), 7,27 (m, 0,5H), 6,45 (m, 1H), 4,92 (s, 1H), 4,47 (s, 1H), 2,30 (d, J = 4,24 Hz, 6H).

Ejemplo 48. Síntesis del compuesto 256

El Compuesto 108 (100 mg, 0,35 mmoles) y NBS (57 mg, 0,35 mmoles) se disolvieron en 2 ml de CH₂Cl₂, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. Tras la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se filtró. El filtrado se purificó mediante cromatografía en columna (acetato de etilo:hexano = 2:1) para obtener el Compuesto 256 (40 mg, 32%).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,45 (bs, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,73 (s, 0,5H), 7,61 (m, 1H), 7,54-7,39 (m, 2H), 6,83 (m, 2H), 2,21 (m, 9H).

Ejemplo 49. Síntesis del compuesto 258

Se disolvieron 2-(2,6-dimetilfenoxi)acetohidrazida (100 mg, 0,51 mmoles) y 1H-indol-6-carbaldehído (74 mg, 0,51 mmoles) en 2 ml de EtOH, seguido de agitación a 100°C durante 12 horas. Tras la eliminación del disolvente, el residuo se recristalizó con tetrahidrofurano y hexano para obtener el Compuesto 258 (42 mg, 26%).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,38 (m, 1H), 11,29 (m, 1H), 8,49, 8,04 (2s, 1H), 7,71 (s, 0,5H), 7,58 (m, 1H), 7,52-7,27 (m, 2,5H), 7,05 (m, 2H), 6,96 (m, 1H), 6,45 (m, 1H), 4,79 (s, 2H), 4,37 (s, 2H), 2,27 (m, 6H).

Ejemplo 50. Síntesis del compuesto 259

Etapa 1. Síntesis de 2-(2-bromo-4,6-dimetilfenoxi)acetato de metilo: Se disolvieron 2-bromo-4,6-dimetilfenol (200 mg, 1,4 mmoles), bromoacetato de metilo (0,15 ml, 1,4 mmoles) y carbonato de cesio (500 mg, 1,68 mmoles) en 4 ml de acetonitrilo, seguido de agitación a 100°C durante 3 horas. Tras la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre sulfato de magnesio, y se purificó mediante cromatografía en columna (acetato de etilo:hexano = 1:3) para obtener 2-(2-bromo-4,6-dimetilfenoxi)acetato de metilo (516 mg, 100%).

Etapa 2. Síntesis de 2-(2-bromo-4,6-dimetilfenoxi)acetohidrazida: Se disolvieron 2-(2-bromo-4,6-dimetilfenoxi)acetato de metilo (423 mg, 1,55 mmoles) e hidrazina (0,08 ml, 1,57 mmoles) en 2 ml de EtOH, seguido de agitación a 100°C durante 12 horas. Tras la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener 2-(2-bromo-4,6-dimetilfenoxi)acetohidrazida (393 mg, 93%).

Etapa 3. Síntesis de (E)-N'-((1H-indol-4-il)metilen)-2-(2-bromo-4,6-dimetilfenoxi)acetohidrazida: Se disolvieron 2-(2-bromo-4,6-dimetilfenoxi)acetohidrazida (85 mg, 0,31 mmoles) y 1H-indol-4-carbaldehído (45 mg, 0,31 mmoles) en 2 ml de EtOH, seguido de agitación a 100°C durante 12 horas. Tras la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El concentrado se recristalizó con etanol, y se filtró para obtener el Compuesto 259 (50 mg, 40%).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,47-11,44 (m, 1H), 11,34 (bs, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,47 (m, 2H), 7,25 (m, 2H), 7,17-7,13 (m, 4H), 7,12 (s, 1H), 6,78 (s, 1H), 4,98 (s, 1H), 4,48 (s, 2H), 2,32-2,24 (m, 9H).

Ejemplo 51. Síntesis del compuesto 260

Se disolvieron 2-(2-bromo-4,6-dimetilfenoxi)acetohidrazida (85 mg, 0,31 mmoles) y 1H-indol-6-carbaldehído (45 mg, 0,31 mmoles) en 2 ml de EtOH, seguido de agitación a 100°C durante 12 horas. Tras la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía en columna (acetato de etilo:hexano = 1:1) para obtener el Compuesto 260 (60 mg, 48%).

5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,38 (s, 1H), 11,29-11,20 (m, 1H), 8,48-8,02 (2s, 1H), 7,71 (s, 0,5H), 7,58-7,25 (m, 3H), 7,28-7,25 (m, 0,5H), 7,05 (m, 1H), 6,45 (m, 1H), 4,88, (2s, 2H), 2,28 (m, 6H).

Ejemplo 52. Síntesis del compuesto 279

10 Se disolvieron 2-(*o*-tosiloxi)acetohidrazida (100 mg, 0,56 mmoles) y 1H-indol-6-carbaldehído (81 mg, 0,56 mmoles) en 2 ml de EtOH, seguido de agitación a 90°C durante 6 horas. Tras la terminación de la reacción, el sólido formado se filtró para obtener el Compuesto 279 (50 mg, 29%).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,30 (m, 1H), 11,28 (m, 1H), 8,34 (s, 0,5H), 8,08 (s, 0,5H), 7,67 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,46-7,37 (m, 2H), 7,18-7,10 (m, 2H), 6,89-6,81 (m, 2H), 6,47 (m, 1H), 5,15 (s, 1H), 4,65 (s, 1H), 2,23 (d, *J* = 13,2 Hz, 3H).

Ejemplo 53. Síntesis del compuesto 280

15 Etapa 1. Síntesis de 1-(fenilsulfonil)-1H-indol-6-carbaldehído: Se disolvieron 1H-indol-4-carbaldehído (1000 mg, 6,89 mmoles), hidruro de sodio (360 mg, 8,26 mmoles) y cloruro de bencilsulfonilo (1 ml, 6,89 mmoles) en 10 ml de tetrahidrofurano, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 12 horas. Tras la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre sulfato de magnesio, y se purificó mediante cromatografía en columna (acetato de etilo:hexano = 1:3) para obtener 1-(fenilsulfonil)-1H-indol-6-carbaldehído (500 mg, 25%).

20 Etapa 2. Síntesis de (E)-2-(mesitiloxi)-N'-((1-(fenilsulfonil)-1H-indol-4-il)metilen)acetohidrazida: Se disolvieron 2-(mesitiloxi)acetohidrazida (30 mg, 0,14 mmoles) y 1H-indol-4-carbaldehído (44 mg, 0,16 mmoles) en 2 ml de EtOH, seguido de agitación a 100°C durante 12 horas. Tras la terminación de la reacción, el sólido formado se filtró para obtener el Compuesto 280 (30 mg, 39%).

25 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,64 (m, 1H), 8,65-8,18 (2s, 1H), 8,02-7,97 (m, 4H), 7,7-7,2 (m, 6H), 4,78 (s, 1H), 4,36 (s, 1H), 2,20 (m, 9H).

Ejemplo 54. Síntesis del compuesto 286

30 Etapa 1. Síntesis de 2-(2,6-dimetilpiridin-4-iloxi)acetato de metilo: Se disolvieron 2,6-dimetilpiridin-4-ol (300 mg, 2,44 mmoles), 2-bromoacetato de metilo (0,27 ml, 2,93 mmoles) y carbonato de cesio (2,4 g, 7,32 mmoles) en 6 ml de acetónitrilo, seguido de agitación a 80°C durante 1 hora. Tras la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se filtró a presión reducida. El filtrado se concentró a presión reducida, y se purificó mediante cromatografía en columna (hexano:acetato de etilo = 3:1) para obtener 2-(4-fluoro-2-metilfenoxi)acetato de metilo (200 mg, 42%).

35 Etapa 2. Síntesis de 2-(2,6-dimetilpiridin-4-iloxi)acetohidrazida: Se disolvieron 2-(2,6-dimetilpiridin-4-iloxi)acetato de metilo (200 mg, 1,03 mmoles) e hidrazina (0,05 ml, 1,13 mmoles) en 3 ml de EtOH, seguido de agitación a 100°C durante 12 horas. Tras la terminación de la reacción, el sólido formado se filtró para obtener 2-(4-fluoro-2-metilfenoxi)acetohidrazida (190 mg, 79%).

40 Etapa 2. Síntesis de (E)-N'-((1H-indol-4-il)metilen)-2-(2,6-dimetilpiridin-4-iloxi)acetohidrazida: Se disolvieron 2-(2,6-dimetilpiridin-4-iloxi)acetohidrazida (30 mg, 0,15 mmoles) y 1H-indol-4-carbaldehído (22 mg, 0,15 mmoles) en 2 ml de EtOH, seguido de agitación a 90°C durante 12 horas. Tras la terminación de la reacción, el sólido formado se filtró para obtener el Compuesto 286 (20 mg, 41%).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,53 (m, 1H), 11,38 (m, 1H), 8,53-8,26 (s, 1H), 7,49 (m, 2H), 7,19 (m, 2,5H), 7,11 (s, 0,5H), 6,70-6,64 (m, 2H), 5,26 (s, 1H), 4,74 (s, 1H), 2,34 (m, 6H).

Ejemplo 55. Síntesis del compuesto 288

45 Se disolvieron 2-(2,6-dimetilpiridin-4-iloxi)acetohidrazida (100 mg, 0,51 mmoles) y 1H-indol-6-carbaldehído (74 mg, 0,51 mmoles) en 2 ml de EtOH, seguido de agitación a 110°C durante 12 horas. La mezcla de reacción se añadió con agua, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato de magnesio, y se purificó mediante cromatografía en columna (hexano:acetato de etilo = 2:1) para obtener el Compuesto 288 (30 mg, 18%).

50 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,43 (m, 1H), 11,28 (m, 1H), 8,35-8,07 (2s, 1H), 7,68 (d, *J* = 18,0 Hz, 1H), 7,57 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,66 (d, *J* = 22,0 Hz, 2H), 6,47 (s, 1H), 5,20 (s, H), 4,69 (s, 1H), 2,34 (m, 6H).

Ejemplo 56. Síntesis del compuesto 291

Etapa 1. Síntesis de 2-(4-fluoro-2-metilfenoxi)acetato de metilo: Se disolvieron 4-fluoro-2-metilfenol (500 mg, 3,96 mmoles), 2-bromoacetato de metilo (0,36 ml, 3,96 mmoles) y carbonato de cesio (1,9 mg, 5,94 mmoles) en 8 ml de acetonitrilo, seguido de agitación a 90°C durante 5 horas. La mezcla de reacción se añadió con agua, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato de magnesio, y se purificó mediante cromatografía en columna (hexano:acetato de etilo = 3:1) para obtener 2-(4-fluoro-2-metilfenoxi)acetato de metilo (450 mg, 57%).

Etapa 2. Síntesis de 2-(4-fluoro-2-metilfenoxi)acetohidrazida: Se disolvieron 2-(4-fluoro-2-metilfenoxi)acetato de metilo (400 mg, 2,02 mmoles) e hidrazina (0,12 ml, 2,42 mmoles) en 4 ml de EtOH, seguido de agitación a 90°C durante 3 horas. Tras la terminación de la reacción, el sólido formado se filtró para obtener 2-(4-fluoro-2-metilfenoxi)acetohidrazida (280 mg, 70%).

Etapa 3. Síntesis de (E)-N'-((1H-indol-6-il)metilen)-2-(4-fluoro-2-metilfenoxi)acetohidrazida: Se disolvieron 2-(4-fluoro-2-metilfenoxi)acetohidrazida (100 mg, 0,50 mmoles) y 1H-indol-6-carbaldehído (73 mg, 0,50 mmoles) en 2 ml de EtOH, seguido de agitación a 90°C durante 4 horas. La mezcla de reacción se añadió con agua, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato de magnesio, y se purificó mediante cromatografía en columna (hexano:acetato de etilo = 2:1) para obtener el Compuesto 291 (37 mg, 23%).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,43-11,41 (m, 1H), 11,34-11,30 (m, 1H), 8,34- 8,07 (2s, 1H), 7,72 (d, *J* = 27,7 Hz, 1H), 7,64 (m, 1H), 7,44 (m, 2H), 6,95 (m, 3H), 5,15 (s, H), 4,63 (s, H), 2,22 (s, 3H)

Ejemplo 57. Síntesis del compuesto 293

Etapa 1. Síntesis de 2-(2-etil-6-metilpiridin-3-iloxi)acetato de metilo: Se disolvieron 2-etil-6-metilpiridin-3-ol (500 mg, 3,62 mmoles), 2-bromoacetato de metilo (0,33 ml, 3,62 mmoles) y carbonato de cesio (1,78 g, 5,43 mmoles) en 5 ml de acetonitrilo, seguido de agitación a 100°C durante 5 horas. Tras la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se añadió con agua, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato de magnesio, y se purificó mediante cromatografía en columna (hexano:acetato de etilo = 3:1) para obtener 2-(2-etil-6-metilpiridin-3-iloxi)acetato de metilo (565 mg, 70%).

Etapa 2. Síntesis de 2-(2-etil-6-metilpiridin-3-iloxi)acetohidrazida: Se disolvieron 2-(2-etil-6-metilpiridin-3-iloxi)acetato de metilo (400 mg, 1,79 mmoles) e hidrazina (0,1 ml, 2,15 mmoles) en 4 ml de EtOH, seguido de agitación a 90°C durante 5 horas. Tras la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se filtró a presión reducida para obtener 2-(2-etil-6-metilpiridin-3-iloxi)acetohidrazida (242 mg, 65%).

Etapa 3. Síntesis de (E)-N'-((1H-indol-6-il)metilen)-2-(2-etil-6-metilpiridin-3-iloxi)acetohidrazida: Se disolvieron 2-(2-etil-6-metilpiridin-3-iloxi)acetohidrazida (100 mg, 0,50 mmoles) y 1H-indol-6-carbaldehído (73 mg, 0,50 mmoles) en 3 ml de EtOH, seguido de agitación a 90°C durante 4 horas. Tras la terminación de la reacción, el sólido formado se filtró para obtener el Compuesto 293 (46 mg, 29%).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,43 (bs, 1H), 11,30-11,27 (s, 1H), 8,32-8,06 (2s, 1H), 7,64 (m, 1H), 7,42 (m, 2H), 7,36 (m, 1H), 7,02 (m, 1H), 6,45 (s, 1H), 5,17 (s, 1H), 4,66 (s, 1H), 2,75 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 1,21 (m, 3H).

Ejemplo 58. Síntesis del compuesto 301

Etapa 1. Síntesis de 2-(2,6-dimetilpirimidin-4-iloxi)acetato de metilo: Se disolvieron 2,6-dimetilpirimidin-4-ol (300 mg, 2,42 mmoles), bromoacetato de metilo (0,22 ml, 2,90 mmoles) y carbonato de cesio (945 mg, 2,90 mmoles) en 4 ml de acetonitrilo, seguido de agitación a 80°C durante 2 horas. Tras la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se filtró a presión reducida. El filtrado se concentró a presión reducida, y se purificó mediante cromatografía en columna (acetato de etilo:hexano = 1:3) para obtener 2-(2,6-dimetilpirimidin-4-iloxi) acetato de metilo (170 mg, 36%).

Etapa 2. Síntesis de 2-(2,6-dimetilpirimidin-4-iloxi)acetohidrazida: Se disolvieron 2-(2,6-dimetilpirimidin-4-iloxi)acetato de metilo (170 mg, 0,87 mmoles) e hidrazina (0,05 ml, 0,95 mmoles) en 2 ml de EtOH, seguido de agitación a 100°C durante 12 horas. Tras la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener 2-(2,6-dimetilpirimidin-4-iloxi)acetohidrazida (149 mg, 88%).

Etapa 3. Síntesis de (E)-N'-((1H-indol-4-il)metilen)-2-(2,6-dimetilpirimidin-4-iloxi)acetohidrazida: Se disolvieron 2-(2,6-dimetilpirimidin-4-iloxi)acetohidrazida (57 mg, 0,29 mmoles) y 1H-indol-4-carbaldehído (42 mg, 0,30 mmoles) en 1 ml de EtOH, seguido de agitación a 100°C durante 12 horas. Tras la terminación de la reacción, el sólido formado se filtró para obtener el Compuesto 301 (20 mg, 21%).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,51-11,33 (m, 2H), 8,47-8,24 (m, 1H), 7,49 (m, 2H), 7,19 (m, 2H), 7,10 (m, 1H), 6,71 (m, 1H), 5,47 (s, 1H), 4,94 (s, 1H).

Ejemplo 59. Síntesis del compuesto 302

Etapa 1. Síntesis de 2-(2-terc-butil-4-metoxifenoxi)acetato de metilo: Se disolvieron 2-terc-butil-4-metoxifenol (300 mg, 1,67 mmoles), bromoacetato de metilo (0,18 ml, 2,00 mmoles) y carbonato de cesio (653 mg, 2,00 mmoles) en 4 ml de acetonitrilo, seguido de agitación a 80°C durante 1 hora. Tras la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se filtró a presión reducida. El filtrado se concentró a presión reducida, y se purificó mediante cromatografía en columna (acetato de etilo:hexano = 1:3) para obtener 2-(2-terc-butil-4-metoxifenoxi)acetato de metilo (259 mg, 62%).

Etapa 2. Síntesis de 2-(2-terc-butil-4-metoxifenoxi)acetohidrazida: Se disolvieron 2-(2-terc-butil-4-metoxifenoxi)acetato de metilo (259 mg, 1,03 mmoles) e hidrazina (0,06 ml, 1,13 mmoles) en 2 ml de EtOH, seguido de agitación a 80°C durante 12 horas. Tras la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener 2-(2-terc-butil-4-metoxifenoxi)acetohidrazida (231 mg, 89%).

Etapa 3. Síntesis de (E)-N'-((1H-indol-4-il)metilen)-2-(2-terc-butil-4-metoxifenoxi)acetohidrazida: Se disolvieron 2-(2-terc-butil-4-metoxifenoxi)acetohidrazida (90 mg, 0,36 mmoles) y 1H-indol-4-carbaldehído (57 mg, 0,39 mmoles) en 2 ml de EtOH, seguido de agitación a 90°C durante 12 horas. Tras la terminación de la reacción, el sólido formado se filtró para obtener el Compuesto 302 (60 mg, 44%).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,50 (m, 1H), 11,37 (m, 1H), 8,47-8,27 (2s, 1H), 7,49 (m, 2H), 7,16 (m, 2H), 6,95 (m, 1H), 6,80 (m, 1H), 6,74 (m, 2H), 5,13 (s, 1H), 4,12 (s, 1H), 3,69 (s, 3H), 1,38 (s, 9H).

Ejemplo 60. Síntesis del compuesto 303

Se disolvieron 2-(2-terc-butil-4-metoxifenoxi)acetohidrazida (90 mg, 0,36 mmoles) y 1H-indol-6-carbaldehído (57 mg, 0,39 mmoles) en 2 ml de EtOH, seguido de agitación a 90°C durante 12 horas. Tras la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se añadió con agua, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato de magnesio, y se purificó mediante cromatografía en columna (acetato de etilo:hexano = 1:2) para obtener el Compuesto 303 (66 mg, 48%).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,41 (m, 1H), 11,26 (m, 1H), 8,31-8,08 (2s, 1H), 7,71 (m, 1H), 7,56 (m, 1H), 7,38 (m, 2H), 6,85 (m, 1H), 6,74 (m, 2H), 6,46 (m, 2H), 5,06 (s, 1H), 4,58 (s, 1H), 3,69 (s, 3H), 1,36 (s, 9H).

Ejemplo 61. Síntesis del compuesto 304

Etapa 1. Síntesis de 2-((2-metilpiridin-3-il)oxi)acetato de metilo: Se disolvieron 3-hidroxi-2-metilpiridina (500 mg, 4,58 mmoles) y bromoacetato de metilo (0,48 ml, 5,04 mmoles) en acetonitrilo. Se le añadió carbonato de cesio (2,24 g, 6,82 mmoles), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 día. Tras la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se añadió con una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se concentró a presión reducida. El residuo concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice; hexano/acetato de etilo, 6/4) para obtener 2-((2-metilpiridin-3-il)oxi)acetato de metilo (356 mg, 43%).

Etapa 2. Síntesis de 2-((2-metilpiridin-3-il)oxi)acetohidrazida: El Compuesto 1-2 (2-((2-metilpiridin-3-il)oxi)acetato de metilo, 356 mg, 1,94 mmoles) y monohidrato de hidrazina (0,19 ml, 3,93 mmoles) se disolvieron en etanol, seguido de agitación durante 1 día a reflujo. Tras la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo concentrado se secó y se purificó para obtener 2-((2-metilpiridin-3-il)oxi)acetohidrazida (240 mg, 67%) como un sólido blanco.

Etapa 3. Síntesis de (E)-N'-((1H-indol-6-il)metilen)-2-((2-metilpiridin-3-il)oxi)acetohidrazida: Se disolvieron 2-((2-metilpiridin-3-il)oxi)acetohidrazida (240 mg, 1,32 mmoles) e indol-6-carboxaldehído (211,6 mg, 1,46 mmoles) en etanol, seguido de agitación toda la noche a reflujo. Tras la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice; cloruro de metileno/metanol, 10/1) para obtener el Compuesto 304 (46 mg, 11%) como un sólido marrón.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,47 (m, 1H), 11,29 (m, 1H), 8,34-8,00 (m, 2H), 7,69 (d, 1 H, J = 23,4 Hz), 7,58 (d, 1 H, J = 8,2 Hz), 7,47-7,32 (m, 2H), 7,29-7,23 (m, 1H), 7,21-7,13 (m, 1H), 6,47 (s, 1H), 5,24-4,73 (m, 2H), 2,43 (s, 3H).

Ejemplo 62. Síntesis del compuesto 310

Etapa 1. Síntesis de 2-(2-(furan-3-il)piridin-3-iloxi)acetato de metilo: Se disolvieron 2-(furan-3-il)piridin-3-ol (Compuesto 6-10) (100 mg, 0,62 mmoles), bromoacetato de metilo (0,07 ml, 0,75 mmoles) y carbonato de cesio (244 mg, 0,75 mmoles) en 4 ml de acetonitrilo, seguido de agitación a 80°C durante 12 horas. Tras la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se filtró a presión reducida, y se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (acetato de etilo:hexano = 1:3) para obtener 2-(2-(furan-3-il)piridin-3-iloxi)acetato de metilo (128 mg, 89%).

Etapa 2. Síntesis de 2-(2-(furan-3-il)piridin-3-iloxi)acetohidrazida: Se disolvieron 2-(2-(furan-3-il)piridin-3-iloxi)acetato de metilo (128 mg, 0,54 mmoles) e hidrazina (0,03 ml, 0,6 mmoles) en 2 ml de EtOH, seguido de agitación a 90°C durante 6 horas. Tras la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener 2-(2-(furan-3-il)piridin-3-iloxi)aceto-hidrazida (108 mg, 84%).

5 Etapa 3. Síntesis de (E)-N'-((1H-indol-6-il)metilen)-2-(2-(furan-3-il)piridin-3-iloxi)acetohidrazida: Se disolvieron 2-(2-(furan-3-il)piridin-3-iloxi)acetohidrazida (100 mg, 0,43 mmoles) y 1H-indol-6-carbaldehído (70 mg, 0,44 mmoles) en 2 ml de EtOH, seguido de agitación a 100°C durante 12 horas. Tras la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se añadió con agua, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato de magnesio, y se purificó mediante cromatografía en columna (acetato de etilo:hexano = 3:7) para obtener el Compuesto 310 (60 mg, 39%).

10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,57 (bs, 1H), 11,30 (bs, 1H), 8,78-8,57 (2s, 1H), 8,30 (s, 0,2H), 8,21 (m, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,72 (s, 0,9H), 7,59-7,40 (m, 5H), 7,26 (m, 1H), 7,16 (m, 1H), 6,47 (m, 1 H), 5,36 (s, 1H), 4,87 (s, 1H).

Ejemplo 63. Síntesis del compuesto 311

15 Etapa 1. Síntesis de 2-(2-metil-6-(tetrahydrofuran-3-il)fenoxi)acetato de metilo: Se disolvieron 2-metil-6-(tetrahydrofuran-3-il)fenol (Compuesto 7-3) (117 mg, 0,66 mmoles), bromoacetato de metilo (0,07 ml, 0,79 mmoles) y carbonato de cesio (258 mg, 0,79 mmoles) en 2 ml de acetonitrilo, seguido de agitación a 100°C durante 2 horas. Tras la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se filtró a presión reducida, y se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (acetato de etilo:hexano = 1:3) para obtener 2-(2-metil-6-(tetrahydrofuran-3-il)fenoxi)acetato de metilo (141 mg, 86%).

20 Etapa 2. Síntesis de 2-(2-metil-6-(tetrahydrofuran-3-il)fenoxi)acetohidrazida: Se disolvieron 2-(2-metil-6-(tetrahydrofuran-3-il)fenoxi)acetato de metilo (141 mg, 0,56 mmoles) e hidrazina (0,03 ml, 0,6 mmoles) en 2 ml de EtOH, seguido de agitación a 100°C durante 12 horas. Tras la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener 2-(2-(furan-3-il)-6-metilfenoxi)acetohidrazida (127 mg, 90%).

25 Etapa 3. Síntesis de (E)-N'-((1H-indol-6-il)metilen)-2-(2-metil-6-(tetrahydrofuran-3-il)fenoxi)acetohidrazida: Se disolvieron 2-(2-(furan-3-il)-6-metilfenoxi)acetohidrazida (70 mg, 0,28 mmoles) y 1H-indol-6-carbaldehído (45 mg, 0,31 mmoles) en 2 ml de EtOH, seguido de agitación a 100°C durante 12 horas. Tras la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se añadió con agua, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato de magnesio, y se purificó mediante cromatografía en columna (acetato de etilo:hexano = 1:1) para obtener el Compuesto 311 (70 mg, 67%).

30 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,31 (m, 1H), 11,20 (m, 1H), 8,47-8,04 (2s, 1H), 7,71 (s, 0,5H), 7,58 (m, 1H), 7,58-7,38 (m, 3H), 7,27 (m, 0,5H), 7,17 (m, 1H), 7,06 (m, 2H), 6,45 (m, 1H), 4,81 (s, 1H), 4,04 (m, 1H), 3,97 (m, 2H), 3,78 (m, 2H), 3,52 (m, 1H), 2,29 (m, 3H), 2,29 (m, 1H), 1,19 (m, 1H).

35 Ejemplo 64. Síntesis del compuesto 312

Se disolvieron 2-(2-(furan-3-il)-6-metilfenoxi)acetohidrazida (70 mg, 0,28 mmoles) y 1H-indol-4-carbaldehído (45 mg, 0,31 mmoles) en 2 ml de EtOH, seguido de agitación a 100°C durante 12 horas. Tras la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se añadió con agua, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato de magnesio, y se purificó mediante cromatografía en columna (acetato de etilo:hexano = 1:1) para obtener el Compuesto 312 (70 mg, 67%).

40 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,35 (m, 1H), 11,3 (m, 1H), 8,66-8,23 (2s, 1H), 7,46 (m, 2H), 7,25 (m, 0,5H), 7,16 (m, 5H), 6,77 (m, 0,5H), 4,90 (s, 1H), 4,40 (s, 1H), 4,03 (m, 1H), 3,77 (m, 2H), 3,54 (m, 1H), 3,34 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,29 (m, 1H), 1,89 (m, 1H).

Ejemplo 65. Síntesis del compuesto 313

45 Etapa 1. Síntesis de 2-(2-(furan-3-il)-6-metilfenoxi)acetato de metilo: Se disolvieron 2-(furan-3-il)-6-metilfenol (Compuesto 6-9) (100 mg, 0,57 mmoles), bromoacetato de metilo (0,04 ml, 0,68 mmoles) y carbonato de cesio (160 mg, 0,68 mmoles) en 4 ml de acetonitrilo, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 12 horas. Tras la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se filtró a presión reducida. El filtrado se concentró a presión reducida, y se purificó mediante cromatografía en columna (acetato de etilo:hexano = 1:3) para obtener 2-(2-(furan-3-il)-6-metilfenoxi)acetato de metilo (146 mg, 100%).

50 Etapa 2. Síntesis de 2-(2-(furan-3-il)-6-metilfenoxi)acetohidrazida: Se disolvieron 2-(2-(furan-3-il)-6-metilfenoxi)acetato de metilo (146 mg, 0,57 mmoles) e hidrazina (0,03 ml, 0,6 mmoles) en 2 ml de EtOH, seguido de agitación a 100°C durante 6 horas. Tras la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener 2-(2-(furan-3-il)-6-metilfenoxi)aceto-hidrazida (121 mg, 83%).

55

5 Etapa 3. Síntesis de (E)-N'-((1H-indol-6-il)metilen)-2-(2-(furan-3-il)-6-metilfenoxi)acetohidrazida: Se disolvieron 2-(2-(furan-3-il)-6-metilfenoxi)acetohidrazida (70 mg, 0,28 mmoles) y 1H-indol-6-carbaldehído (45 mg, 0,31 mmoles) en 2 ml de EtOH, seguido de agitación a 100°C durante 12 horas. Tras la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se añadió con agua, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato de magnesio, y se purificó mediante cromatografía en columna (acetato de etilo:hexano = 1:1) para obtener el Compuesto 313 (20 mg, 19%).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,41 (m, 2H), 8,45-8,01 (2s, 1H), 8,30 (m, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,46 (m, 4H), 7,10 (m, 4H), 6,44 (m, 1H), 4,70 (s, 1H), 4,25 (s, 1H), 2,30 (m, 3H).

Ejemplo 66. Síntesis del compuesto 314

10 Se disolvieron 2-(2-(furan-3-il)-6-metilfenoxi)acetohidrazida (70 mg, 0,28 mmoles) y 1H-indol-4-carbaldehído (45 mg, 0,31 mmoles) en 2 ml de EtOH, seguido de agitación a 100°C durante 12 horas. Tras la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se añadió con agua, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato de magnesio, y se purificó mediante cromatografía en columna (acetato de etilo:hexano = 1:1) para obtener el Compuesto 314 (28 mg, 26%).

15 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,44 (m, 1H), 11,34 (m, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,32 (m, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,47 (m, 3H), 7,27-7,00 (m, 5,5H), 6,57 (s, 0,5H), 4,78 (s, 1H), 4,29 (s, 1H), 2,37 (m, 3H).

Ejemplo 67. Síntesis del compuesto 317

20 Etapa 1. Síntesis de 2-(2-(furan-2-il)-4,6-dimetilfenoxi)acetato de metilo: Se disolvieron 2-(furan-2-il)-4,6-dimetilfenol (Compuesto 6-18) (133 mg, 0,71 mmoles), 2-bromoacetato de metilo (0,08 ml, 0,85 mmoles) y carbonato de cesio (276 mg, 0,85 mmoles) en 1 ml de acetonitrilo, seguido de agitación a 100°C durante 1 hora. Tras la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se añadió con agua, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato de magnesio, y se purificó mediante cromatografía en columna (acetato de etilo:hexano = 1:4) para obtener 2-(2-(furan-2-il)-4,6-dimetilfenoxi)acetato de metilo (168 mg, 100%).

25 Etapa 2. Síntesis de 2-(2-(furan-2-il)-4,6-dimetilfenoxi)acetohidrazida: Se disolvieron 2-(2-(furan-2-il)-4,6-dimetilfenoxi)acetato de metilo (168 mg, 0,65 mmoles) e hidrazina (0,03 ml, 0,72 mmoles) en 2 ml de EtOH, seguido de agitación a 100°C durante 12 horas. Tras la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener 2-(2-(furan-2-il)-4,6-dimetilfenoxi)acetohidrazida (169 mg, 100%).

30 Etapa 3. Síntesis de (E)-N'-((1H-indol-4-il)metilen)-2-(2-(furan-2-il)-4,6-dimetilfenoxi)acetohidrazida: Se disolvieron 2-(2-(furan-2-il)-4,6-dimetilfenoxi)acetohidrazida (85 mg, 0,33 mmoles) y 1H-indol-4-carbaldehído (52 mg, 0,36 mmoles) en 2 ml de EtOH, seguido de agitación a 100°C durante 24 horas. Tras la terminación de la reacción, el sólido formado se filtró para obtener el Compuesto 317 (140 mg, 31%).

35 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,57 (m, 1H), 11,46 (m, 1H), 8,64-8,24 (2s, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,47 (m, 3H), 7,11 (m, 4,5H), 6,62 (m, 1,5H), 4,80 (s, 1H), 4,30 (s, 1H), 2,32 (m, 6H).

Ejemplo 68. Síntesis del compuesto 318

40 Se disolvieron 2-(2-(furan-2-il)-4,6-dimetilfenoxi)acetohidrazida (85 mg, 0,33 mmoles) y 1H-indol-6-carbaldehído (52 mg, 0,36 mmoles) en 2 ml de EtOH, seguido de agitación a 90°C durante 24 horas. Tras la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se añadió con agua, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato de magnesio, y se purificó mediante cromatografía en columna (acetato de etilo:hexano = 45:55) para obtener el Compuesto 318 (30 mg, 23%).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,44 (m, 1H), 11,20 (m, 1H), 8,47-8,02 (2s, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,44 (m, 4H), 7,23 (m, 0,5H), 7,14 (m, 1H), 7,02 (m, 1H), 6,60 (m, 1H), 6,43 (m, 1H), 4,72 (s, 1H), 4,44 (s, 1H), 2,32 (m, 6H).

Ejemplo 69. Síntesis del compuesto 319

45 Se disolvieron 2-(2-(furan-3-il)piridin-3-iloxi)acetohidrazida (70 mg, 0,30 mmoles) y 1H-indol-4-carbaldehído (48 mg, 0,33 mmoles) en 2 ml de EtOH, seguido de agitación a 80°C durante 12 horas. Tras la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se añadió con agua, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato de magnesio, y se purificó mediante cromatografía en columna (acetato de etilo:hexano = 1:1). El resultante se recristalizó con tetrahydrofurano/hexano, y se filtró para obtener el Compuesto 319 (50 mg, 46%).

50 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,62 (m, 1H), 11,39 (m, 1H), 8,74-8,46 (m, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,21 (m, 1H), 7,74 (m, 1H), 7,52 (m, 3H), 7,20 (m, 4H), 7,01 (m, 1H), 5,43 (s, 1H), 4,90 (s, 1H).

Ejemplo 70. Síntesis del compuesto 320

Se disolvieron 2-(2,4-dimetil-6-(tetrahydrofuran-3-il)fenoxi)acetohidrazida (40 mg, 0,15 mmoles) y 1H-indol-4-carbaldehído (22 mg, 0,15 mmoles) en 2 ml de EtOH, seguido de agitación a 90°C durante 4 horas. Tras la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y se purificó mediante cromatografía en columna (acetato de etilo:hexano = 1:1) para obtener el Compuesto 320 (17 mg, 29%).

5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,45 (bs, 1H), 11,35 (bs, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,25-8,16 (2s, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,25 (m, 3H), 7,17 (m, 1H), 7,11 (m, 1H), 6,96 (m, 1H), 5,49-4,94 (s, 2H), 4,01 (m, 2H), 3,77 (m, 2H), 3,51 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,22 (s, 3H).

Ejemplo 71. Síntesis del compuesto 322

10 Etapa 1. Síntesis de 2-(4-(furan-3-il)-2,6-dimetilfenoxi)acetato de metilo: Se disolvieron 4-(furan-3-il)-2,6-dimetilfenol (Compuesto 6-5) (120 mg, 0,46 mmoles), 2-bromoacetato de metilo (0,05 ml, 0,55 mmoles) y carbonato de cesio (448 mg, 1,39 mmoles) en 2 ml de acetonitrilo, seguido de agitación a 90°C durante 3 horas. Tras la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se añadió con agua, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato de magnesio, y se purificó mediante cromatografía en columna (hexano:acetato de etilo = 9:1) para obtener 2-(4-(furan-3-il)-2,6-

15 dimetilfenoxi)acetato (130 mg, 79%).

20 Etapa 2. Síntesis de 2-(4-(furan-3-il)-2,6-dimetilfenoxi)acetohidrazida: Se disolvieron 2-(4-(furan-3-il)-2,6-dimetilfenoxi)acetato (125 mg, 0,48 mmoles) e hidrazina (0,024 ml, 0,48 mmoles) en 2 ml de EtOH, seguido de agitación a 90°C durante 2 horas. Tras la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se filtró a presión reducida, y se añadió con 10 ml de éter dietílico, seguido de agitación durante 10 minutos. El sólido formado se filtró para obtener 2-(4-(furan-3-il)-2,6-dimetilfenoxi)aceto-hidrazida (102 mg, 82%).

25 Etapa 3. Síntesis de (E)-N'-((1H-indol-6-il)metilen)-2-(4-(furan-3-il)-2,6-dimetilfenoxi)acetohidrazida: Se disolvieron 2-(4-(furan-3-il)-2,6-dimetilfenoxi)acetohidrazida (40 mg, 0,15 mmoles) y 1H-indol-6-carbaldehído (22 mg, 0,15 mmoles) en 2 ml de EtOH, seguido de agitación a 90°C durante 3 horas. Tras la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y se purificó mediante cromatografía en columna (hexano:acetato de etilo = 1:1) para obtener el Compuesto 322 (19 mg, 32%).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,41-11,38 (m, 1H), 11,30-11,20 (m, 1H), 8,50- 8,04 (2s, 1H), 8,08 (m, 1H), 7,88 (m, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,48-7,37 (m, 2H), 7,38 (m, 1H), 7,27 (m, 3H), 6,89 (m, 1H), 6,47 (m, 1H), 4,81 (s, 1H), 4,34 (s, 1H), 2,07 (m, 6H).

Ejemplo 72. Síntesis del compuesto 323

30 Etapa 1. Síntesis de 2-(2,6-dimetil-4-(tetrahydrofuran-3-il)fenoxi)acetato de metilo: Se disolvieron 2,6-dimetil-4-(tetrahydrofuran-3-il)fenol (Compuesto 7-6) (68 mg, 0,35 mmoles), 2-bromoacetato de metilo (0,04 ml, 0,45 mmoles) y carbonato de cesio (341 mg, 1,05 mmoles) en 2 ml de acetonitrilo, seguido de agitación a 100°C durante 4 horas. Tras la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se filtró a presión reducida. El filtrado se concentró a presión reducida, y se purificó mediante cromatografía en columna (hexano:acetato de etilo = 9:1) para obtener 2-(2,6-dimetil-4-(tetrahydro-furan-3-il)fenoxi)acetato de metilo (74 mg, 79%).

35

40 Etapa 2. Síntesis de 2-(2,6-dimetil-4-(tetrahydrofuran-3-il)fenoxi)acetohidrazida: Se disolvieron 2-(2,6-dimetil-4-(tetrahydrofuran-3-il)fenoxi)acetato de metilo (67 mg, 0,25 mmoles) e hidrazina (0,012 ml, 0,25 mmoles) en 2 ml de EtOH, seguido de agitación a 90°C durante 2 horas. Tras la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se añadió con éter dietílico 10 ml, y se agitó durante 10 minutos. El sólido formado se filtró para obtener 2-(2,6-dimetil-4-(tetrahydrofuran-3-il)fenoxi)acetohidrazida (45 mg, 66%).

40

45 Etapa 3. Síntesis de (E)-N'-((1H-indol-6-il)metilen)-2-(2,6-dimetil-4-(tetrahydrofuran-3-il)fenoxi)acetohidrazida: Se disolvieron 2-(2,6-dimetil-4-(tetrahydrofuran-3-il)fenoxi)acetohidrazida (30 mg, 0,11 mmoles) y 1H-indol-6-carbaldehído (17 mg, 0,11 mmoles) en 1 ml de EtOH, seguido de agitación a 90°C durante 3 horas. Tras la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y se purificó mediante cromatografía en columna (hexano:acetato de etilo = 1:1) para obtener el Compuesto 323 (15 mg, 34%). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,42-11,39 (m, 1H), 11,37-11,32 (m, 1H), 8,47-8,03 (s, 1H), 7,57-7,48 (m, 2H), 7,40-7,37 (m, 2H), 6,95 (m, 2H), 6,47 (m, 1H), 4,74 (s, 1H), 4,31 (s, 1H), 3,96 (m, 3H), 3,75 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,21 (s, 3H).

45

50 Ejemplo 73. Síntesis del compuesto 326

55 Etapa 1. Síntesis de 2-(2,3-dimetilfenoxi)acetato de metilo: Se disolvieron 2,3-dimetilfenol (500 mg, 4,09 mmoles), 2-bromoacetato de metilo (0,45 ml, 4,90 mmoles) y carbonato de cesio (4,0 g, 12,3 mmoles) en 8 ml de acetonitrilo, seguido de agitación a 100°C durante 3 horas. Tras la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se filtró a presión reducida. El filtrado se concentró a presión reducida, y se purificó mediante cromatografía en columna (hexano:acetato de etilo = 9:1) para obtener 2-(2,3-dimetilfenoxi)acetato de metilo (628 mg, 83%).

Etapa 2. Síntesis de 2-(2,3-dimetilfenoxi)acetohidrazida: Se disolvieron 2-(2,3-dimetilfenoxi)acetato de metilo (600 mg, 3,09 mmoles) e hidrazina (0,15 ml, 3,09 mmoles) en 8 ml de EtOH, seguido de agitación a 90°C durante 2 horas. Tras la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se añadió con éter dietílico 10 ml, y se agitó durante 10 minutos. El sólido formado se filtró para obtener 2-(2,3-dimetilfenoxi)acetohidrazida (572 mg, 95%).

Etapa 3. Síntesis de (E)-N'-((1H-indol-4-il)metilen)-2-(2,3-dimetilfenoxi)acetohidrazida: Se disolvieron 2-(2,3-dimetilfenoxi)acetohidrazida (100 mg, 0,55 mmoles) y 1H-indol-4-carbaldehído (75 mg, 0,52 mmoles) en 3 ml de EtOH, seguido de agitación a 90°C durante 2 horas. Tras la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y se purificó mediante cromatografía en columna (hexano:acetato de etilo = 1:1) para obtener el Compuesto 326 (93 mg, 56%).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,50-11,44 (m, 1H), 11,37-11,32 (m, 1H), 8,52-8,25 (2s, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,23 (m, 2H), 7,06 (m, 2H), 6,81 (m, 1H), 6,75 (m, 1H), 5,18 (s, 1H), 4,65 (s, 1H), 2,23 (s, 3H), 2,21 (s, 3H).

Ejemplo 74. Síntesis del compuesto 327

Se disolvieron 2-(2,3-dimetilfenoxi)acetohidrazida (100 mg, 0,55 mmoles) y 1H-indol-4-carbaldehído (75 mg, 0,52 mmoles) en 3 ml de EtOH, seguido de agitación a 90°C durante 2 horas. Tras la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y se purificó mediante cromatografía en columna (hexano:acetato de etilo = 1:1) para obtener el Compuesto 327 (104 mg, 62%).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,41 (bs, 1H), 11,27 (bs, 1H), 8,34-8,07, (2s, 1H), 7,69 (d, *J* = 22,9 Hz, 1H), 7,56 (m, 1H), 7,41 (m, 2H), 6,98 (m, 1H), 6,70 (m, 2H), 6,46 (m, 1H), 4,82 (d, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,23 (s, 3H).

Ejemplo 75. Síntesis del compuesto 329

Se disolvieron 2-(2-etil-6-metilpiridin-3-iloxi)acetohidrazida (30 mg, 0,14 mmoles) y 1H-indol-4-carbaldehído (21 mg, 0,37 mmoles) en 1 ml de EtOH, seguido de agitación a 90°C durante 4 horas. Tras la terminación de la reacción, el sólido formado se filtró para obtener el Compuesto 329 (19 mg, 40%).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,52 (bs, 1H), 11,37 (bs, 1H), 8,49-8,25 (2s, 1H), 7,48 (m, 2H), 7,17 (m, 3H), 6,98 (m, 2H), 5,23 (s, 1H), 4,70 (s, 1H), 2,78 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 1,18 (m, 3H).

Ejemplo 76. Síntesis del compuesto 330

Etapa 1. Síntesis de 2-(4-bromo-2-cianofenoxi)acetato de metilo: Se disolvieron 5-bromo-2-hidroxibenzonitrilo (400 mg, 2,01 mmoles), 2-bromoacetato de metilo (0,2 ml, 2,2 mmoles) y carbonato de cesio (716 mg, 2,2 mmoles) en 4 ml de acetonitrilo, seguido de agitación a 80°C durante 2 horas. Tras la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se filtró a presión reducida. El filtrado se concentró a presión reducida, y se purificó mediante cromatografía en columna (acetato de etilo:hexano = 1:3) para obtener 2-(4-bromo-2-cianofenoxi)acetato de metilo (451 mg, 83%).

Etapa 2. Síntesis de 2-(4-bromo-2-cianofenoxi)acetohidrazida: Se disolvieron 2-(4-bromo-2-cianofenoxi)acetato de metilo (451 mg, 1,67 mmoles) e hidrazina (0,09 ml, 1,84 mmoles) en 2 ml de EtOH, seguido de agitación a 100°C durante 12 horas. Tras la terminación de la reacción, el sólido formado se filtró para obtener 2-(4-bromo-2-cianofenoxi)acetohidrazida (398 mg, 88%).

Etapa 3. Síntesis de (E)-N'-((1H-indol-4-il)metilen)-2-(4-bromo-2-cianofenoxi)acetohidrazida: Se disolvieron 2-(4-bromo-2-cianofenoxi)acetohidrazida (100 mg, 0,37 mmoles) y 1H-indol-4-carbaldehído (53 mg, 0,39 mmoles) en 2 ml de EtOH, seguido de agitación a 90°C durante 12 horas. Tras la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se añadió con agua, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato de magnesio, y se purificó mediante cromatografía en columna (acetato de etilo:hexano = 2:1) para obtener el Compuesto 330 (21 mg, 0,05 mmoles, 14%).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,6 (bs, 1H), 11,37 (m, 1H), 8,45-8,26 (2s, 1H), 8,03 (m, 1H), 7,78 (m, 1H), 7,47 (m, 2H), 7,16 (m, 3H), 6,98 (m, 1H), 5,47 (s, 1H), 4,93 (s, 1H).

Ejemplo 77. Síntesis del compuesto 331

Etapa 1. Síntesis de 2-(2-(pirrolidin-1-il)piridin-3-iloxi)acetato de metilo: Se disolvieron 2-(pirrolidin-1-il)piridin-3-ol (Compuesto 7-9) (78 mg, 0,41 mmoles), bromoacetato de metilo (0,05 ml, 0,49 mmoles) y carbonato de cesio (159 mg, 0,49 mmoles) en 2 ml de acetonitrilo, seguido de agitación a 80°C durante 3 horas. Tras la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se filtró a presión reducida. El filtrado se concentró a presión reducida, y se purificó mediante cromatografía en columna (acetato de etilo:hexano = 1:5) para obtener 2-(2-(pirrolidin-1-il)piridin-3-iloxi)acetato de metilo (86 mg, 88%).

Etapa 2. Síntesis de 2-(2-(pirrolidin-1-il)piridin-3-iloxi)acetohidrazida: Se disolvieron 2-(2-(pirrolidin-1-il)piridin-3-iloxi)acetato de metilo (86 mg, 0,36 mmoles) e hidrazina (0,02 ml, 0,39 mmoles) en 2 ml de EtOH, seguido de agitación a 100°C durante 12 horas. Tras la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener 2-(2-(pirrolidin-1-il)piridin-3-iloxi)aceto-hidrazida (85 mg, 99%).

Etapa 3. Síntesis de (E)-N'-((1H-indol-6-il)metilen)-2-(2-(pirrolidin-1-il)piridin-3-iloxi)acetohidrazida: Se disolvieron 2-(2-(pirrolidin-1-il)piridin-3-iloxi)acetohidrazida (85 mg, 0,36 mmoles) y 1H-indol-6-carbaldehído (57 mg, 0,39 mmoles) en 2 ml de EtOH, seguido de agitación a 100°C durante 12 horas. Tras la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre sulfato de magnesio, y se purificó mediante cromatografía en columna (acetato de etilo:hexano = 1:1) para obtener el Compuesto 331 (64 mg, 48%).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,44 (m, 1H), 11,27 (m, 1H), 8,32-8,07 (2s, 1H), 7,69 (m, 2H), 7,56 (m, 1H), 7,43 (m, 2H), 7,06 (m, 1H), 6,55 (m, 1H), 6,46 (m, 1H), 5,09 (s, 1H), 4,59 (s, 1H), 3,59 (m, 4H), 1,82 (m, 4H).

15 Ejemplo 78. Síntesis del compuesto 332

Etapa 1. Síntesis de 2-(2,4-dimetil-6-(tetrahidrofuran-2-il)fenoxi)acetato de metilo: Se disolvieron 2,4-dimetil-6-(tetrahidrofuran-2-il)fenol (Compuesto 7-5) (200 mg, 1,04 mmoles), 2-bromoacetato de metilo (0,095 ml, 1,14 mmoles) y carbonato de cesio (327 mg, 1,14 mmoles) en 2 ml de acetonitrilo, seguido de agitación a 100°C durante 3 horas. Tras la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se filtró a presión reducida. El filtrado se concentró a presión reducida, y se purificó mediante cromatografía en columna (acetato de etilo:hexano = 1:3) para obtener 2-(2,4-dimetil-6-(tetrahidrofuran-2-il)fenoxi)acetato de metilo (145 mg, 0,73 mmoles, 30%).

Etapa 2. Síntesis de 2-(2,4-dimetil-6-(tetrahidrofuran-2-il)fenoxi)acetohidrazida: Se disolvieron 2-(2,4-dimetil-6-(tetrahidrofuran-2-il)fenoxi)acetato de metilo (80 mg, 0,30 mmoles) e hidrazina (0,02 ml, 0,33 mmoles) en 2 ml de EtOH, seguido de agitación a 100°C durante 6 horas. Tras la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener 2-(2,4-dimetil-6-(tetrahidro-furan-2-il)fenoxi)acetohidrazida (80 mg, 100%).

Etapa 3. Síntesis de (E)-N'-((1H-indol-6-il)metilen)-2-(2,4-dimetil-6-(tetrahidrofuran-2-il)fenoxi)acetohidrazida: Se disolvieron 2-(2,4-dimetil-6-(tetrahidrofuran-2-il)fenoxi)acetohidrazida (80 mg, 0,30 mmoles) y 1H-indol-6-carbaldehído (43 mg, 0,32 mmoles) en 2 ml de EtOH, seguido de agitación a 100°C durante 12 horas. Tras la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se añadió con agua, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato de magnesio, y se purificó mediante cromatografía en columna (acetato de etilo:hexano = 1:1) para obtener el Compuesto 332 (60 mg, 51%).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,36 (m, 1H), 11,2 (m, 1H), 8,48-8,03 (2s, 1H), 7,70 (s, 0,5H), 7,50 (m, 4H), 7,39 (m, 0,5H), 6,85 (m, 2H), 6,47 (m, 1H), 4,74-4,31 (2s, 1H), 4,31 (m, 1H), 3,38 (m, 2H), 2,22 (m, 6H), 1,58 (m, 2H), 1,45 (m, 2H).

40 Ejemplo 79. Síntesis del compuesto 333

Se disolvieron 2-(2-(furan-3-il)-4,6-dimetilfenoxi)acetohidrazida (30 mg, 0,12 mmoles) y 1H-indol-4-carbaldehído (17 mg, 0,12 mmoles) en 2 ml de EtOH, seguido de agitación a 90°C durante 6 horas. Tras la terminación de la reacción, el sólido formado se filtró para obtener el Compuesto 333 (14 mg, 31%).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,48-11,43 (m, 1H), 11,34 (s, 1H), 8,43 (d, *J* = 10,6 Hz, 1H), 8,64-8,27 (2s, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,48 (m, 2H), 7,39 (m, 1H), 7,24 (m, 2H), 7,01 (m, 1H), 6,98 (m, 1H), 4,74 (s, 1H), 4,23 (s, 1H), 2,27 (s, 3H), 2,24 (s, 3H).

45 Ejemplo 80. Síntesis del compuesto 336

Se disolvieron 2-(4-(furan-3-il)-2,6-dimetilfenoxi)acetohidrazida (30 mg, 0,11 mmoles) y 1H-indol-4-carbaldehído (17 mg, 0,15 mmoles) en 1 ml de EtOH, seguido de agitación a 90°C durante 10 horas. Tras la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y se purificó mediante cromatografía en columna (hexano:acetato de etilo = 1:1) para obtener el Compuesto 336 (18 mg, 41%).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,51 (bs, 1H), 11,35 (s, 1H), 8,35-8,27 (2s, 1H), 8,08 (m, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,46 (m, 1H), 7,32 (m, 1H), 7,24 (m, 2H), 7,05 (m, 1H), 6,90 (m, 1H), 5,04 (s, 1H), 4,77 (s, 1H), 2,31 (d, *J* = 16,0 Hz, 3H), 2,16 (s, 3H).

50 Ejemplo 81. Síntesis del compuesto 337

Se disolvieron 2-(2,6-dimetil-4-(tetrahidrofuran-3-il)fenoxi)acetohidrazida (50 mg, 0,19 mmoles) y 1H-indol-4-carbaldehído (100 mg, 0,55 mmoles) en 1 ml de EtOH, seguido de agitación a 90°C durante 3 horas. Tras la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se añadió con agua, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato de magnesio, y se purificó mediante cromatografía en columna (hexano:acetato de etilo = 1:1) para obtener el Compuesto 337 (31 mg, 50%).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,42 (bs, 1H), 11,29 (m, 1H), 8,55-8,16 (2s, 1H), 7,58 (m, 2H), 7,40 (m, 2H), 6,95 (m, 2H), 6,47 (m, 1H), 5,26 (s, 1H), 4,73 (s, 1H), 3,96 (m, 3H), 3,75 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,21 (s, 3H).

Ejemplo 82. Síntesis del compuesto 343

Etapa 1. Síntesis de 2-(2-(tiofen-3-il)piridin-3-iloxi)acetato de metilo: Se disolvieron 2-(tiofen-3-il)piridin-3-ol (Compuesto 6-12) (50 mg, 0,28 mmoles), 2-bromoacetato de metilo (0,03 ml, 0,31 mmoles) y carbonato de cesio (101 mg, 0,31 mmoles) en 1 ml de acetonitrilo, seguido de agitación a 80°C durante 3 horas. Tras la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se añadió con agua, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato de magnesio, y se purificó mediante cromatografía en columna (acetato de etilo:hexano = 1:1) para obtener 2-(2-(tiofen-3-il)piridin-3-iloxi)acetato de metilo (48 mg, 67%).

Etapa 2. Síntesis de 2-(2-(tiofen-3-il)piridin-3-iloxi)acetohidrazida: Se disolvieron 2-(2-(tiofen-3-il)piridin-3-iloxi)acetato de metilo (48 mg, 0,19 mmoles) e hidrazina (0,01 ml, 0,21 mmoles) en 2 ml de EtOH, seguido de agitación a 90°C durante 12 horas. Tras la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener 2-(2-(tiofen-3-il)piridin-3-iloxi)-acetohidrazida (48 mg, 100%).

Etapa 3. Síntesis de (E)-N'-((1H-indol-6-il)metilen)-2-(2-(tiofen-3-il)piridin-3-iloxi)acetohidrazida: Se disolvieron 2-(2-(tiofen-3-il)piridin-3-iloxi)acetohidrazida (48 mg, 0,19 mmoles) y 1H-indol-6-carbaldehído (30 mg, 0,21 mmoles) en 2 ml de EtOH, seguido de agitación a 85°C durante 12 horas. Tras la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y se purificó mediante cromatografía en columna (acetato de etilo:hexano = 1:1) para obtener el Compuesto 343 (31 mg, 42%).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,50 (m, 1H), 11,30 (m, 1H), 8,62-8,50 (m, 1H), 8,29-8,21 (m, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,98 (m, 1H), 7,67 (m, 1H), 7,57 (m, 3H), 7,45 (m, 2H), 7,29 (m, 1H), 6,47 (m, 1H), 5,37 (s, 1H), 4,86 (s, 1H).

Ejemplo 83. Síntesis del compuesto 344

Etapa 1. Síntesis de 2-(2,4-dimetil-6-(tiofen-2-il)fenoxi)acetato de metilo: Se disolvieron 2,4-dimetil-6-(tiofen-2-il)fenol (Compuesto 6-13) (100 mg, 0,49 mmoles), 2-bromoacetato de metilo (0,05 ml, 0,53 mmoles) y carbonato de cesio (190 mg, 0,53 mmoles) en 1 ml de acetonitrilo, seguido de agitación a 100°C durante 1 hora. Tras la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se filtró a presión reducida. El filtrado se concentró a presión reducida, y se purificó mediante cromatografía en columna (acetato de etilo:hexano = 1:4) para obtener 2-(2,4-dimetil-6-(tiofen-2-il)fenoxi)acetato de metilo (141 mg, 100%).

Etapa 2. Síntesis de 2-(2,4-dimetil-6-(tiofen-2-il)fenoxi)acetohidrazida: Se disolvieron 2-(2,4-dimetil-6-(tiofen-2-il)fenoxi)acetato de metilo (141 mg, 0,51 mmoles) e hidrazina (0,03 ml, 0,56 mmoles) en 2 ml de EtOH, seguido de agitación a 85°C durante 12 horas. Tras la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener 2-(2,4-dimetil-6-(tiofen-2-il)-fenoxi)acetohidrazida (128 mg, 91%).

Etapa 3. Síntesis de (E)-N'-((1H-indol-4-il)metilen)-2-(2,4-dimetil-6-(tiofen-2-il)fenoxi)acetohidrazida: Se disolvieron 2-(2,4-dimetil-6-(tiofen-2-il)fenoxi)acetohidrazida (70 mg, 0,25 mmoles) y 1H-indol-4-carbaldehído (40 mg, 0,26 mmoles) en 2 ml de EtOH, seguido de agitación a 100°C durante 12 horas. Tras la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y se purificó mediante cromatografía en columna (acetato de etilo:hexano = 1:1) para obtener el Compuesto 344 (31 mg, 31%).
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,42 (bs, 0,5H), 11,35 (m, 1,5H), 8,68 (s, 1H), 8,15 (s, 0,5H), 7,61-7,59 (m, 2H), 7,35-7,05 (m, 7H), 6,49 (m, 0,5H), 4,72 (s, 1H), 4,25 (s, 1H), 2,28 (m, 6H).

Ejemplo 84. Síntesis del compuesto 345

Se disolvieron 2-(2,4-dimetil-6-(tiofen-2-il)fenoxi)acetohidrazida (70 mg, 0,25 mmoles) y 1H-indol-6-carbaldehído (40 mg, 0,26 mmoles) en 2 ml de EtOH, seguido de agitación a 100°C durante 12 horas. Tras la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y se purificó mediante cromatografía en columna (acetato de etilo:hexano = 1:1) para obtener el Compuesto 345 (20 mg, 20%).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,35 (m, 1H), 11,20 (m, 1H), 8,49-7,97 (2s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,61-7,34 (m, 6,5H), 7,16-7,09 (m, 1H), 7,02 (m, 1H), 6,44 (m, 1H), 4,65-4,20 (2s, 1H), 2,19 (m, 6H).

Ejemplo 85. Síntesis del compuesto 346

Etapa 1. Síntesis de 2-(2-(furan-2-il)-4-metoxifenoxi)acetato de metilo: Se disolvieron 2-(furan-2-il)-4-metoxifenol (Compuesto 6-14) (205 mg, 1,09 mmoles), 2-bromoacetato de metilo (0,1 ml, 1,08 mmoles) y carbonato de cesio (1,05 g, 3,24 mmoles) en 4 ml de acetonitrilo, seguido de agitación a 90°C durante 9 horas. Tras la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se filtró a presión reducida. El filtrado se concentró a presión reducida, y se purificó mediante cromatografía en columna (hexano:acetato de etilo = 9:1) para obtener 2-(2-(furan-2-il)-4-metoxifenoxi)acetato de metilo (194 mg, 68%).

Etapa 2. Síntesis de 2-(2-(furan-2-il)-4-metoxifenoxi)acetohidrazida: Se disolvieron 2-(2-(furan-2-il)-4-metoxifenoxi)acetato de metilo (189 mg, 0,72 mmoles) e hidrazina (0,035 ml, 0,72 mmoles) en 2 ml de EtOH, seguido de agitación a 90°C durante 3 horas. Tras la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se añadió con éter dietílico 10 ml, y se agitó durante 10 minutos. El sólido formado se filtró para obtener 2-(2-(furan-2-il)-4-metoxifenoxi)acetohidrazida (146 mg, 80%).

Etapa 3. Síntesis de (E)-N'-((1H-indol-4-il)metilen)-2-(2-(furan-2-il)-4-metoxifenoxi)acetohidrazida: Se disolvieron 2-(2-(furan-2-il)-4-metoxifenoxi)acetohidrazida (50 mg, 0,19 mmoles) y 1H-indol-4-carbaldehído (28 mg, 0,19 mmoles) en 1 ml de EtOH, seguido de agitación a 90°C durante 4 horas. Tras la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y se purificó mediante cromatografía en columna (hexano:acetato de etilo = 1:1) para obtener el Compuesto 346 (21 mg, 28%).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,57-11,54 (m, 1H), 11,34-11,28 (m, 1H), 8,27- 7,75 (2s, 1H), 7,74 (m, 1H), 7,30 (m, 3H), 7,17 (m, 5H), 6,98 (m, 1H), 6,61 (m, 1H), 5,26 (s, 1H), 4,73 (s, 1H), 3,76 (s, 3H).

Ejemplo 86. Síntesis del compuesto 347

Se disolvieron 2-(2-(furan-2-il)-4-metoxifenoxi)acetohidrazida (50 mg, 0,19 mmoles) y 1H-indol-6-carbaldehído (28 mg, 0,19 mmoles) en 1 ml de EtOH, seguido de agitación a 90°C durante 4 horas. Tras la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y se purificó mediante cromatografía en columna (hexano:acetato de etilo = 1:1) para obtener el Compuesto 347 (39 mg, 53%).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,50-11,47 (m, 1H), 11,32-11,28 (m, 1H), 8,30- 8,09 (2s, 1H), 7,75 (m, 2H), 7,65 (m, 1H), 7,31 (m, 4H), 7,06 (m, 1H), 6,87 (m, 1H), 6,60 (s, 1H), 6,46 (s, 1H), 5,20 (s, 1H), 4,70 (s, 1H), 3,76 (s, 3H).

Ejemplo 87. Síntesis del compuesto 356

Etapa 1. Síntesis de 2-(3-(furan-2-il)fenoxi)acetato de metilo: Se disolvieron 3-(furan-2-il)fenol (Compuesto 6-15) (183 mg, 1,14 mmoles), 2-bromoacetato de metilo (0,11 ml, 1,14 mmoles) y carbonato de cesio (556 mg, 1,71 mmoles) en 2 ml de acetonitrilo, seguido de agitación a 90°C durante 4 horas. Tras la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se filtró a presión reducida. El filtrado se concentró a presión reducida, y se purificó mediante cromatografía en columna (hexano:acetato de etilo = 9:1) para obtener 2-(3-(furan-2-il)fenoxi)acetato de metilo (228 mg, 86%).

Etapa 2. Síntesis de 2-(3-(furan-2-il)fenoxi)acetohidrazida: Se disolvieron 2-(3-(furan-2-il)fenoxi)acetato de metilo (220 mg, 0,95 mmoles) e hidrazina (0,05 ml, 0,95 mmoles) en 2 ml de EtOH, seguido de agitación a 90°C durante 2 horas. Tras la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se añadió con éter dietílico 10 ml, y se agitó durante 10 minutos. El sólido formado se filtró para obtener 2-(3-(furan-2-il)fenoxi)acetohidrazida (185 mg, 84%).

Etapa 3. Síntesis de (E)-N'-((1H-indol-4-il)metilen)-2-(3-(furan-2-il)fenoxi)acetohidrazida: Se disolvieron 2-(3-(furan-2-il)fenoxi)acetohidrazida (50 mg, 0,21 mmoles) y 1H-indol-4-carbaldehído (32 mg, 0,21 mmoles) en 1 ml de EtOH, seguido de agitación a 90°C durante 17 horas. Tras la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y se purificó mediante cromatografía en columna (hexano:acetato de etilo = 1:1) para obtener el Compuesto 356 (47 mg, 61%).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,54-11,49 (m, 1H), 11,41-11,38 (m, 1H), 8,58- 8,27 (2s, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,49 (m, 2H), 7,46 (m, 3H), 7,30 (m, 3H), 7,23 (m, 1H), 6,98 (m, 1H), 6,94 (m, 1H), 6,57 (m, 1H), 5,26 (s, 1H), 4,74 (s, 1H).

Ejemplo 88. Síntesis del compuesto 358

Etapa 1. Síntesis de 2-(3-(piridin-3-il)fenoxi)acetato de metilo: Se disolvieron 3-(piridin-3-il)fenol (Compuesto 6-16) (379 mg, 2,22 mmoles), 2-bromoacetato de metilo (0,2 ml, 2,22 mmoles) y carbonato de cesio (1086 mg, 3,33 mmoles) en 5 ml de acetonitrilo, seguido de agitación a 100°C durante 4 horas. Tras la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se filtró a presión reducida. El filtrado se concentró a presión reducida, y se purificó mediante cromatografía en columna (hexano:acetato de etilo = 7:3) para obtener 2-(3-(piridin-3-il)fenoxi)acetato de metilo (420 mg, 78%).

Etapa 2. Síntesis de 2-(3-(piridin-3-il)fenoxi)acetohidrazida: Se disolvieron 2-(3-(piridin-3-il)fenoxi)acetato de metilo (410 mg, 1,69 mmoles) e hidrazina (0,08 ml, 1,69 mmoles) en 4 ml de EtOH, seguido de agitación a

90°C durante 2 horas. Tras la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se añadió con éter dietílico 10 ml, y se agitó durante 10 minutos. El sólido formado se filtró para obtener 2-(3-(piridin-3-il)fenoxi)acetohidrazida (365 mg, 89%).

5 Etapa 3. Síntesis de (E)-N'-((1H-indol-4-il)metilen)-2-(3-(piridin-3-il)fenoxi)acetohidrazida: Se disolvieron 2-(3-(piridin-3-il)fenoxi)acetohidrazida (50 mg, 0,20 mmoles) y 1H-indol-4-carbaldehído (30 mg, 0,20 mmoles) en 1 ml de EtOH, seguido de agitación a 90°C durante 17 horas. Tras la terminación de la reacción, el sólido formado se filtró para obtener el Compuesto 358 (39 mg, 53%).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,53 (bs, 1H), 11,39-11,34 (m, 1H), 8,90 (m, 1H), 8,58 (m, 1H), 8,57-8,26 (2s, 1H), 8,05 (m, 1H), 7,39 (m, 6H), 7,13 (m, 3H), 6,99 (m, 1H), 5,32 (s, 1H), 4,80 (s, 1H).

10 Ejemplo 89. Síntesis del compuesto 359

Se disolvieron 2-(3-(piridin-3-il)fenoxi)acetohidrazida (50 mg, 0,21 mmoles) y 1H-indol-6-carbaldehído (32 mg, 0,21 mmoles) en 1 ml de EtOH, seguido de agitación a 90°C durante 17 horas. Tras la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y se purificó mediante cromatografía en columna (hexano:acetato de etilo = 1:1) para obtener el Compuesto 359 (28 mg, 38%).

15 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,45-11,42 (m, 1H), 11,33-11,28 (m, 1H), 8,91 (m, 1H), 8,88 (m, 1H), 8,56-8,23 (s, 1H), 8,09 (m, 1H), 7,66 (m, 1H), 7,56 (m, 1H), 7,39 (m, 6H), 7,05 (m, 1H), 6,46 (m, 1H), 5,26 (s, 1H), 4,76 (s, 1H).

Ejemplo 90. Síntesis del compuesto 378

20 Etapa 1. Síntesis de 2-(4-fluoro-2-metil-6-(tetrahydrofuran-3-il)fenoxi)acetato de metilo: Se disolvieron 4-fluoro-2-metil-6-(tetrahydrofuran-3-il)fenol (Compuesto 7-4) (368 mg, 1,87 mmoles) y bromoacetato de metilo (0,21 ml, 2,25 mmoles) en acetonitrilo. Se le añadió carbonato de cesio (915 mg, 2,81 mmoles), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 día. Tras la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se añadió con una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice; hexano/acetato de etilo, 9/1) para obtener 2-(4-fluoro-2-metil-6-(tetrahydrofuran-3-il)fenoxi)acetato de metilo (415 mg, 83%).

30 Etapa 2. Síntesis de 2-(4-fluoro-2-metil-6-(tetrahydrofuran-3-il)fenoxi)acetohidrazida: Se disolvieron 2-(4-fluoro-2-metil-6-(tetrahydrofuran-3-il)fenoxi)acetato de metilo (415 mg, 1,55 mmoles) y monohidrato de hidrazina (91,0 µl, 3,93 mmoles) en etanol, seguido de agitación durante 1 día a reflujo. Tras la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice; diclorometano/metanol, 9/1) para obtener 2-(4-fluoro-2-metil-6-(tetrahydrofuran-3-il)fenoxi)acetohidrazida (316 mg, 76%) como un aceite incoloro.

35 Etapa 3. Síntesis de (E)-N'-((1H-indol-6-il)metilen)-2-(4-fluoro-2-metil-6-(tetrahydrofuran-3-il)fenoxi)acetohidrazida: Se disolvieron 2-(4-fluoro-2-metil-6-(tetrahydrofuran-3-il)fenoxi)acetohidrazida (230 mg, 0,86 mmoles) e indol-6-carboxaldehído (137 mg, 0,94 mmoles) en etanol, seguido de agitación toda la noche a reflujo. Tras la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice; acetato de etilo:hexano, 3/7) para obtener el Compuesto 378 (145 mg, 45%) como un sólido blanco.

40 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,48-11,44 (m, 1H), 11,35-11,23 (m, 1H), 8,48, 8,05 (2s, 1H), 7,72 (s, 0,5H), 7,59-7,27 (m, 3,5H), 6,96-6,88 (m, 2H), 6,47-6,43 (m, 1H), 4,77 (s, 1H), 4,34 (s, 3H), 4,02-3,92 (m, 2H), 3,77-3,73 (m, 2H), 3,53-3,43 (m, 2H), 2,26-2,20 (m, 7H), 1,89-2,20 (m, 1H).

Ejemplo 91. Síntesis del compuesto 379

45 Se disolvieron 2-(4-fluoro-2-metil-6-(tetrahydrofuran-3-il)fenoxi)acetohidrazida (80,5 mg, 0,30 mmoles) e indol-4-carboxaldehído (52,3 mg, 0,36 mmoles) en etanol, seguido de agitación durante 1 día a reflujo. Tras la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice; acetato de etilo:hexano, 3/7) para obtener el Compuesto 379 (42 mg, 36%) como un sólido blanco.

50 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,48-11,44 (m, 1H), 11,35-11,23 (m, 1H), 8,48, 8,05 (2s, 1H), 7,72 (s, 0,5H), 7,59-7,27 (m, 3,5H), 6,96-6,88 (m, 2H), 6,47-6,41 (m, 1H), 4,75 (s, 1H), 4,31 (s, 3H), 4,02-3,92 (m, 2H), 3,75-3,71 (m, 2H), 3,53-3,43 (m, 2H), 2,26-2,21 (m, 7H), 1,88-2,22 (m, 1H).

Ejemplo 92. Síntesis del compuesto 457

Etapa 1. Síntesis de 2-(2,4-dimetil-6-(tetrahydro-2H-piran-4-il)fenoxi)acetato de metilo: Se disolvieron 2,4-dimetil-6-(tetrahydro-2H-piran-4-il)fenol (Compuesto 7-7) (156 mg, 0,76 mmoles) y bromoacetato de metilo

(0,089 ml, 0,91 mmoles) en acetonitrilo. Se le añadió carbonato de cesio (370 mg, 1,14 mmoles), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 día. Tras la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se añadió con una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice; hexano/acetato de etilo, 9/1) para obtener 2-(2,4-dimetil-6-(tetrahydro-2H-piran-4-il)fenoxi)acetato de metilo (168 mg, 80%).

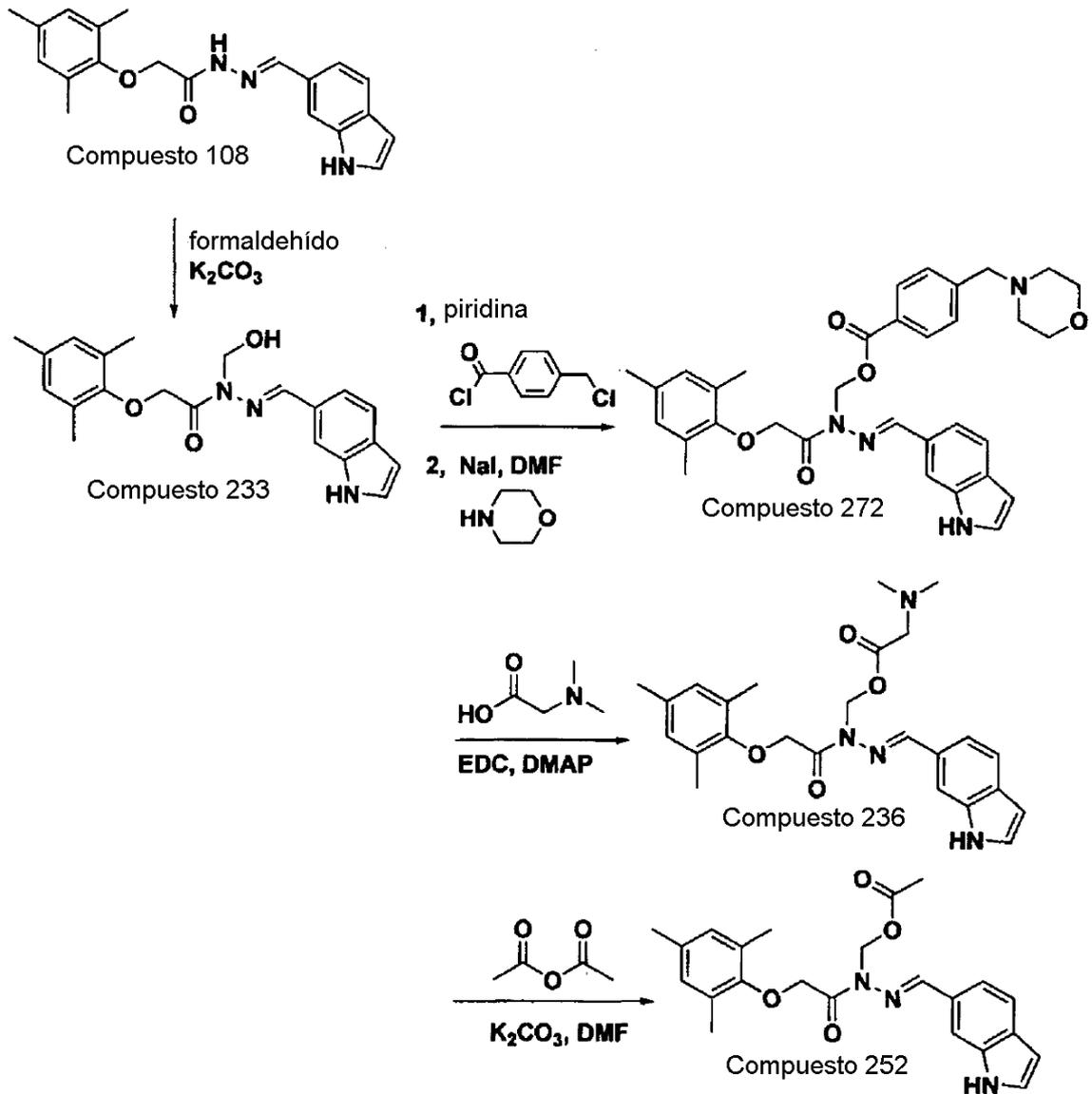
Etapa 2. Síntesis de 2-(2,4-dimetil-6-(tetrahydro-2H-piran-4-il)fenoxi)acetohidrazida: Se disolvieron 2-(2,4-dimetil-6-(tetrahydro-2H-piran-4-il)fenoxi)acetato de metilo (168 mg, 0,60 mmoles) y monohidrato de hidrazina (36,0 μ l, 0,72 mmoles) en metanol, seguido de agitación durante 1 día a reflujo. Tras la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Se añadió hexano al concentrado. El precipitado blanco resultante se filtró, y se secó para obtener 2-(2,4-dimetil-6-(tetrahydro-2H-piran-4-il)fenoxi)acetohidrazida (114 mg, 68%) como un sólido blanco.

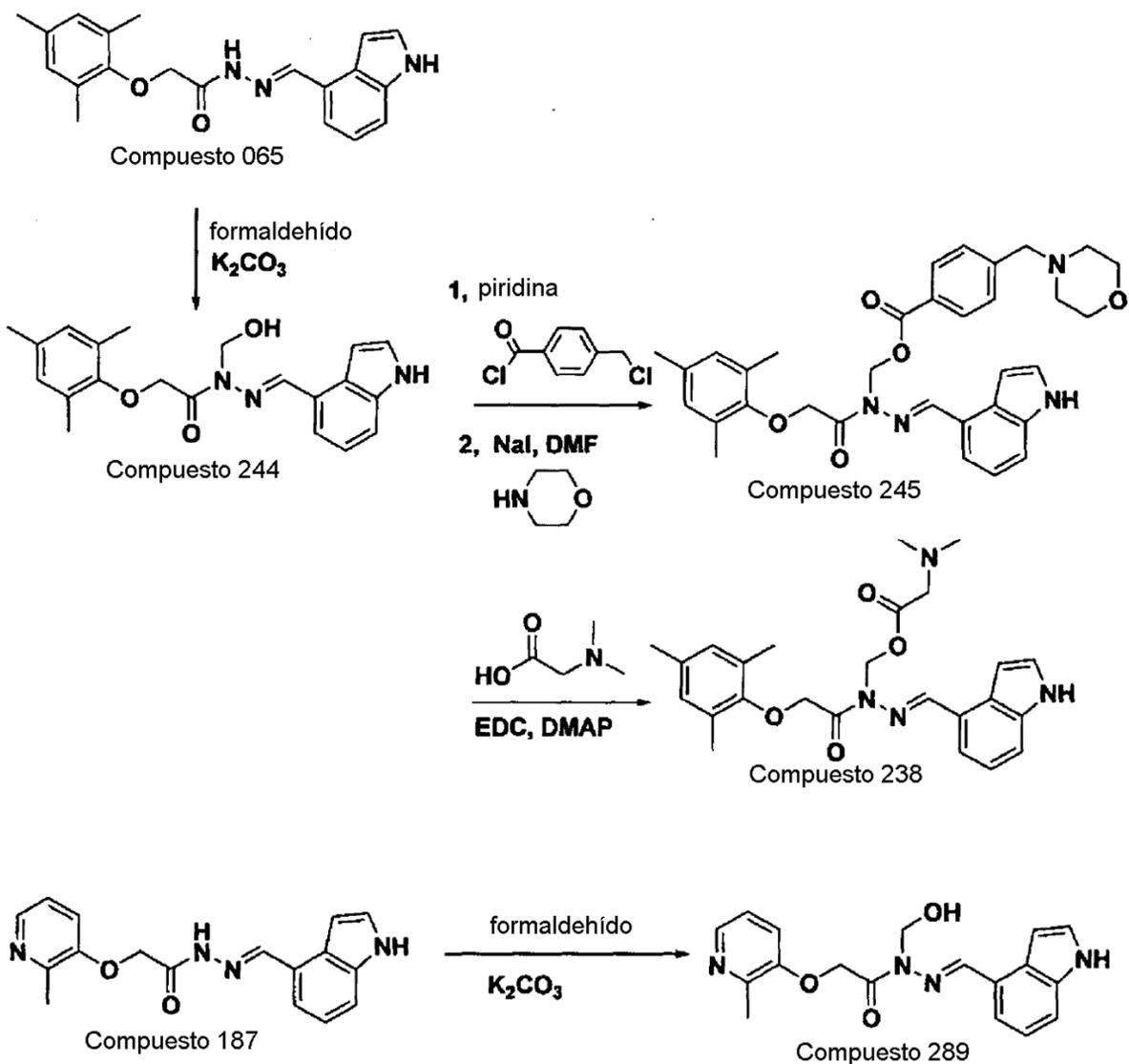
Etapa 3. Síntesis de (E)-N'-((1H-indol-6-il)metilen)-2-(2,4-dimetil-6-(tetrahydro-2H-piran-4-il)fenoxi)acetohidrazida: Se disolvieron 2-(2,4-dimetil-6-(tetrahydro-2H-piran-4-il)fenoxi)acetohidrazida (114 mg, 0,41 mmoles) e indol-6-carboxaldehído (65,3 mg, 0,45 mmoles) en etanol, seguido de agitación toda la noche a reflujo. Tras la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice; acetato de etilo:hexano = 7:3) para obtener el Compuesto 457 (78 mg, 47%) como un sólido marrón.

RMN 1 H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11,44-11,40 (m, 1H), 11,32-11,23 (m, 1H), 8,49 (s, 0,5H), 8,04 (2s, 0,45H), 7,72 (s, 0,53H), 7,60-7,26 (m, 3,5H), 6,93-6,88 (m, 2H), 6,48-6,43 (m, 1H), 4,77 (s, 0,9H), 4,33 (s, 1,1H), 3,91 (bs, 2H), 3,22-3,18 (m, 2H), 2,25-2,23(m, 6H), 1,67-1,61 (m, 4H).

El siguiente esquema 2 muestra los métodos de preparación de los compuestos 233, 272, 236, 252, 244, 245, 238 y 289 usando los compuestos 108, 065 y 187 sintetizados según el esquema 1.

[Esquema 2]



**Ejemplo 93. Síntesis del compuesto 233**

- 5 El Compuesto 108 (510 mg, 1,52 mmoles), formaldehído al 35% (0,6 ml, 15,2 mmoles) y carbonato de potasio (210 mg, 1,52 mmoles) se disolvieron en 1 ml de dimetilformamida, seguido de agitación a 40°C durante 48 horas. Tras la terminación de la reacción, se le añadió agua, y después la forma sólida blanca se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida, y se purificó mediante cromatografía en columna para obtener el Compuesto 233 (110 mg, 20%).
 RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11,43-11,40 (m, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,07-7,37 (m, 5H), 6,83 (d, J = 4,44 Hz, 2H), 6,45 (m, 1H), 6,45 (m, 2H), 5,52 (d, J = 15,5 Hz, 2H), 4,89 (s, 1H), 4,03 (s, 1H), 2,22 (m, 9H).

Ejemplo 94. Síntesis del compuesto 244

- 10 El Compuesto 065 (510 mg, 1,52 mmoles), formaldehído al 35% (0,6 ml, 15,2 mmoles) y carbonato de potasio (210 mg, 1,52 mmoles) se disolvieron en 1 ml de dimetilformamida, seguido del aumento de la temperatura hasta 40°C y de agitación durante 2 días. Tras la terminación de la reacción, se le añadió agua, y después la forma sólida blanca se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida, y se purificó mediante cromatografía en columna (acetato de etilo:hexano = 1:1) para producir el Compuesto 244 (110 mg, 20%).
- 15 RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11,4 (m, 1H), 8,69-8,24 (2s, 1H), 7,67 (m, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,22 (m, 3H), 6,83 (m, 2H), 6,45 (m, 1H), 5,54 (m, 2H), 4,83 (s, 1H), 4,36 (s, 1H), 2,31 (m, 9H).

Ejemplo 95. Síntesis del compuesto 289

El Compuesto 187 (110 mg, 0,36 mmoles) se disolvió en dimetilformamida 1,5 ml. Se le añadieron formaldehído (0,09 ml, 1,08 mmoles) y carbonato de potasio (41 mg, 0,36 mmoles), seguido de agitación a 45°C durante 16 horas. Tras la terminación de la reacción, el sólido formado se filtró para obtener el Compuesto 289 (50 mg, 41%).

5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11,56 (m, 1H), 8,51-8,27 (m, 1H), 8,02 (m, 1H), 7,66 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,51 (m, 1H), 7,31-6,97 (m, 4H), 5,75 (m, 2H), 5,42-4,76 (m, 2H), 2,43 (m, 3H).

Ejemplo 96. Síntesis del compuesto 272

10 El Compuesto 233 (200 mg, 0,55 mmoles) y cloruro de 3-(clorometil)bencilo (113 mg, 0,60 mmoles) se disolvieron en 2 ml de piridina, seguido de agitación durante 3 horas a temperatura ambiente. Tras la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se añadió con agua, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró a presión reducida. El concentrado se disolvió en dimetilformamida, y después se le añadieron morfolina (0,04 ml, 0,44 mmoles) y yoduro de sodio (cat.), seguido de agitación durante 4 horas a temperatura ambiente. Tras la terminación de la reacción, se le añadió agua, formándose de esa manera un sólido blanco, que se filtró para obtener el Compuesto 272 (20 mg, 0,03 mmoles, 32%).

15 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11,49 (m, 1H), 8,55 (s, 0,5H), 7,88 (s, 0,5H), 7,81 (m, 3H), 7,69-7,63 (m, 1,5H), 7,57-7,51 (m, 1,5H), 7,41 (m, 3H), 6,83 (d, J = 12,0 Hz, 2H), 6,59 (m, 1H), 6,50 (d, J = 1,80 Hz, 2H), 4,77 (s, 1H), 4,34 (s, 1H), 3,52 (m, 6H), 2,30 (m, 4H), 2,20 (m, 9H)

Ejemplo 97. Síntesis del compuesto 245

20 El Compuesto 244 (33 mg, 0,09 mmoles) y cloruro de 3-(clorometil)bencilo (17 mg, 0,12 mmoles) se disolvieron en 0,2 ml de piridina, seguido de agitación durante 3 horas a temperatura ambiente. Tras la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se añadió con agua, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró a presión reducida. El concentrado se disolvió en dimetilformamida, y después se le añadieron morfolina (0,02 ml, 0,24 mmoles) y yoduro de sodio (cat.), seguido de agitación durante 4 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se añadió con agua, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato de magnesio, y se purificó mediante cromatografía en columna (acetato de etilo:hexano = 1:1 ~ 2:1) para obtener el Compuesto 245 (18 mg, 58%).

25 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11,52-46 (m, 1H), 8,71-8,24 (2s, 1H), 7,89-7,76 (m, 3H), 7,70-7,65 (m, 1H), 7,44-7,23 (m, 5H), 6,84 (m, 2H), 6,50 (d, J = 14,7 Hz, 2H), 4,83 (s, 1H), 4,36 (s, 1H), 3,53-3,49 (m, 6H), 2,31 (m, 4H), 2,22 (m, 9H).

Ejemplo 98. Síntesis del compuesto 238

30 El Compuesto 244 (20 mg, 0,05 mmoles), N,N-dimetilglicina (6 mg, 0,05 mmoles), EDC (24 mg, 0,13 mmoles) y 4-dimetilaminopiridina (3 mg, 0,03 mmoles) se disolvieron en cloruro de metileno:dimetilformamida = 1 ml:1 ml, seguido de agitación durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se añadió con agua, y se extrajo con cloruro de metileno. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato de magnesio, y se recristalizó con hexano para obtener el Compuesto 238 (10 mg, 44%).

35 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11,4 (m, 1H), 8,70 (s, 0,5H), 8,23 (s, 0,5H), 7,74-7,56 (m, 2H), 7,34-7,21 (m, 3H), 6,84 (d, J = 5,92 Hz, 2H), 6,27 (d, J = 15,2 Hz, 2H), 4,83 (s, 1H), 4,36 (s, 1H), 2,19 (m, 15H).

Ejemplo 99. Síntesis del compuesto 236

40 El Compuesto 233 (20 mg, 0,06 mmoles), N,N-dimetilglicina (16 mg, 0,15 mmoles), EDC (28 mg, 0,15 mmoles) y 4-dimetilaminopiridina (4 mg, 0,03 mmoles) se disolvieron en 1 ml de dimetilacetamida, seguido de agitación durante 1,5 horas a 40°C. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0°C, y después se agitó durante 30 minutos, añadiendo lentamente 1,5 ml de agua. Tras agitar adicionalmente durante 1 hora, la mezcla de reacción se añadió con agua, y se extrajo con cloruro de metileno. La capa orgánica obtenida se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (acetato de etilo: cloruro de metileno = 1:4) para obtener el Compuesto 236 (10 mg, 37%).

45 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11,52 (m, 1H), 8,54, 8,06 (s, 1H), 7,89 (s, 0,5H), 7,59-7,56 (m, 3H), 6,85 (d, J = 7,48 Hz, 2H), 6,5 (m, 1H), 6,45 (d, J = 18,0 Hz, 1H), 4,76 (s, 1H), 4,34 (s, 1H), 3,15 (d, J = 18,9 Hz, 2H), 2,19 (m, 15H).

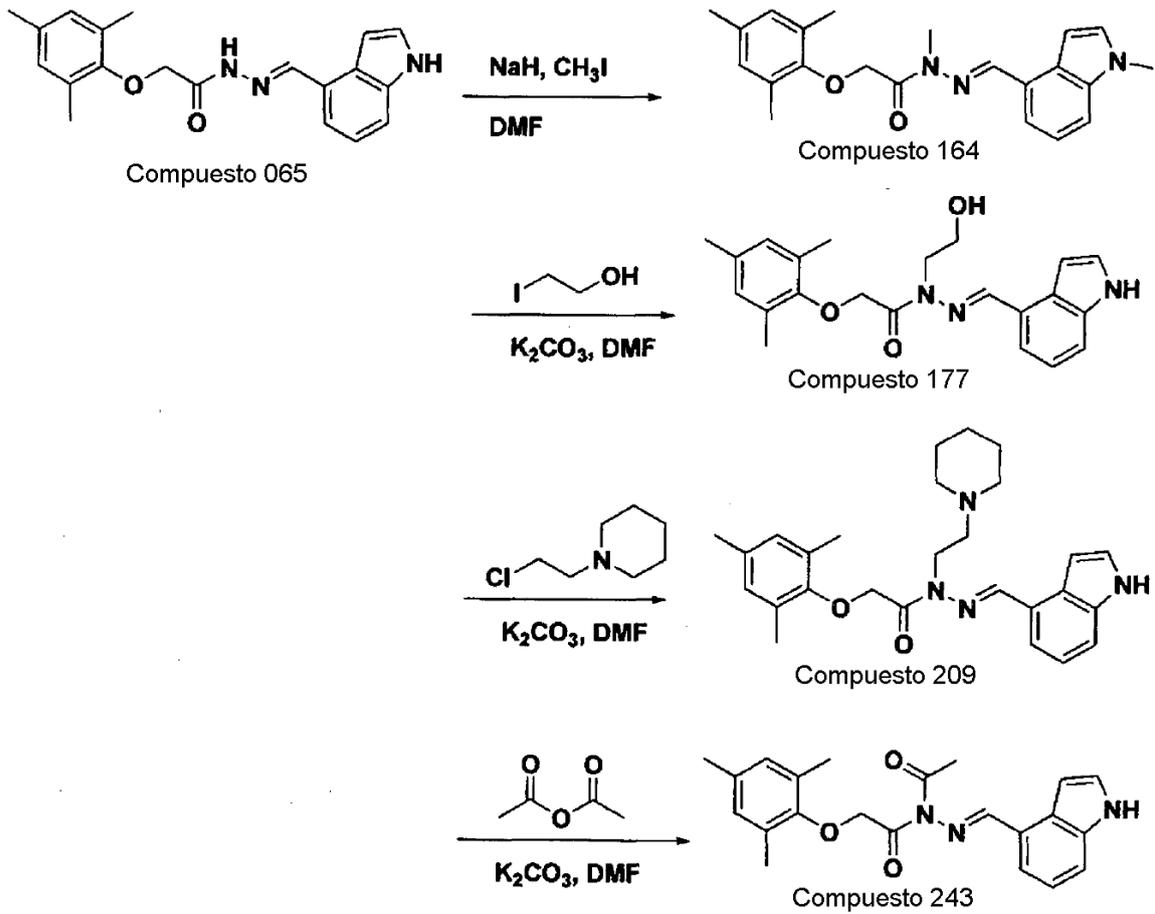
Ejemplo 100. Síntesis del compuesto 252

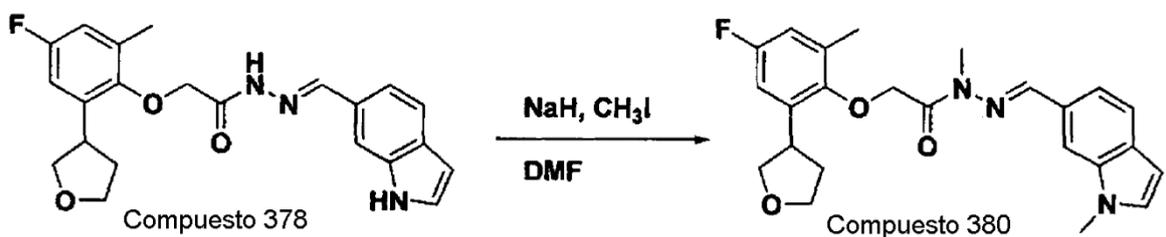
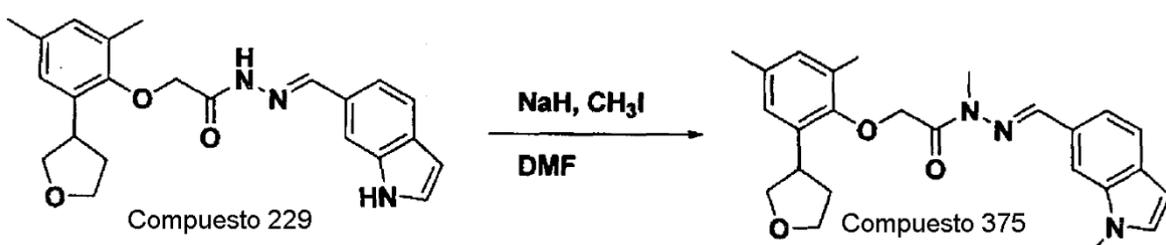
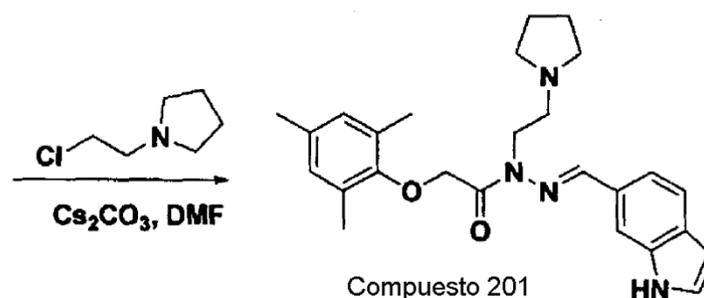
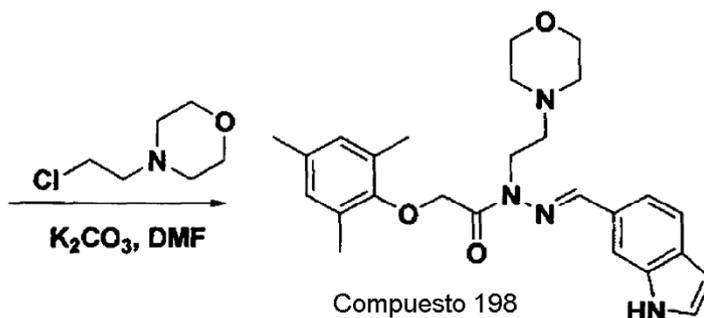
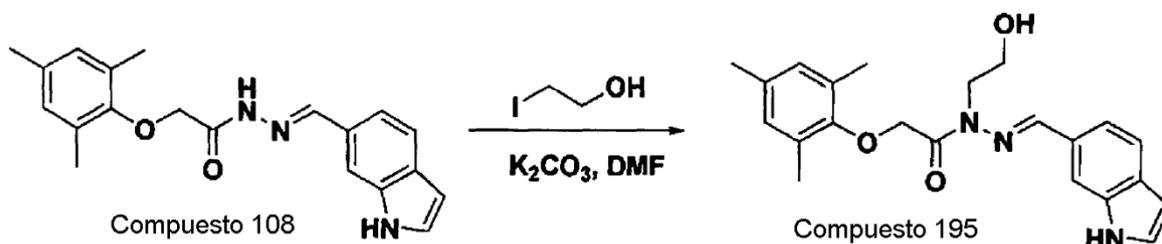
50 El Compuesto 233 (30 mg, 0,08 mmoles), ácido acético anhidro (8 mg, 0,08 mmoles) y trietilamina (8 mg, 0,08 mmoles) se disolvieron en 1 ml de dimetilformamida, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 12 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción, formándose de esa manera un sólido blanco, que se filtró y después se recristalizó con hexano para obtener el Compuesto 252 (20 mg, 0,04 mmoles, 60%).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11,47 (m, 1H), 8,69-8,24 (2s, 1H), 7,67-7,62 (m, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,31-7,09 (m, 2,5H), 6,84 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 6,77 (d, J = 3,2 Hz, 0,5H), 6,45 (m, 1H), 5,54 (m, 2H), 4,84 (s, 1H), 4,36 (s, 1H), 2,24 (m, 9H).

El siguiente esquema 3 muestra los métodos de preparación de los compuestos 164, 177, 243, 195, 198, 201, 375 y 380 usando los compuestos 065, 108, 229 y 378 sintetizados según el esquema 1.

[Esquema 3]





Ejemplo 101. Síntesis del compuesto 164

El Compuesto 065 (265 mg, 0,79 mmoles), 2-yodometano (336 mg, 2,37 mmoles) e hidruro de sodio (38 mg, 1,58 mmoles) se disolvieron en dimetilformamida (2 ml), seguido de agitación a 90°C durante 12 horas. La mezcla de reacción se añadió con agua, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna para obtener el Compuesto 164 (152 mg, 0,42 mmoles, 53%).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆: δ 8,18 (s, 0,5H), 7,48 (s, 0,5H), 7,36 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,32 (m, 1H), 7,18 (m, 0,5H), 6,81 (s, 2H), 6,77 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 4,96 (s, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,38 (s, 3H), 2,18 (s, 9H).

Ejemplo 102. Síntesis del compuesto 375

5 El Compuesto 229 (50 mg, 0,13 mmoles) se disolvió en dimetilformamida. Se le añadieron hidruro de sodio (16,7 mg, 0,38 mmoles) y yoduro de metilo (54,5 mg, 0,38 mmoles). Tras reaccionar a temperatura ambiente durante 2 horas, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice; cloruro de metileno/metanol, 10/1) para obtener el Compuesto 375 (8,5 mg, 16%) como un sólido marrón. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11,48-11,44 (m, 1H), 11,35-11,23 (m, 1H), 8,48, 8,05 (2s, 1H), 7,72 (s, 0,5H), 7,59-7,27 (m, 3,5H), 6,96-6,88 (m, 2H), 6,47-6,43 (m, 1H), 4,77 (s, 1H), 4,34 (s, 3H), 4,02-3,92 (m, 2H), 10 3,77-3,73 (m, 2H), 3,56 (s, 3H), 3,53-3,43 (m, 2H), 2,26-2,20 (m, 7H), 1,89-2,20 (m, 1H).

Ejemplo 103. Síntesis del compuesto 380

15 El Compuesto 378 (115 mg, 0,28 mmoles) se disolvió en dimetilformamida. Se le añadieron hidruro de sodio (36,9 mg, 0,85 mmoles) y yoduro de metilo (0,53 ml, 0,85 mmoles). Tras reaccionar a temperatura ambiente durante 1 día, la mezcla de reacción se añadió con agua, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice; hexano/acetato de etilo, 3/7) para obtener el Compuesto 380 (26 mg, 22%) como un sólido blanco.

20 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,88 (s, 1H), 7,59 (d, 1 H, J = 8,3 Hz), 7,47 (s, 1H), 7,43 (dd, 1 H, J = 8,3, 1,3 Hz), 7,13 (d, 1 H, J = 3,0 Hz), 6,88 (dd, 1 H, J = 9,5, 31 Hz), 6,79 (dd, 1 H, J = 8,7, 3,0 Hz), 6,49 (d, 1 H, J = 3,0 Hz), 5,03, 5,01 (ABq, 2 H, J = 10,3, 15,8 Hz), 4,14-4,04 (m, 2H), 3,94-3,84 (m, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,74-3,71 (m, 1H), 3,49 (s, 3H), 2,44-2,38 (m, 1H), 2,36 (s, 3H), 1,98-1,89 (m, 1H).

Ejemplo 104. Síntesis del compuesto 177

25 El Compuesto 065 (265 mg, 0,79 mmoles), 2-yodoetanol (0,12 ml, 1,58 mmoles) y carbonato de potasio (436 mg, 3,16 mmoles) se disolvieron en dimetilformamida (2 ml), seguido de agitación a 50°C durante 12 horas. Tras la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se añadió con agua, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, y se purificó mediante cromatografía en columna para obtener el Compuesto 177 (121 mg, 0,32 mmoles, 41%).

30 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆: δ 11,33 (bs, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,44 (d, J = 7,92 Hz, 1H), 7,39 (t, J = 2,88 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 7,08 Hz, 1H), 7,12 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 6,82 (s, 2H), 6,79 (m, 1H), 4,99 (m, 2H), 4,96 (s, 2H), 4,14 (t, J = 5,76 Hz, 2H), 3,3 (m, 2H), 2,20 (s, 6H), 2,16 (s, 3H).

Ejemplo 105. Síntesis del compuesto 195

35 El Compuesto 108 (265 mg, 0,79 mmoles), 2-yodoetanol (0,12 ml, 1,58 mmoles) y carbonato de potasio (436 mg, 3,16 mmoles) se disolvieron en dimetilformamida (2 ml), seguido de agitación a 50°C durante 12 horas. Tras la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se añadió con agua, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, y se purificó mediante cromatografía en columna para obtener el Compuesto 195 (50 mg, 17%).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆: δ 11,27 (bs, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,50 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,39 (t, J = 2,96 Hz, 1H), 7,30 (m, 1H), 6,83 (s, 2H), 6,41 (m, 1H), 4,9 (m, 1H), 4,88 (s, 2H), 4,08 (t, J = 6,28 Hz, 2H), 3,58 (m, 2H), 2,18 (d, J = 4,28 Hz, 9H).

Ejemplo 106. Síntesis del compuesto 198

40 El Compuesto 108 (100 mg, 0,29 mmoles), 4-(2-cloroetil)morfolina (0,11 g, 0,58 mmoles) y carbonato de potasio (164 mg, 1,2 mmoles) se disolvieron en dimetilformamida (2 ml), seguido de agitación a 90°C durante 12 horas. Tras la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se añadió con agua, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato de magnesio, y se purificó mediante cromatografía en columna para obtener el Compuesto 198.

45 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆: δ 11,26 (bs, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,52 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,39 (t, J = 2,96 Hz, 1H), 7,30 (m, 1H), 6,82 (s, 2H), 6,41 (m, 1H), 4,87 (s, 2H), 4,16 (m, 2H), 3,46 (m, 4H), 2,22 (d, J = 4,28 Hz, 9H).

Ejemplo 107. Síntesis del compuesto 201

50 El Compuesto 108 (40 mg, 0,12 mmoles), 1-(2-cloroetil)pirrolidina (40 mg, 0,24 mmoles) y carbonato de cesio (116 mg, 0,36 mmoles) se disolvieron en dimetilformamida, seguido de agitación a 100°C durante 12 horas. Tras la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se añadió con agua, y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato de magnesio, y se purificó mediante cromatografía en columna para obtener el Compuesto 201 (17 mg, 33%).

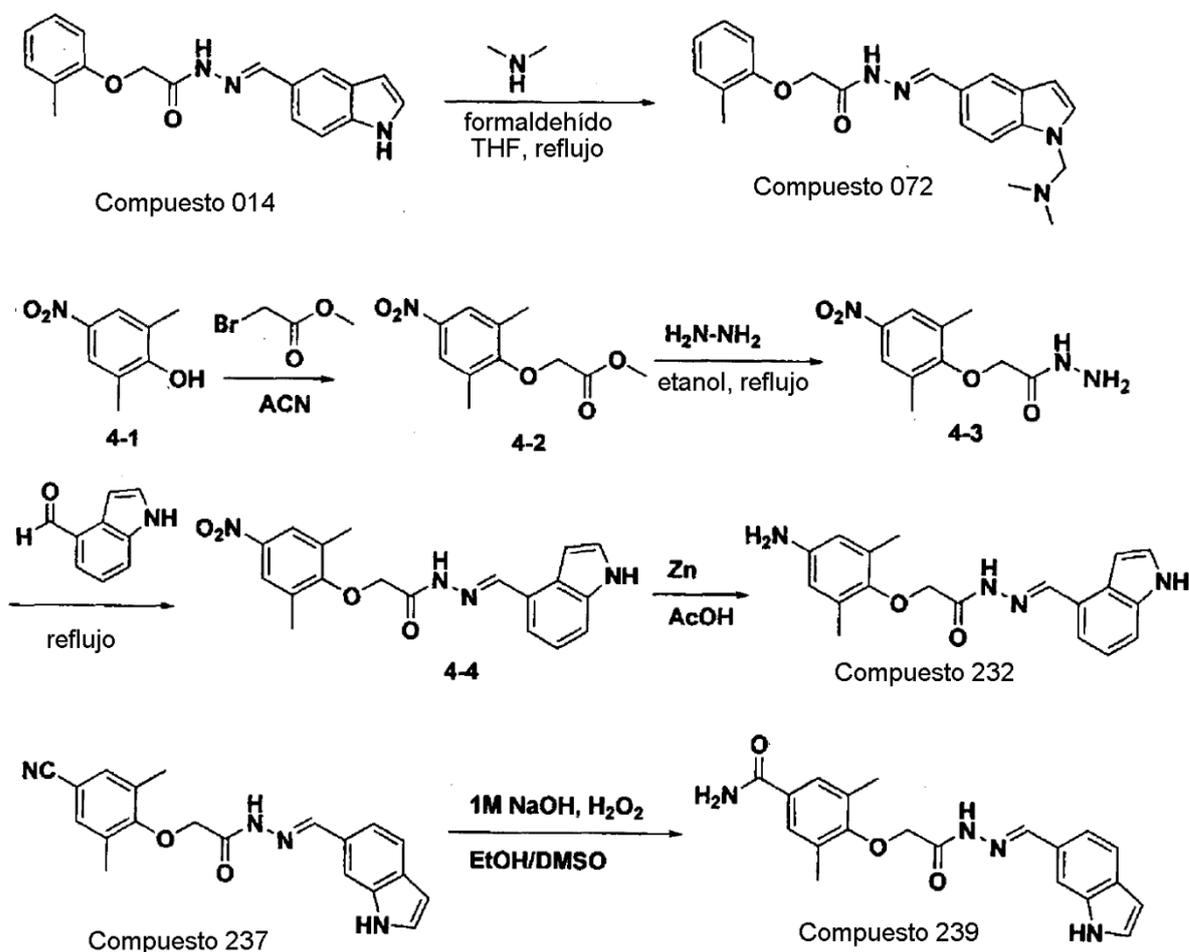
RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11,26 (bs, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,52 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,39 (t, $J = 2,96$ Hz, 1H), 7,31 (m, 1H), 6,82 (s, 2H), 6,4 (m, 1H), 4,87 (s, 2H), 4,15 (s, 2H), 2,53 (m, 6 H), 2,18 (d, $J = 3,2$ Hz, 9H), 1,68 (m, 4 H).

Ejemplo 108. Síntesis del compuesto 243

- 5 El Compuesto 065 (30 mg, 0,08 mmoles), ácido acético anhidro (9 mg, 0,08 mmoles) y carbonato de potasio (12 mg, 0,08 mmoles) se disolvieron en 2 ml de dimetilformamida, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 12 horas. Tras la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se añadió con agua, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna para obtener el Compuesto 243 (517 mg, 64%).
- 10 RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11,62 (m, 1H), 8,44-8,37 (m, 1H), 8,25 (s, 0,5H), 8,80 (m, 1H), 7,51-7,33 (m, 2,5H), 7,02 (d, $J = 3,48$ Hz, 0,5H), 6,85 (d, $J = 5,8$ Hz, 1H), 4,83 (s, 1H), 4,37 (s, 1H), 2,66 (m, 3H), 2,10 (m, 9H).

El siguiente esquema 4 muestra los métodos de preparación de los compuestos 072, 232, 237 y 239.

[Esquema 4]



Ejemplo 109. Síntesis del compuesto 072

- 15 El Compuesto 014 (100 mg, 1,52 mmoles), formaldehído (48,6 mg, 1,62 mmoles), y disolución 2 M de dimetilamina en tetrahidrofurano (1,62 ml, 3,24 mmoles) se agitaron durante 6 horas a reflujo. Tras la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se añadió con agua, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna para obtener el Compuesto 072 (6 mg, 5%).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,4 (bs, 0,8H), 8,32-8,06 (m, 0,7H), 7,80-7,79 (m, 1H), 7,63-7,61 (m, 1H), 7,57-7,55 (m, 1H), 7,41-7,40 (m, 1H), 7,14-7,10 (m, 2H), 6,87-6,79 (m, 2H), 6,51-6,50 (m, 1H), 5,14-4,63 (m, 4H), 2,23-2,18 (m, 9H).

Ejemplo 110. Síntesis del compuesto 232

5 Etapa 1. Síntesis de 2-(2,6-dimetil-4-nitrofenoxi)acetato de metilo (Compuesto 4-2): Se disolvieron 2,6-dimetil-4-nitrofenol (1000 mg, 5,98 mmoles) y bromoacetato de metilo (0,6 ml, 5,98 mmoles) y carbonato de cesio (2,9 g, 8,97 mmoles) en 10 ml de acetonitrilo, seguido de agitación a 80°C durante 12 horas. La mezcla de reacción se añadió con agua, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato de magnesio, y se purificó mediante cromatografía en columna (acetato de etilo:hexano = 1:1) para obtener 2-(2,6-dimetil-4-nitrofenoxi)acetato de metilo (682 mg, 48%).

10 Etapa 2. Síntesis de 2-(2,6-dimetil-4-nitrofenoxi)acetohidrazida (Compuesto 4-3): Se disolvieron 2-(2,6-dimetil-4-nitrofenoxi)acetato de metilo (300 mg, 1,25 mmoles), monohidrato de hidrazina (0,07 ml, 1,40 mmoles) en 3 ml de EtOH, seguido de agitación a 90°C durante 12 horas. La mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía en columna (acetato de etilo:hexano = 1:1) para obtener 2-(2,6-dimetil-4-nitrofenoxi)acetohidrazida (280 mg, 96%).

15 Etapa 3. Síntesis de (E)-N'-((1H-indol-4-il)metilén)-2-(2,6-dimetil-4-nitrofenoxi)acetohidrazida (Compuesto 4-4): Se disolvieron 2-(2,6-dimetil-4-nitrofenoxi)acetohidrazida (289 mg, 1,21 mmoles), 1H-indol-4-carbaldehído (175 mg, 1,21 mmoles) en 3 ml de EtOH, seguido de agitación a 90°C durante 12 horas. La mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía en columna (acetato de etilo:hexano = 1:1) para obtener (E)-N'-((1H-indol-4-il)metilén)-2-(2,6-dimetil-4-nitrofenoxi)acetohidrazida (127 mg, 29%).

20 Etapa 4. Síntesis de (E)-N'-((1H-indol-4-il)metilén)-2-(4-amino-2,6-dimetilfenoxi)acetohidrazida (Compuesto 232): Se disolvieron (E)-N'-((1H-indol-4-il)metilén)-2-(2,6-dimetil-4-nitrofenoxi)acetohidrazida (20 mg, 0,05 mmoles) y cinc (74 mg, 1 mmol) en 1 ml de ácido acético, seguido de agitación durante 6 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía en columna (acetato de etilo:hexano = 2:1) para obtener el Compuesto 232 (2 mg, 11%).

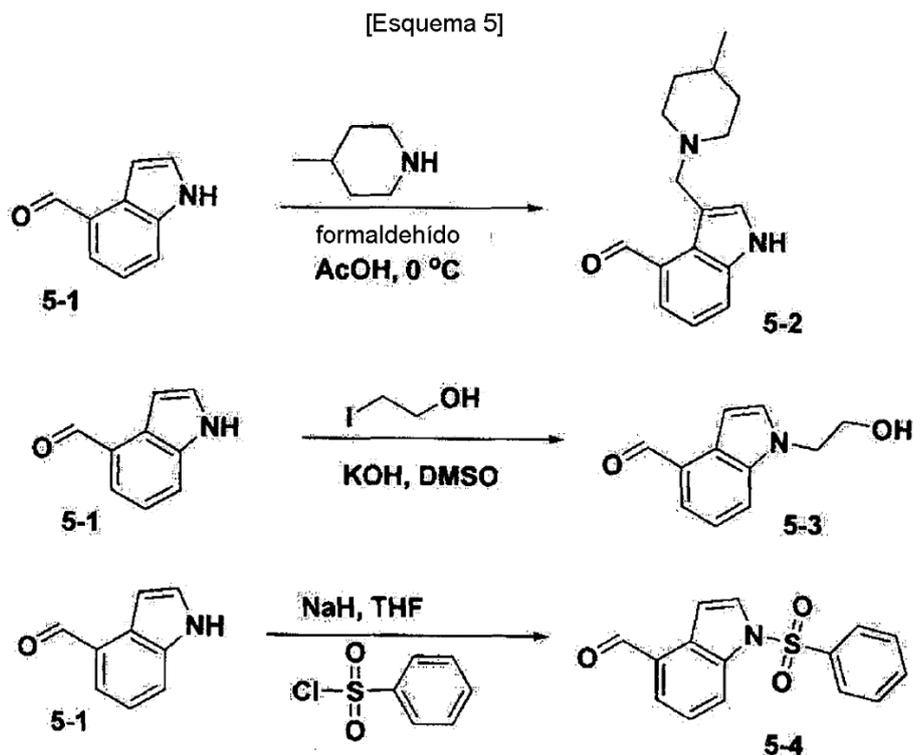
25 RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 8,68 (s, 0,6H), 8,20 (s, 0,4H), 7,51-7,30 (m, 3H), 7,21-7,15 (m, 2H), 6,83 (m, 0,5H), 6,45 (d, J = 8,04 Hz, 1,5H), 4,62 (s, 1H), 4,40 (s, 1H), 2,25 (s, 6H).

Ejemplo 111. Síntesis del compuesto 239

30 El Compuesto 237 (16 mg, 0,05 mmoles) se disolvió en EtOH:dimetilsulfóxido = 4 ml:1 ml. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0°C, y se añadió con hidróxido de sodio 1 M y H₂O₂ al 30%. La temperatura de la mezcla de reacción se aumentó hasta la temperatura ambiente, seguido de agitación durante 2 horas. Tras la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se añadió con agua, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna para obtener el Compuesto 239 (8 mg, 44%).

35 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11,43 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 11,32-11,21 (d, J = 40,9 Hz, 1H), 8,48-8,04 (2s, 1H), 7,84 (m, 1H), 7,71 (s, 0,5H), 7,29-7,22 (m, 1,5H), 6,45 (m, 1H), 4,85 (s, 1H), 4,42 (s, 1H), 2,30 (d, J = 5,16 Hz, 6H).

El siguiente esquema 5 muestra los métodos de preparación de los compuestos aldehídicos (Compuestos 1-5) del esquema 1.



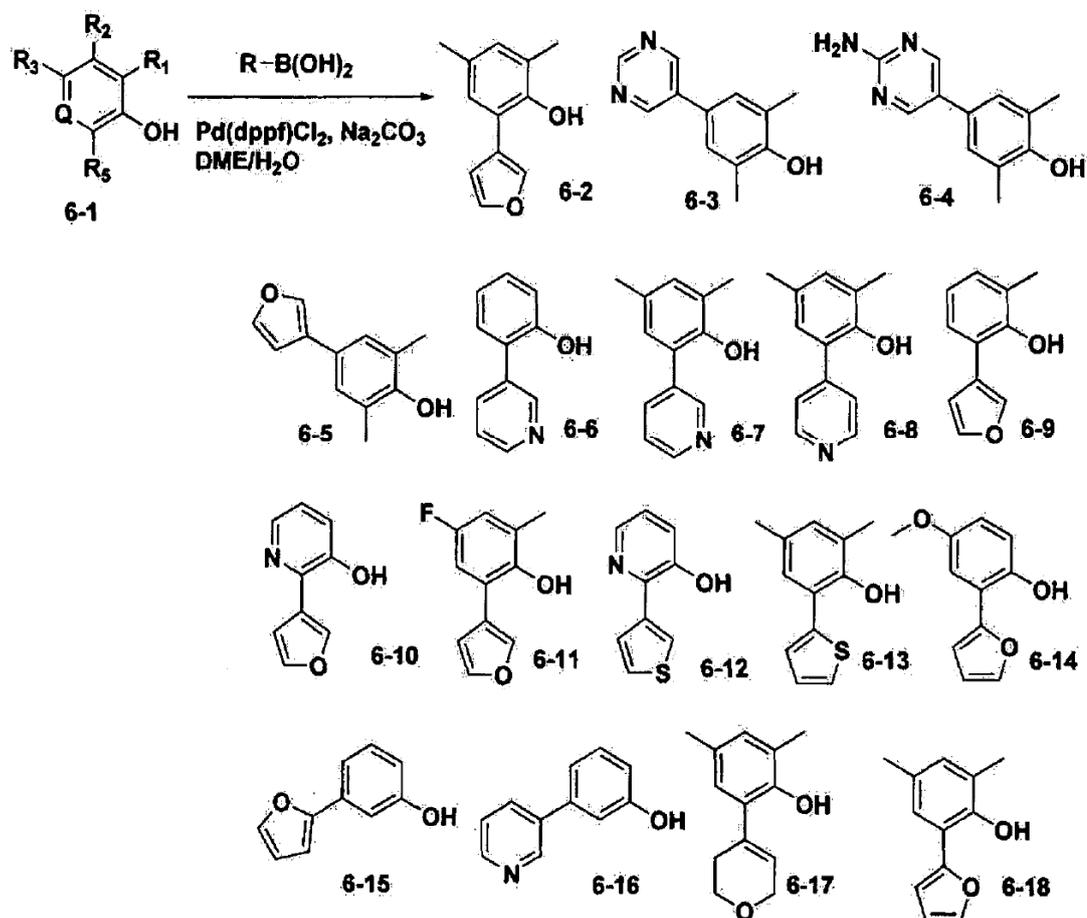
Ejemplo 1 de Preparación. Síntesis del compuesto 5-2 (Un intermedio del Compuesto 211): El Compuesto 5-1 (200 mg, 1,38 mmoles) y formaldehído 37% (1,1 ml, 1,66 mmoles) se disolvieron en ácido acético. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0°C, y se añadió con 4-metilpiperidina (154 ml, 1,38 mmoles), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. Tras la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se añadió con NaOH 1 M, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró a presión reducida para obtener el Compuesto 5-2 (311 mg, 87%).

Preparación Ejemplo 2. Síntesis del compuesto 5-3 (Un intermedio del Compuesto 180): El Compuesto 5-1 (125 mg, 1,06 mmoles), 2-yodoetanol (0,1 ml, 1,59 mmoles) y KOH (96 mg, 2,12 mmoles) se disolvieron en dimetilsulfóxido (2 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 12 horas. Tras la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se añadió con agua, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se purificó mediante cromatografía en columna para obtener el Compuesto 5-3 (120 mg, 59,8%).

Preparación Ejemplo 3. Síntesis del compuesto 5-4 (Un intermedio de Compuesto 280): El Compuesto 5-1 (1 g, 6,89 mmoles) se disolvió en tetrahidrofurano, y después se le añadió hidruro de sodio (360 mg, 8,27 mmoles). Se le añadió cloruro de bencenosulfonilo (1,2 g, 6,89 mmoles), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 12 horas. Tras la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se añadió con agua, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se purificó mediante cromatografía en columna para obtener el Compuesto 5-4 (500 mg, 25%).

El siguiente esquema 6 muestra los métodos de preparación de los compuestos de partida (Compuestos 1-1) de los esquemas 1 y 7.

[Esquema 6]



Ejemplo 4 de Preparación. Síntesis de 2-(furan-3-il)-4,6-dimetilfenol (Compuesto 6-2): Se disolvió 2-bromo-4,6-dimetilfenol (1,8 g, 8,9 mmoles) en dimetoxietano/agua (2:1). Se le añadieron ácido furan-3-ilborónico (1 g, 8,9 mmoles), Pd(dppf)Cl₂ (0,36 g, 0,45 mmoles) y carbonato de sodio (3,7 g, 45 mmoles), seguido de agitación durante 1 hora a reflujo. Tras la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se añadió con una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato de magnesio, se concentró a presión reducida, y se purificó mediante cromatografía en columna para obtener 2-(furan-3-il)-4,6-dimetilfenol (0,9 g, 54%).

Ejemplo 5 de Preparación. Síntesis de 2,6-dimetil-4-(pirimidin-5-il)fenol (Compuesto 6-3): Se disolvió 4-bromo-2,6-dimetilfenol (0,5 g, 2,5 mmoles) en dimetoxietano/agua (2:1). Se le añadieron ácido pirimidin-5-ilborónico (0,37 g, 2,8 mmoles), Pd(dppf)Cl₂ (0,02 g, 0,13 mmoles) y carbonato de sodio (0,79 g, 7,5 mmoles), seguido de la reacción en un reactor por microondas a 120°C durante 15 minutos. Tras la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se añadió con agua, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato de magnesio, se concentró a presión reducida, y se purificó mediante cromatografía en columna para obtener 2,6-dimetil-4-(pirimidin-5-il)fenol (0,1 g, 20%).

Ejemplo 6 de Preparación. Síntesis de 4-(2-aminopirimidin-5-il)-2,6-dimetilfenol (Compuesto 6-4): Se disolvió ácido 2-aminopirimidin-5-ilborónico (0,76 g, 5,4 mmoles) en dimetoxietano/agua (2:1). Se le añadieron 4-bromo-2,6-dimetilfenol (0,91 g, 4,52 mmoles) y Pd(dppf)Cl₂ (0,19 g, 0,14 mmoles), carbonato de sodio (1,4 g, 14 mmoles), seguido de la reacción en un reactor por microondas a 120°C durante 15 minutos. Tras la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se añadió con agua, y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato de magnesio, se concentró a presión reducida, y se purificó mediante cromatografía en columna para obtener 4-(2-aminopirimidin-5-il)-2,6-dimetilfenol (0,27 g, 27%).

Ejemplo 7 de Preparación. Síntesis de 4-(furan-3-il)-2,6-dimetilfenol (Compuesto 6-5): Se disolvieron 4-bromo-2,6-dimetilfenol (350 mg, 1,74 mmoles), ácido 3-furanilborónico (269 mg, 2,26 mmoles), Pd(dppf)Cl₂ (71 mg, 0,087 mmoles) y carbonato de sodio (553 mg, 5,22 mmoles) en DME:agua = 4 ml:2 ml, seguido de agitación en microondas a 120°C durante 20 minutos. Tras la terminación de la reacción, la mezcla de

reacción se filtró usando Celite. El filtrado obtenido se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre sulfato de magnesio, y se purificó mediante cromatografía en columna (hexano:acetato de etilo = 9:1) para obtener 4-(furan-3-il)-2,6-dimetilfenol (225 mg, 50%).

Ejemplo 8 de Preparación. Síntesis de 2-(piridin-3-il)fenol (Compuesto 6-6): Se disolvió 2-bromofenol (0,5 g, 2,9 mmoles) en dimetoxietano/agua (2:1). Se le añadieron ácido piridin-3-ilborónico (0,71 g, 5,8 mmoles) y Pd(dppf)Cl₂ (0,12 g, 0,14 mmoles), carbonato de sodio (1,2 g, 14 mmoles), seguido de agitación durante 1 hora a reflujo. Tras la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se añadió con agua, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato de magnesio, se concentró a presión reducida, y se purificó mediante cromatografía en columna para obtener 2-(piridin-3-il)fenol (0,25 g, 20%).

Ejemplo 9 de Preparación. Síntesis de 2,4-dimetil-6-(piridin-3-il)fenol (Compuesto 6-7): Se disolvió 2-bromo-4,6-dimetilfenol (1 g, 5 mmoles) en dimetoxietano/agua (2:1). Se le añadieron ácido piridin-3-ilborónico (0,62 g, 5 mmoles) y Pd(dppf)Cl₂ (0,20 g, 0,25 mmoles), carbonato de sodio (2,1 g, 25 mmoles), seguido de agitación durante 1 hora a reflujo. Tras la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se añadió con agua, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato de magnesio, se concentró a presión reducida, y se purificó mediante cromatografía en columna para obtener 2,4-dimetil-6-(piridin-3-il)fenol (0,7 g, 70%).

Ejemplo 10 de Preparación. Síntesis de 2,4-dimetil-6-(piridin-4-il)fenol (Compuesto 6-8): Se disolvió 2-bromo-4,6-dimetilfenol (0,5 g, 2,5 mmoles) en dimetoxietano/agua (2:1). Se le añadieron ácido piridin-4-ilborónico (0,32 g, 2,5 mmoles) y Pd(dppf)Cl₂ (0,10 g, 0,13 mmoles), carbonato de sodio (1 g, 13 mmoles), seguido de agitación durante 1 hora a reflujo. Tras la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se añadió con agua, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato de magnesio, se concentró a presión reducida, y se purificó mediante cromatografía en columna para obtener 2,4-dimetil-6-(piridin-4-il)fenol (0,15 g, 30%).

Ejemplo 11 de Preparación. Síntesis de 2-(furan-3-il)-6-metilfenol (Compuesto 6-9): Se disolvieron 2-bromo-6-metilfenol (800 mg, 4,28 mmoles), ácido 3-furanborónico (574 mg, 5,13 mmoles), carbonato de sodio (1400 mg, 12,8 mmoles) y Pd₂(dppf)₂Cl₂ (699 mg, 0,82 mmoles) en 10 ml/10 ml de dimetoxietano/agua, seguido de agitación en microondas a 120°C durante 20 minutos. Tras la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se filtró usando Celite. El filtrado se añadió con agua, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato de magnesio, y se purificó mediante cromatografía en columna (acetato de etilo:hexano = 1:3) para obtener 2-(furan-3-il)-6-metilfenol (273 mg, 26%).

Ejemplo 12 de Preparación. Síntesis de 2-(furan-3-il)piridin-3-ol (Compuesto 6-10): Se disolvieron 2-bromopiridin-3-ol (200 mg, 1,15 mmoles), ácido 3-furanborónico (574 mg, 1,38 mmoles), carbonato de sodio (365 mg, 12,8 mmoles) y Pd₂(dppf)₂Cl₂ (187 mg, 0,23 mmoles) en 2 ml/1 ml de dimetoxietano/agua, seguido de agitación en microondas a 120°C durante 20 minutos. Tras la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se filtró usando Celite. El filtrado se añadió con agua, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato de magnesio, y se purificó mediante cromatografía en columna (acetato de etilo:hexano = 1:3) para obtener 2-(furan-3-il)piridin-3-ol (50 mg, 27%).

Ejemplo 13 de Preparación. Síntesis de 4-fluoro-2-(furan-3-il)-6-metilfenol (Compuesto 6-11): Se disolvieron 2-bromo-4-fluoro-6-metilfenol (337 mg, 1,20 mmoles), ácido 3-furanilborónico (162 mg, 1,45 mmoles), Pd(dppf)Cl₂ (98,3 mg, 0,12 mmoles) y carbonato de sodio (383 mg, 3,61 mmoles) en DME:agua = 20 ml:10 ml, seguido de agitación en microondas a 120°C durante 20 minutos. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite. El filtrado se concentró a presión reducida, y se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice; hexano/acetato de etilo, 9/1) para obtener 4-fluoro-2-(furan-3-il)-6-metilfenol (96 mg, 30%) como un aceite amarillo.

Ejemplo 14 de Preparación. Síntesis de 2-(tiofen-3-il)piridin-3-ol (Compuesto 6-12): Se disolvieron 2-bromopiridin-3-ol (100 mg, 0,58 mmoles), ácido 3-tiofenilborónico (88 mg, 0,69 mmoles), carbonato de sodio (184 mg, 2,07 mmoles) y Pd₂(dppf)₂Cl₂ (94 mg, 0,12 mmoles) en 1 ml/1 ml de dimetoxietano/agua, seguido de agitación en microondas a 120°C durante 20 minutos. Tras la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se filtró usando Celite. El filtrado se añadió con agua, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato de magnesio, y se purificó mediante cromatografía en columna (acetato de etilo:hexano = 1:3) para obtener 2-(tiofen-3-il)piridin-3-ol (50 mg, 48%).

Ejemplo 15 de Preparación. Síntesis de 2,4-dimetil-6-(tiofen-2-il)fenol (Compuesto 6-13): Se disolvieron 2-bromo-4,6-dimetilfenol (500 mg, 2,49 mmoles), ácido 2-tiofenilborónico (88 mg, 2,99 mmoles), carbonato de sodio (791 mg, 7,47 mmoles) y Pd₂(dppf)₂Cl₂ (406 mg, 0,49 mmoles) en 6 ml/3 ml de dimetoxietano/agua, seguido de agitación en microondas a 120°C durante 20 minutos. Tras la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se filtró usando Celite. El filtrado se añadió con agua, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato de magnesio, y se purificó mediante

cromatografía en columna (acetato de etilo:hexano = 1:3) para obtener 2,4-dimetil-6-(tiofen-2-il)fenol (231 mg, 45%).

Ejemplo 16 de Preparación. Síntesis de 2-(furan-2-il)-4-metoxifenol (Compuesto 6-14): Se disolvieron 2-bromo-4-metoxifenol (400 mg, 1,97 mmoles), ácido 2-furanilborónico (287 mg, 2,56 mmoles), Pd(dppf)Cl₂ (81 mg, 0,1 mmoles) y carbonato de sodio (626 mg, 5,91 mmoles) en DME:agua = 4 ml:2 ml, seguido de agitación en microondas a 120°C durante 20 minutos. Tras la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se filtró usando Celite. El filtrado se añadió con agua, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato de magnesio, y se purificó mediante cromatografía en columna (hexano:acetato de etilo = 9:1) para obtener 2-(furan-2-il)-4-metoxifenol (212 mg, 57%).

Ejemplo 17 de Preparación. Síntesis de 3-(furan-2-il)fenol (Compuesto 6-15): Se disolvieron 3-bromofenol (500 mg, 2,86 mmoles) y ácido furan-2-borónico (420 mg, 3,76 mmoles) en dimetoxietano/agua = 5 ml/2,5 ml. Se le añadieron Pd(dppf)Cl₂ (118 mg, 0,14 mmoles) y carbonato de sodio (919 mg, 8,67 mmoles), seguido de agitación en microondas a 120°C durante 20 minutos. Tras la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se filtró usando Celite. El filtrado se añadió con agua, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato de magnesio, y se purificó mediante cromatografía en columna (hexano:acetato de etilo = 9:1) para obtener 3-(furan-2-il)fenol (191 mg, 41%).

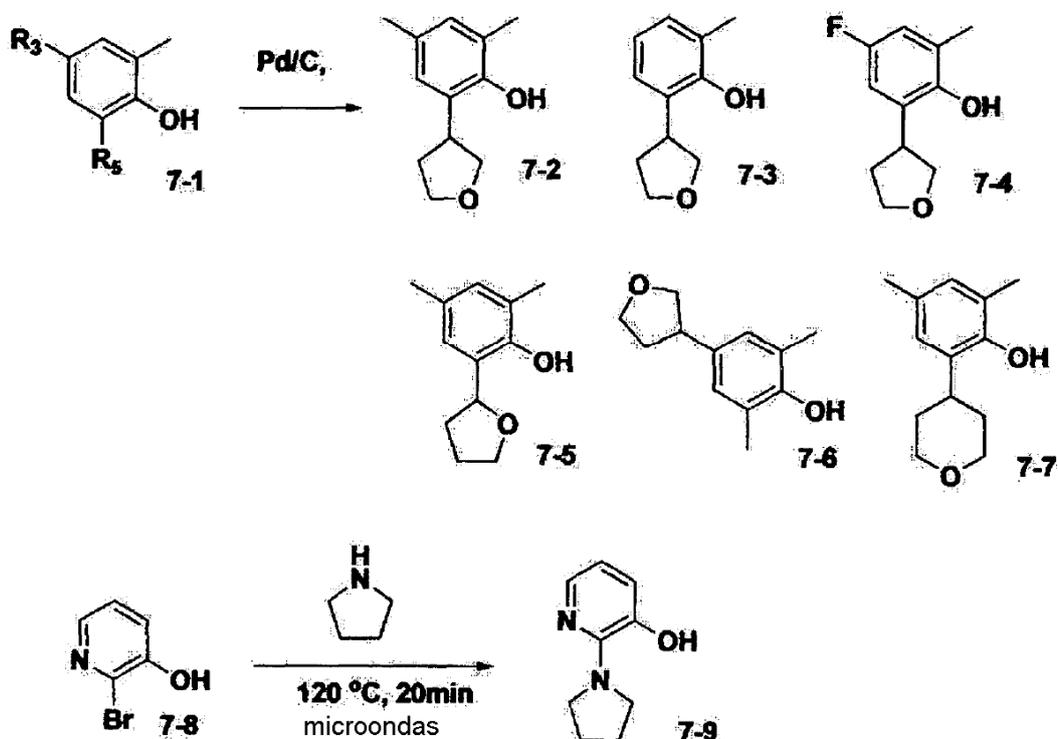
Ejemplo 18 de Preparación. Síntesis de 3-(piridin-3-il)fenol (Compuesto 6-16): Se disolvieron 3-bromofenol (500 mg, 2,86 mmoles) y ácido piridin-3-ilborónico (422 mg, 3,76 mmoles) en dimetoxietano/agua = 5 ml/2,5 ml. Se le añadieron Pd(dppf)Cl₂ (118 mg, 0,14 mmoles) y carbonato de sodio (919 mg, 8,67 mmoles), seguido de agitación en microondas a 120°C durante 20 minutos. Tras la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se filtró usando Celite. El filtrado se añadió con agua, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato de magnesio, y se purificó mediante cromatografía en columna (hexano:acetato de etilo = 9:1) para obtener 3-(piridin-3-il)fenol (386 mg, 78%).

Ejemplo 19 de Preparación. Síntesis de 2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-4,6-dimetilfenol (Compuesto 6-17): Se disolvieron 2-bromo-4,6-dimetilfenol (430 mg, 2,14 mmoles), 2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (494 mg, 2,35 mmoles), Pd(dbpf)Cl₂ (69,7 mg, 0,11 mmoles) y carbonato de sodio (680 mg, 6,45 mmoles) en dimetoxietano:agua = 3 ml:1 ml, seguido de agitación en microondas a 120°C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite. El filtrado se concentró a presión reducida, y se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice; hexano/acetato de etilo, 9/1) para obtener 2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-4,6-dimetilfenol (160 mg, 37%) como un aceite incoloro.

Ejemplo 20 de Preparación. Síntesis de 2-(furan-2-il)-4,6-dimetilfenol (Compuesto 6-18): Se disolvieron 2-bromo-4,6-dimetilfenol (500 mg, 2,49 mmoles), ácido furan-2-ilborónico (88 mg, 2,99 mmoles), carbonato de sodio (791 mg, 7,47 mmoles) y Pd₂(dppf)₂Cl₂ (406 mg, 0,49 mmoles) en 6 ml/3 ml de dimetoxietano/agua, seguido de agitación en microondas a 120°C durante 20 minutos. Tras la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se filtró usando Celite. El filtrado se añadió con agua, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato de magnesio, y se purificó mediante cromatografía en columna (acetato de etilo:hexano = 1:3) para obtener 2-(furan-2-il)-4,6-dimetilfenol (231 mg, 45%).

El siguiente esquema 7 muestra los métodos de preparación de los compuestos de partida (Compuestos 1-1) del esquema 1.

[Esquema 7]



Ejemplo 21 de Preparación. Síntesis de 2,4-dimetil-6-(tetrahydrofuran-3-il)fenol (Compuesto 7-2): Se disolvió 2-(furan-3-il)-4,6-dimetilfenol (Compuesto 6-2) (0,6 g, 3,2 mmoles) en metanol. Se le añadió paladio-carbono (0,06 g), seguido de agitación en un balón de hidrógeno a temperatura ambiente durante 6 horas. Tras la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite. El filtrado se concentró a presión reducida, y se purificó mediante cromatografía en columna para obtener 2,4-dimetil-6-(tetrahydrofuran-3-il)fenol (0,45 g, 73%).

Ejemplo 22 de Preparación. Síntesis de 2-metil-6-(tetrahydrofuran-3-il)fenol (Compuesto 7-3): Se disolvieron 2-(furan-3-il)-6-metilfenol (Compuesto 6-9) (173 mg, 0,70 mmoles) y paladio-carbono (25 mg, 15%) en metanol:tetrahydrofurano = 1 ml:1 ml, seguido de agitación en un balón de hidrógeno durante 48 horas. Tras la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite. El filtrado se concentró a presión reducida, y se purificó mediante cromatografía en columna (hexano:acetato de etilo = 3:1) para obtener 2-metil-6-(tetrahydrofuran-3-il)fenol (117 mg, 93%).

Ejemplo 23 de Preparación. Síntesis de 4-fluoro-2-metil-6-(tetrahydrofuran-3-il)fenol (Compuesto 7-4): Se disolvieron 4-fluoro-2-(furan-3-il)-6-metilfenol (Compuesto 6-11) (471 mg, 2,45 mmoles) en metanol. Se le añadió paladio-carbono (64,3 mg, 5% en peso), seguido de agitación en un balón de hidrógeno durante 24 horas. Tras la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite. El filtrado se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice; hexano/acetato de etilo, 9/1) para obtener 4-fluoro-2-metil-6-(tetrahydrofuran-3-il)fenol (368 mg, 76%) como un sólido blanco.

Ejemplo 24 de Preparación. Síntesis de 2,4-dimetil-6-(tetrahydrofuran-2-il)fenol (Compuesto 7-5): Se disolvieron 2-(furan-2-il)-4,6-dimetilfenol (Compuesto 6-18) (200 mg, 1,06 mmoles) en metanol 3 ml. Se le añadió paladio-carbono (30 mg), seguido de agitación en un balón de hidrógeno durante 12 horas. Tras la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener 2,4-dimetil-6-(tetrahydrofuran-2-il)fenol (200 mg, 98%).

Ejemplo 25 de Preparación. Síntesis de 2,6-dimetil-4-(tetrahydrofuran-3-il)fenol (Compuesto 7-6): Se disolvieron 4-(furan-3-il)-2,6-dimetilfenol (Compuesto 6-5) (110 mg, 0,74 mmoles) en tetrahydrofurano:metanol = 1 ml:1 ml. Se le añadió paladio-carbono (15 mg, 15%), seguido de agitación en un balón de hidrógeno durante 18 horas. Tras la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener 2,6-dimetil-4-(tetrahydrofuran-3-il)fenol (74 mg, 72%).

Ejemplo 26 Preparación. Síntesis de 2,4-dimetil-6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)fenol (Compuesto 7-7): Se disolvió 2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-4,6-dimetilfenol (Compuesto 6-17) (234 mg, 1,14 mmoles) en metanol. Se le añadió paladio-carbono (92 mg, 40% en peso), seguido de agitación en un balón de hidrógeno durante 24 horas. Tras la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice; hexano/acetato de etilo, 9/1) para obtener 2,4-dimetil-6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)fenol (156 mg, 66%) como un sólido blanco.

Ejemplo 27 de Preparación. Síntesis de 2-(pirrolidin-1-il)piridin-3-ol (Compuesto 7-9): Se añadieron 2-bromopiridin-3-ol (200 mg, 1,15 mmoles) y pirrolidina (184 mg, 2,58 mmoles) en un tubo de reacción, seguido de reacción en microondas a 120°C durante 20 minutos. La mezcla de reacción se añadió con disolución 1 M de HCl para neutralizarla, y se extrajo con acetato de etilo y diclorometano. La capa orgánica obtenida se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna para obtener 2-(pirrolidin-1-il)piridin-3-ol (78 mg, 41%).

Las fórmulas estructurales son como en las Tablas 1-9 siguientes:

Tabla 1

Compuesto	Estructura	Compuesto	Estructura
013		014	
034		065	
072		083	
092		100	
108		109	
112		118	

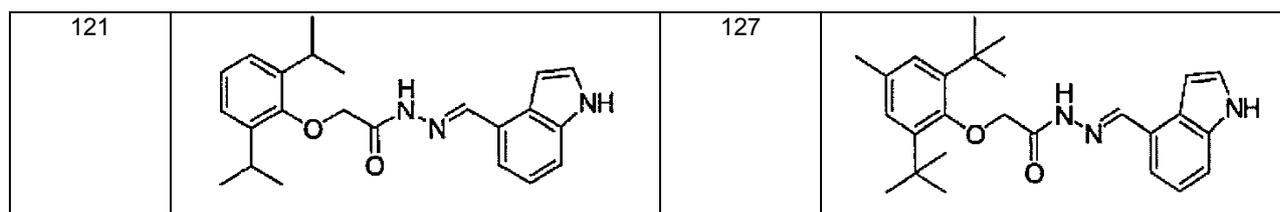


Tabla 2

Compuesto	Estructura	Compuesto	Estructura
133		135	
136		137	
138		139	
146		147	
149		152	

Tabla 3

Compuesto	Estructura	Compuesto	Estructura
-----------	------------	-----------	------------

159		164	
177		180	
182		183	
184		187	
190		191	
192		193	
194		195	

Tabla 4

Compuesto	Estructura	Compuesto	Estructura
-----------	------------	-----------	------------

196		198	
201		205	
206		211	
217		218	
227		228	
229		232	

Tabla 5

Compuesto	Estructura	Compuesto	Estructura
233		236	

237		238	
239		243	
244		245	
252		256	
258		259	

Tabla 6

Compuesto	Estructura	Compuesto	Estructura
260		272	
279		280	

286		288	
289		291	
293		301	
302		303	

Tabla 7

Compuesto	Estructura	Compuesto	Estructura
304		310	
311		312	
313		314	

317		318	
319		320	
322		323	

Tabla 8

Compuesto	Estructura	Compuesto	Estructura
326		327	
329		330	
331		332	
333		336	
337		343	

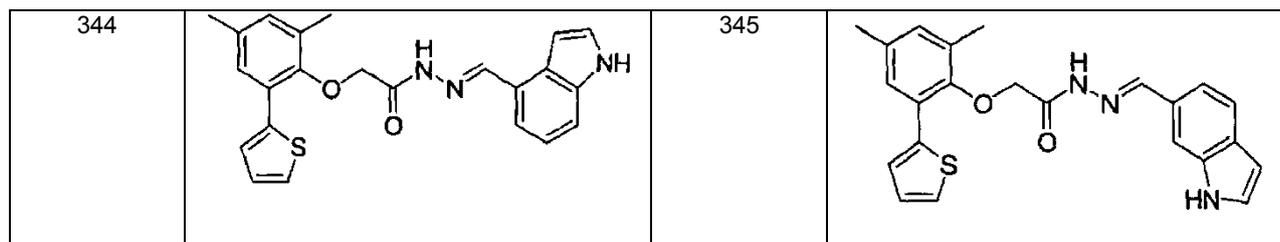
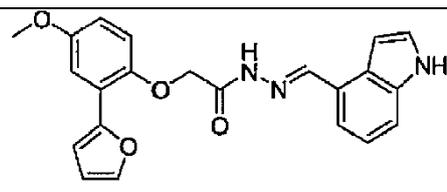
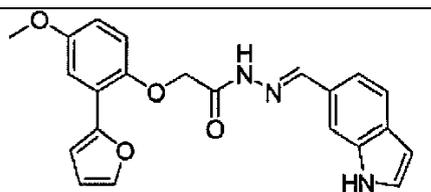
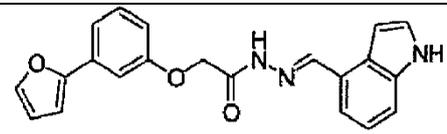
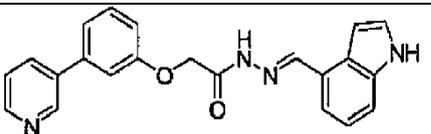
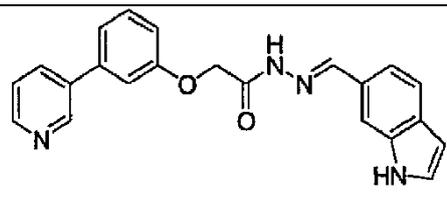
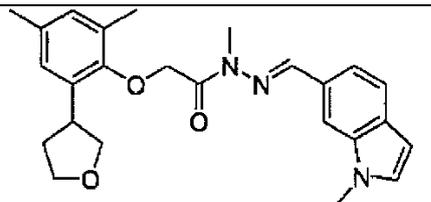
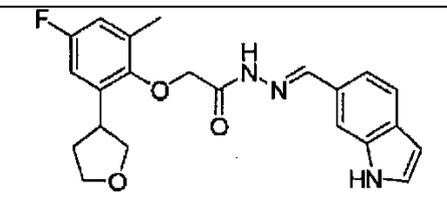
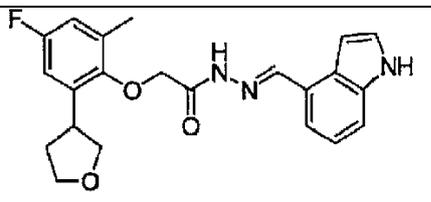
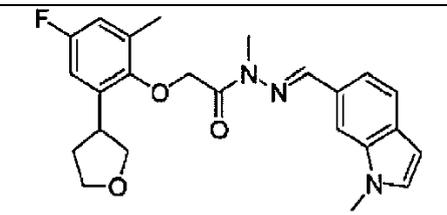
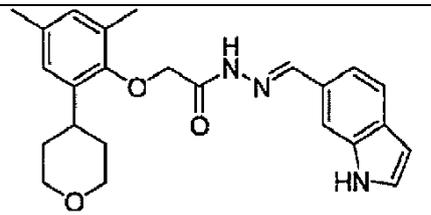


Tabla 9

Compuesto	Estructura	Compuesto	Estructura
346		347	
356		358	
359		375	
378		379	
380		457	

Medida de las actividades de los compuestos – protocolo experimental

5 Ejemplo 1 Experimental: Medida de actividades proapoptóticas de los compuestos

A fin de investigar los efectos de los compuestos preparados, se evaluaron los efectos inductores de la apoptosis de los compuestos sobre la estirpe celular de leucemia linfoblástica aguda de células T humana, células T Jurkat, de la siguiente manera.

10 Se recogieron células T Jurkat cultivadas en medio RPMI que contiene 10% de suero fetal bovino (FBS), y se tiñeron con azul de tripán (Sigma). Los resultados de la tinción mostraron que la viabilidad de las células fue 97% o mayor. Después, las células se centrifugaron a 1200 rpm a temperatura ambiente durante 5 minutos, y se resuspendieron en medio RPMI que contiene 10% de FBS, a una concentración de $1,5 \times 10^5$ células/ml. Se dispensaron 200 μ l de la suspensión celular en cada pocillo de una placa de 96 pocillos de fondo plano (Costar). Después, las células se

5 trataron con 10 μ l de los compuestos diluidos en medio RPMI a concentraciones finales de 1 μ M o 5 μ M, y se incubaron en una incubadora con 5% de CO₂ a 37°C durante 72 horas. En un grupo de control de vehículo, las células se trataron con 10 μ l de medio RPMI que contiene 1% de dimetilsulfóxido (DMSO, Sigma). Las células incubadas se cosecharon, se colocaron en tubos de FACS de 5 ml (BD Falcon), se lavaron con 1 ml de disolución salina amortiguada con fosfato (PBS), y después se resuspendieron en 0,1 ml de amortiguador de unión (10 mM de HEPES-NaOH, pH 7,4, 140 mM de NaCl, 2,5 mM de CaCl₂). Las células suspendidas se tiñeron con isotiocianato de fluoresceína (FITC)-Anexina V (BD Biosciences) y 7-amino-actinomicina D (7-AAD, e-Biosciences) a temperatura ambiente durante 15 minutos. Las células teñidas se suspendieron en 0,3 ml de amortiguador de unión, y se analizaron mediante un citómetro de flujo. La apoptosis se determinó mediante la relación (%) de células teñidas con FITC-Anexina V y 7-AAD entre las células totales (véanse las Tablas 10 y 11).

Tabla 10

Compuesto	Efecto de Apoptosis Celular frente a Célula T Jurkat (% en 5 μ M)	Compuesto	Efecto de Apoptosis Celular frente a Célula T Jurkat (% en 5 μ M)
Compuesto 013	100	Compuesto 014	100
Compuesto 034	90	Compuesto 457	100
Compuesto 065	100	Compuesto 072	95
Compuesto 083	95	Compuesto 092	100
Compuesto 100	90	Compuesto 108	100
Compuesto 109 ejemplo de referencia	100	Compuesto 112	100
Compuesto 118	100	Compuesto 121	100
Compuesto 127	100	Compuesto 133	100
Compuesto 135	100	Compuesto 136 ejemplo de referencia	100
Compuesto 137	100	Compuesto 138 ejemplo de referencia	90
Compuesto 139	100	Compuesto 146	100
Compuesto 147	100	Compuesto 149	100
Compuesto 152	90	Compuesto 155 ejemplo de referencia	100
Compuesto 156 ejemplo de referencia	90	Compuesto 157 ejemplo de referencia	100
Compuesto 158 ejemplo de referencia	100	Compuesto 159	100
Compuesto 164	100	Compuesto 177	100
Compuesto 180	90	Compuesto 182	100
Compuesto 183	100	Compuesto 184	100
Compuesto 187	100	Compuesto 190	100
Compuesto 191	100	Compuesto 192	90
Compuesto 193	100	Compuesto 194	100
Compuesto 195	100	Compuesto 196	100
Compuesto 198	100	Compuesto 201	100

ES 2 651 312 T3

Compuesto 202	100	Compuesto 205	100
Compuesto 206	100	Compuesto 209	100
Compuesto 211	100	Compuesto 217	100
Compuesto 218	100	Compuesto 227	90
Compuesto 228	100	Compuesto 229	100
Compuesto 232	100	Compuesto 233	100
Compuesto 236	100	Compuesto 237	100
Compuesto 238	100	Compuesto 239	100
Compuesto 243	100	Compuesto 244	100
Compuesto 245	100	Compuesto 252	100
Compuesto 256	100	Compuesto 258	100

Tabla 11

Compuesto	Apoptosis de Células T Jurkat (% en 5 μ M)	Compuesto	Apoptosis de Células T Jurkat (% en 5 μ M)
Compuesto 259	100	Compuesto 260	100
Compuesto 272	100	Compuesto 279	100
Compuesto 280	100	Compuesto 286	100
Compuesto 288	90	Compuesto 289	100
Compuesto 291	100	Compuesto 293	100
Compuesto 301	100	Compuesto 302	100
Compuesto 303	100	Compuesto 304	90
Compuesto 310	100	Compuesto 311	100
Compuesto 312	100	Compuesto 313	100
Compuesto 314	100	Compuesto 317	100
Compuesto 318	100	Compuesto 319	100
Compuesto 320	100	Compuesto 322	100
Compuesto 323	100	Compuesto 326	95
Compuesto	95	Compuesto	100

327		329	
Compuesto 330	80	Compuesto 331	100
Compuesto 332	100	Compuesto 333	100
Compuesto 336	100	Compuesto 337	100
Compuesto 343	100	Compuesto 344	100
Compuesto 345	95	Compuesto 346	100
Compuesto 347	100	Compuesto 356	90
Compuesto 358	100	Compuesto 359	80
Compuesto 375	100	Compuesto 378	100
Compuesto 379	100	Compuesto 380	100

Ejemplo 2 Experimental: Efecto inhibitor frente a células T específica del aloantígeno *in vitro*

A fin de evaluar el efecto inhibitor del compuesto 229 de la presente invención frente a células T específicas del aloantígeno, se llevó a cabo el siguiente experimento.

- 5 Los ganglios linfáticos y los bazos se recogieron asépticamente de ratones C57BL/6 normales (8-12 semanas, hembras, 20 ± 2 g), y se trituraron añadiendo medio RPMI. Después, los tejidos triturados se hicieron pasar a través de un filtro celular (BD Falcon) para obtener suspensiones monocelulares. La suspensión monocelular del bazo se centrifugó a 1200 rpm durante 5 minutos. El sobrenadante se eliminó, y entonces se añadieron a las células 1 ml de amortiguador de lisis de cloruro amónico/bicarbonato potásico (ACK) (0,15 M de NH_4Cl , 1 mM de KHCO_3 , 0,1 mM de Na_2EDTA), las cuales se sometieron entonces a vórtice durante 1 minuto y se lavaron con medio RPMI. Las células del bazo con los eritrocitos lisados se centrifugaron junto con las células de los ganglios linfáticos, y entonces se resuspendieron en 1 ml de amortiguador de clasificación celular activada magnéticamente (MACS) (0,5% de BSA, 2 mM de EDTA en PBS), y se añadieron 100 μl de microperlas CD90.2 de ratón (Miltenyi Biotec) a las células, que entonces se incubaron a 4°C durante 15 minutos. La suspensión celular incubada se añadió con 10 ml de amortiguador de MACS, se centrifugó durante 5 minutos, se lavó, y entonces se resuspendió en 2 ml de amortiguador de MACS. Las células suspendidas se colocaron en un autoMACS Pro Separator (Miltenyi Biotec), y se aislaron las células T unidas a microperlas CD90.2. Las células T aisladas se lavaron con disolución salina amortiguada con fosfato (PBS), y entonces se resuspendieron en PBS a una concentración de 1×10^8 células/ml. Se irradiaron ratones BALB/c normales (10-12 semanas, hembras, 20-23 g) con 950 rad de radiación γ usando un radiador IBL 437C (CIS bio international), y entonces se inyectaron 100 μl de la suspensión de células T preparada anteriormente de los ratones C57BL/6 en la vena de la cola de los ratones BALB/c. A los 3 días después de la inyección celular, los ratones se sacrificaron, y se obtuvieron los bazos. A partir de los bazos obtenidos, se obtuvo una suspensión monocelular libre de eritrocitos de la misma manera como se describió anteriormente, y las células T del donante se separaron de la suspensión de células del bazo usando el autoMACS Pro Separator, preparando de ese modo células respondedoras secundarias. Mientras tanto, se aislaron células T de ratones C57BL/6 normales de la misma manera como se describió anteriormente, preparando de ese modo células respondedoras primarias. Cada una de las células respondedoras primarias y secundarias se resuspendieron en 1 ml de PBS que contiene 1% de FBS, y se trataron con 3 μM de éster succinimidílico de diacetato de carboxifluoresceína (CFSE, Invitrogen), y entonces se dejaron reaccionar a temperatura ambiente durante 4 minutos. Para detener la reacción, a la suspensión celular se añadió PBS que contiene 5% de FBS almacenada en frío, seguido del lavado. Las células lavadas se resuspendieron en medio RPMI que contiene 10% de FBS, a una concentración de 2×10^6 /ml. Los bazos de ratones BALB/c normales (8-12 semanas, hembras, 20 ± 2 g) se recogieron asépticamente. Las células del bazo libres de eritrocitos se separaron de la misma manera como se describió anteriormente, y entonces se resuspendieron en 1 ml de PBS. Se añadieron 0,5 mg/ml de Mitomicina-C (Sigma) a la suspensión, a una concentración de 0,5 $\mu\text{g}/\text{ml}$, y las células se incubaron a 37°C durante 20 minutos, y después se lavaron tres veces

con una cantidad excesiva de PBS. Las células lavadas se resuspendieron en medio RPMI que contiene 10% de FBS, a una concentración de 4×10^6 células/ml, preparando de ese modo células estimuladoras. Las células respondedoras primarias y secundarias se mezclaron con las células estimuladoras en una relación de 1:1 por separado, y en cada pocillo de una placa de 96 pocillos de fondo redondo (Costar) se dispensaron 200 μ l de cada una de las mezclas celulares. Después, las células se trataron con 10 μ l de Compuesto 229 diluido en medio RPMI a diversas concentraciones, y se incubaron en una incubadora con 5% de CO₂ a 37°C durante 72 horas. En un grupo de control de vehículo, las células fueron 10 μ l de medio RPMI que contiene 0,2% de DMSO. Las células incubadas se colocaron en tubos de FACS de 5 ml y se lavaron con 1 ml de amortiguador de clasificación de células activada por fluorescencia (FACS) (1% de FBS y 0,1% de azida sódica en PBS). Las células lavadas se resuspendieron en 0,1 ml de amortiguador de FACS, y entonces se trataron con 1 μ g de inmunoglobulina G de ratón (IgG, e-Biosciences) a fin de evitar la unión no específica del anticuerpo, seguido de la incubación a 4°C durante 15 minutos. Después, las células se tiñeron con 0,5 μ g de mAb conjugado con ficoeritrina anti-H-2K^b de ratón (e-Biosciences), y se tiñeron a 4°C durante 30 minutos. Tras la tinción, las células se lavaron dos veces con 1 ml de amortiguador de FACS, se resuspendieron en 0,1 ml de amortiguador de FACS, se tiñeron con 7 AAD a temperatura ambiente durante 5 minutos. Las células teñidas se resuspendieron en 0,3 ml de amortiguador de FACS, y entonces se analizaron mediante un citómetro de flujo. La inhibición de la proliferación de células T se determinó midiendo la relación (%) de una fracción de células que tiene una intensidad de fluorescencia baja de CFSE entre las células respondedoras vivas totales, y la apoptosis de las células T se determinó midiendo la relación (%) de células teñidas con 7-amino-actinomicina D (7-AAD) entre las células respondedoras totales.

Los resultados indicaron que la relación de células T (CFSE^{baja}) que proliferaron en respuesta al aloantígeno en el grupo de control de vehículo fue 50% de las células T totales, pero se redujo a 3% o menos en el grupo de ensayo tratado con 0,5 μ M o más de compuesto 229, sugiriendo que la proliferación de células T que respondieron al aloantígeno se inhibió significativamente. Además, en las condiciones de respuesta secundaria en las que las células T activadas principalmente por el aloantígeno *in vivo* reaccionaron con el mismo antígeno *in vitro*, el compuesto 229 inhibió eficazmente la proliferación de las células T específicas del aloantígeno (véase la FIG. 1). A fin de examinar si el efecto inhibitorio del compuesto 229 frente a las células T específicas del aloantígeno es atribuible a la inducción de la apoptosis, las células se tiñeron con 7-AAD y se analizaron mediante citometría de flujo. Como resultado, se mostró que, en la respuesta primaria, la apoptosis del grupo de ensayo tratado con 0,5 μ M o más de compuesto 229 aumentó en 14-19% en comparación con la del grupo de control de vehículo, y en la respuesta secundaria, la apoptosis del grupo de ensayo tratado con 0,25 μ M o más de compuesto 229 aumentó significativamente (21-42%) en comparación con el grupo de control de vehículo (véase la FIG. 2 y la Tabla 12).

Tabla 12

Concentraciones del Compuesto 229 (μ M)	Apoptosis % (media \pm SD)	
	Respuesta Primaria	Respuesta Secundaria
0	30,91 \pm 3,80	39,10 \pm 4,10
0,125	28,42 \pm 5,31	41,40 \pm 4,35
0,25	31,20 \pm 4,26	60,27 \pm 6,10 **
0,5	45,01 \pm 5,48 *	81,70 \pm 5,62 ***
1	50,37 \pm 6,19 **	80,37 \pm 7,16 ***

* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$

De este modo, el compuesto 229 según la presente invención tiene un efecto inhibitorio sobre la proliferación de todas las células T que responden primaria y secundariamente al aloantígeno, y este efecto inhibitorio de la proliferación está provocado por la inducción de la apoptosis. Además, la proliferación de las células T activadas secundariamente es inhibida incluso a una menor concentración del compuesto 229, y de este modo el compuesto 229 se puede usar eficazmente como un agente inmunosupresor, no solo para prevenir, sino también para tratar el rechazo del trasplante.

40 Ejemplo 3 Experimental: Efecto inhibitorio de células T específicas del aloantígeno *in vivo*

A fin de examinar si el compuesto 229 según la presente invención tiene un efecto inhibitorio frente a las células T que responden a un aloantígeno *in vivo*, se llevó a cabo un experimento en modelos de animal de la siguiente manera.

Se recogieron asépticamente ganglios linfáticos y bazo de ratones C57BL/6-Ly5.1 normales (8-12 semanas, hembras, 20 \pm 2 g), y las células T se aislaron de la misma manera como se describió en el Ejemplo 2 Experimental,

y entonces se resuspendieron en PBS a una concentración de 1×10^8 células/ml. Se irradiaron ratones BDF 1 normales (10-12 semanas, hembras, 20-23 g) con 950 rad de radiación γ , y entonces se inyectaron 100 μ l de las células T preparadas anteriormente de ratones C57BL/6-Ly5.1 en la vena de la cola de los ratones BDF1. El compuesto 229 se disolvió completamente en una mezcla de Cremophor EL (Sigma)/etanol (1:1, v/v) en una cantidad que corresponde a 15% (v/v) del volumen de administración para la administración intraperitoneal y en una cantidad que corresponde a 7,5 (v/v) para administración oral, y la disolución del compuesto se diluyó en PBS. La dilución se administró intraperitonealmente (200 μ l/ratón) u oralmente (500 μ l/ratón) cada día durante 5 días a partir del día de la inyección de células. A un grupo de control de vehículo se administró una mezcla de Cremophor EL-etanol-PBS en la misma relación y volumen que aquellas del grupo de ensayo. A los 6 días tras la inyección de las células, los ratones se sacrificaron, los bazos se recogieron de los ratones, y se obtuvieron células de bazos libres de eritrocitos de la misma manera como se describió en el Ejemplo 2 experimental. Las células de los bazos se tiñeron con azul de tripán, y se contó el número de células viables por órgano de cada animal. Después, las células de los bazos se colocaron en tubos de FACS de 5 ml y se lavaron con 1 ml de amortiguador de FACS. Las células se resuspendieron en 0,1 ml de amortiguador de FACS, y entonces se trataron con 1 μ g de inmunoglobulina G de ratón a fin de evitar la unión no específica del anticuerpo, seguido de la incubación a 4°C durante 15 minutos. Después, las células se tiñeron con 0,5 μ g de mAAb (anticuerpo monoclonal) conjugado con ficoeritrina anti-Ly5.1 de ratón a 4°C durante 30 minutos. Las células teñidas se lavaron dos veces con 1 ml de amortiguador de FACS, se resuspendieron en 0,3 ml de amortiguador de FACS, y se analizaron mediante un citómetro de flujo. El número de células T de los donantes en el bazo se determinó midiendo la relación (%) de una fracción de células T de donantes (células Ly5.1⁺) con respecto a células viables por bazo.

Como resultado, se mostró que el número de células T específicas del aloantígeno en el bazo de los ratones a los que se les administró intraperitonealmente (FIG. 3A) u oralmente (FIG. 3B) compuesto 229 de la presente invención disminuyó significativamente en comparación con aquel en el grupo de control de vehículo de una manera dependiente de la concentración, y cuando el compuesto 229 se administró a una dosis de 50 mg/kg, el número de células T activadas disminuyó significativamente, lo que sugiere que la proliferación de células T que respondieron al aloantígeno fue inhibida completamente (véanse las FIGS. 3A y 3B).

De este modo, el compuesto 229 según la presente invención tiene el efecto inhibitorio sobre célula T específica del aloantígeno *in vivo*, y también es probable que se desarrolle como un agente inmunosupresor oral.

Ejemplo 4 Experimental: Efecto inhibitorio frente a enfermedad aguda del injerto frente al hospedante

A fin de examinar el efecto inhibitorio del compuesto 229 de la presente invención frente a la enfermedad aguda del injerto frente al hospedante, se indujo enfermedad aguda del injerto frente al hospedante en un modelo de ratón de trasplante alogénico de médula ósea como se describe más abajo, los ratones se trataron con compuesto 229, y se evaluó el efecto del compuesto.

Se recogieron asépticamente ganglios linfáticos, bazos, y tanto fémures como tibias de ratones C57BL/6 normales (8-12 semanas, hembras, 20-23 g), y se aislaron células T de los ganglios linfáticos y bazos de la misma manera como se describió en el Ejemplo 2 Experimental, y se resuspendieron en PBS a una concentración de 8×10^7 células/ml. Los fémures y tibias se cortaron en los extremos, y la médula ósea se extrajo de los fémures y tibias con medio RPMI usando una jeringuilla (21G para fémur y 26G para tibia) para extraer la médula, que entonces se suspendió y se hizo pasar a través de un filtro de células para obtener una suspensión monocelular. La suspensión celular de médula ósea se centrifugó a 1200 rpm durante 5 minutos, y el sobrenadante se retiró, entonces se añadieron las células a 1 ml de amortiguador de lisis ACK y se sometieron a vórtice durante 1 minuto, seguido del lavado con medio RPMI. Las células de médula ósea recogidas mediante centrifugación se resuspendieron en 300 μ l de amortiguador de MACS, y se les añadieron 30 μ l de microperlas CD90.2, seguido de la incubación a 4°C durante 15 minutos. La suspensión celular incubada se añadió con 5 ml de amortiguador de MACS, se centrifugó durante 5 minutos, se lavó, y entonces se resuspendió en 2 ml de amortiguador de MACS. Las células suspendidas se colocaron en el autoMACS Pro Separator, y las células T unidas a las microperlas CD90.2 se eliminaron. Las células de médula ósea sin células T (TCD-BM) separadas se lavaron con PBS y se resuspendieron en PBS a una concentración de 1×10^8 células/ml. Se irradiaron ratones BDF1 normales (10-12 semanas, hembras, 20-23 g) con 850 rad de radiación γ usando un radiador, y entonces se inyectaron en la vena de la cola de los ratones BDF1 100 μ l de un injerto obtenido mezclando las células T de ratones C57BL/6 y las TCD-BM a una relación de 1:1. En un grupo tratado con compuesto 229 de la presente invención, el compuesto 229 se disolvió completamente en una mezcla de Cremophor EL-etanol (1:1, v/v) en una cantidad que corresponde a 15% (v/v) del volumen de administración, después de lo cual la disolución del compuesto se diluyó en PBS, y la dilución se administró intraperitonealmente a cada ratón a una dosis de 25 mg/kg por día durante 10 días desde el día de la inyección del injerto. Mientras tanto, se administró a ratones de otro grupo Tacrolimus, que es un agente inmunosupresor usado actualmente de forma clínica, en la misma cantidad que el compuesto 229 a fin de comparar el efecto inhibitorio sobre la enfermedad aguda del injerto frente al hospedante, y a los ratones de un grupo de control de vehículo se les administraron 200 μ l de una mezcla Cremophor EL-etanol-PBS (7,5:7,5:85, v/v/v) de la misma manera que los grupos tratados. Después, la supervivencia de los ratones se monitorizó diariamente, y la gravedad de la GVHD se evaluó dos veces a la semana con un sistema de puntuación clínica de la GVHD para cada uno de una disminución en el peso corporal, postura jorobada, disminución de la actividad, erizado del pelo y lesiones de la piel. Cada uno

de los parámetros se puntuó en una escala de 3 puntos (0 a 2).

Como resultado, los ratones del grupo de control de vehículo comenzaron a morir a partir de 29 días tras el trasplante de células y mostraron una tasa de supervivencia de 10% en el día 70, y los ratones del grupo tratado con Tacrolimus comenzaron a morir a partir de los 23 días y finalmente mostraron una tasa de supervivencia de 50%. Mientras tanto, el grupo tratado con el compuesto 229 de la presente invención mostró muerte de los ratones a los 35 días y 46 días tras el trasplante de las células, pero finalmente mostró una tasa de supervivencia de los ratones de 80%, que fue significativamente más elevada que la del grupo de control de vehículo. También, la tasa de supervivencia del grupo tratado con compuesto 229 aumentó en comparación con la del grupo tratado con Tacrolimus, pero este incremento no fue significativo (véase la FIG. 4A). En los resultados de la evaluación de la gravedad de GVHD usando el sistema de puntuación clínica, en los ratones tratados con Tacrolimus, se observó pelo erizado y lesiones graves de la piel, mientras que en los ratones tratados con el compuesto 229 se observaron ligeros síntomas de GVHD, incluyendo una ligera pérdida de peso. Esta reducción en los síntomas de GVHD mediante tratamiento con el compuesto 229 fue estadísticamente significativa (véase la FIG. 4B).

En consecuencia, el compuesto 229 de la presente invención tiene el efecto inhibitorio sobre GVHD en modelos de ratón, y el efecto inhibitorio del compuesto 229 es superior al del agente inmunosupresor convencional Tacrolimus. De este modo, el compuesto 229 de la presente invención se puede usar eficazmente como un nuevo agente inmunosupresor.

Ejemplo 5 Experimental: Efecto sobre el tratamiento de la esclerosis múltiple

A fin de examinar el efecto terapéutico del compuesto 229 de la presente invención frente a la esclerosis múltiple, se indujo Encefalomiелitis Autoinmune Experimental (EAE) en modelos murinos como se describe más abajo, los ratones se trataron con compuesto 229, y se evaluó el efecto del compuesto.

En el primer día de inducción, se mezclaron entre sí glicoproteína₃₅₋₅₅ oligodendrocítica de mielina (MOG₃₅₋₅₅, Peptron) (200 µg), mycobacterium tuberculosis (Difco, nº de Catálogo 231141) (500 µg) y adyuvante completo de Freund (Sigma Aldrich, nº de Catálogo F5506), y se sumergieron durante 5 minutos. Se inyectaron subcutáneamente 0,1 ml del péptido sumergido en ambos flancos de cada uno de ratones C57BL/6 (9 semanas, hembras, 18 ± 2 g), seguido de la inyección intravenosa de 0,1 mg de toxina tos ferínica (Sigma Aldrich, nº de Catálogo P2980) (200 ng). A los 2 días, se administró intravenosamente la misma cantidad de toxina tos ferínica. Se comprobó si la inmersión goteó desde la porción inyectada de los ratones, y también se examinó mediante observación visual si se indujo EAE a partir de los 7 días.

El compuesto 229 y Fingolimod que se usa actualmente en clínica para el tratamiento de esclerosis múltiple se disolvieron completamente en una mezcla de Cremophor EL-etanol (1:1, v/v) en una cantidad que corresponde a 7,5% (v/v) del volumen de administración, y la disolución del compuesto se diluyó en PBS. A los dos grupos de los ratones se les administraron oralmente 200 µl de la disolución diluida de compuesto 229 a cada una de las dosis de 25 y 50 mg/kg de forma separada, y al tercer grupo de los ratones se les administró oralmente 200 µl de la disolución diluida de Fingolimod a una dosis de 1 mg/kg sobre una base diaria desde el día 17 al día 37 (durante un total de 21 veces) después de comenzar el experimento. En un grupo de control de vehículo, se administraron 200 µl de una mezcla de Cremophor EL-etanol-PBS (3,75:3,75:92,5, v/v/v) a cada ratón de la misma manera que el grupo tratado. El índice de EAE se registró diariamente basándose en la observación visual usando un sistema de índice de gravedad (escala de 6 puntos (0 a 5)) a partir de los 7 días del experimento. Los síntomas de la esclerosis múltiple se evaluaron en base a los siguientes criterios:

- 0: sin anomalía;
- 1: cola no rígida;
- 2: cola no rígida y debilidad de las extremidades traseras;
- 3: parálisis de las extremidades traseras;
- 4: parálisis de las extremidades traseras y debilidad de las extremidades anteriores; y
- 5: moribundo.

Los resultados del análisis indicaron que, en todos los grupos de ensayo, se desarrolló EAE a partir de los 7 días del experimento, y el índice de gravedad a los 17 días del experimento fue $3 \pm 1,25$, indicando que se indujo una reacción aguda del 100%. En el caso de los ratones del grupo de control de vehículo, el índice de gravedad fue 3 ± 1 a los 17 días del experimento, $2,5 \pm 0,75$ a los 39 días (período de reacción crónica) y $2,33 \pm 0,25$ a los 101 días del experimento. El grupo de control de vehículo mostró un patrón remitente-recurrente y un índice de gravedad elevado a lo largo del período del experimento. En el grupo tratado con Fingolimod, el índice de gravedad fue 3 ± 1 a los 17 días del experimento, pero fue $1,5 \pm 0,5$ a los 39 días del experimento, indicando que el grupo tratado con Fingolimod mostró una reacción aguda aliviada y un efecto terapéutico de reacción crónica leve, en comparación con el grupo de control de vehículo. Sin embargo, el grupo tratado con Fingolimod mostró un incremento en el índice

de gravedad a partir de los 39 días del experimento tras terminar la administración del fármaco, y mostró un índice de gravedad elevado de $2,7 \pm 0,25$ a los 101 días del experimento. También, el grupo tratado con 25 mg/kg de compuesto 229 de la presente invención mostró un índice de gravedad de 3 ± 1 a los 17 días del experimento, que fue similar al del grupo de control de vehículo, pero mostró un índice de gravedad de $1,25 \pm 0,75$ a los 39 días del experimento y $1,17 \pm 0,75$ a los 55 días del experimento, sugiriendo que apareció un efecto terapéutico estadísticamente significativo en comparación con aquel en el grupo de control de vehículo. Sin embargo, en el grupo tratado con 25 mg/kg de compuesto 229, el índice de gravedad comenzó a aumentar desde los 57 días del experimento, y fue $1,83 \pm 0,5$ a los 101 días del experimento, que fue menor que aquel del grupo de control de vehículo, pero fue ligeramente mayor que aquel en la etapa inicial del experimento (#, $p < 0,05$; ##, $p < 0,01$; y ###, $p < 0,001$, en comparación con el grupo de control de vehículo; véase la FIG. 5). Además, el grupo tratado con 50 mg/kg de compuesto 229 de la presente invención mostró un índice de gravedad de $3 \pm 0,75$ a los 17 días del experimento, que fue similar al del grupo de control de vehículo, pero mostró un índice de gravedad de $0,9 \pm 0,25$ a los 39 días del experimento y $0,63 \pm 0,25$ a los 101 días del experimento, sugiriendo que apareció un efecto terapéutico estadísticamente significativo en comparación con aquel en el grupo de control de vehículo (*, $p < 0,05$; **, $p < 0,01$; y ***, $p < 0,001$, comparado con el grupo de control de vehículo; véase la FIG. 5). En el grupo tratado con 50 mg/kg de compuesto 229, el efecto terapéutico se mantuvo de forma continua tras la administración oral del compuesto, y este efecto difirió estadísticamente significativo de aquel en el grupo tratado con Fingolimod a los 49 días del experimento (†, $p < 0,05$; ††, $p < 0,01$; y †††, $p < 0,001$, comparado con el grupo tratado con Fingolimod; véase la FIG. 5). Cuando el compuesto 229 de la presente invención se usó a una dosis de 25 mg/kg, mostró un excelente efecto terapéutico en la etapa inicial, pero mostró un efecto ligeramente insignificante sobre la prevención de la recaída, y cuando el compuesto 229 de la presente invención se usó a una dosis de 50 mg/kg, mostró un efecto terapéutico en la etapa inicial y un efecto continuo en la prevención de la recaída. En consecuencia, el compuesto 229 de la presente invención tiene un efecto terapéutico frente a EAE en los modelos murinos, y su efecto terapéutico es superior y se mantiene durante un período de tiempo prolongado en comparación con Fingolimod, que es un agente terapéutico convencional frente a esclerosis múltiple. De este modo, el compuesto 229 de la presente invención es un nuevo agente terapéutico oral frente a esclerosis múltiple, que puede presentar una estrategia terapéutica más atractiva.

Ejemplo 6 Experimental: Efecto sobre la apoptosis de estirpes celulares de neoplasia linfoide

A fin de evaluar los efectos inhibidores del compuesto 457 frente a estirpes celulares de neoplasia linfoide, se llevó a cabo el siguiente experimento.

Cada una de las estirpes celulares de leucemia aguda de células T Jurkat, Molt4 y CCRF-CEM, la estirpe celular de leucemia aguda de células B Raji, y las líneas celulares de esclerosis múltiple KMS11, KMS12BM, KMS26, KMS28BM, e IM9, se resuspendió en medio RPMI que contiene 10% de FBS, a una concentración de $1,5 \times 10^5$ células/ml, y se cultivaron 200 μ l de cada una de las suspensiones celulares en una placa de 96 pocillos de fondo plano (Costar). La estirpe celular de linfoma aguda de células NK NK-92MI se resuspendió en medio α -MEM (suplementado con 20% de FBS, disolución de vitamina MEM 1X, 50 μ M de 2-mercaptoetanol, y penicilina/estreptomina 1X), a una concentración de $1,5 \times 10^5$ células/ml, y se cultivaron 200 μ l de la suspensión celular en una placa de 96 pocillos de fondo plano. Las células en cada pocillo se trataron con 10 μ l de cada uno de 0,1, 0,25, 0,5, 0,75 y 1 μ M del compuesto diluido con medio RPMI, seguido de la incubación de las células en una incubadora con 5% de CO₂ a 37°C durante 24 horas. En un grupo de control de vehículo, las células se trataron con 10 μ l de medio que contiene 0,05% de dimetilsulfóxido (DMSO, Sigma).

Las células se recogieron, y entonces se analizó su apoptosis mediante un citómetro de flujo tras teñir con Anexina V-7-AAD. Las células incubadas se recogieron, se colocaron en un tubo de FACS de 5 ml (BD Falcon), y se lavaron con 1 ml de amortiguador de clasificación celular activada por fluorescencia (FACS) (1% de FBS y 0,1% de azida sódica en PBS). Las células se resuspendieron en 0,1 ml de amortiguador de FACS, seguido del tratamiento y tinción de las células con ficoeritrina-Anexina V a temperatura ambiente durante 10 minutos. Después de 10 minutos de tinción, las células se trataron y se tiñeron con 7-AAD a temperatura ambiente durante 5 minutos. Las células teñidas se suspendieron en 0,3 ml de amortiguador de FACS, y entonces se analizaron mediante un citómetro de flujo. Como se muestra en las Tablas 12 a 15, los compuestos 065, 108, 229 y 457 de la presente invención mostraron efectos inductores de la apoptosis de diversas células de neoplasia linfoide. De este modo, los compuestos 065, 108, 229 y 457 de la presente invención se pueden usar como un nuevo fármaco contra la neoplasia linfoide.

Tabla 13

Estirpe celular	Fuente del tumor	Dosis de administración del Compuesto 065 (media \pm SD, μ mol/l)
		Dosis Letal 50 (Apoptosis)
Jurkat	Leucemia aguda de células T	0,79 \pm 0,01
Molt4	Leucemia aguda de células T	1,58 \pm 0,03

IM9	Mieloma múltiple	1,21 ± 0,01
-----	------------------	-------------

Tabla 14

Estirpe celular	Fuente del tumor	Dosis de administración del Compuesto 108 (media ± SD, μmol/l)
		Dosis Letal 50 (Apoptosis)
Jurkat	Leucemia aguda de células T	0,78 ± 0,04
Molt4	Leucemia aguda de células T	1,38 ± 0,04
IM9	Mieloma múltiple	1,41 ± 0,03

Tabla 15

Estirpe celular	Fuente del tumor	Dosis de administración del Compuesto 229 (media ± SD, μmol/l)
		Dosis Letal 50 (Apoptosis)
Jurkat	Leucemia aguda de células T	0,62 ± 0,00
Molt4	Leucemia aguda de células T	1,30 ± 0,05
KMS 11	Mieloma múltiple	0,35 ± 0,09
KMS12BM	Mieloma múltiple	0,94 ± 0,09
KMS20	Mieloma múltiple	0,74 ± 0,05
KMS26	Mieloma múltiple	1,31 ± 0,35
KMS28BM	Mieloma múltiple	0,49 ± 0,08
IM9	Mieloma múltiple	0,90 ± 0,03

5

Tabla 16

Estirpe celular	Fuente del tumor	Dosis de administración del Compuesto 457 (media ± SD, μmol/l)
		Dosis Letal 50 (Apoptosis)
Jurkat	Leucemia aguda de células T	0,20 ± 0,01
Molt4	Leucemia aguda de células T	0,25 ± 0,11
CCRF-CEM	Leucemia aguda de células T	0,17 ± 0,00
Raji	Leucemia aguda de células B	0,68 ± 0,05
KMS 11	Mieloma múltiple	0,63 ± 0,31
KMS12BM	Mieloma múltiple	0,22 ± 0,02
KMS26	Mieloma múltiple	0,55 ± 0,12
KMS28BM	Mieloma múltiple	0,47 ± 0,06
IM9	Mieloma múltiple	0,38 ± 0,01
NK-92MI	Linfoma agudo de células NK	0,46 ± 0,01

Ejemplo 7 Experimental: Ensayo de toxicidad

ES 2 651 312 T3

5 Se administró oralmente una vez por cada una de las dosis de 10 mg/kg, 50 mg/kg y 100 mg/kg, a ratones macho ICR una suspensión de Compuesto 229 en disolución de metilcelulosa al 0,5%, y se investigaron la tasa de supervivencia y el peso corporal de los ratones durante 7 días. Después de tal administración, se monitorizó la muerte o no de los ratones, la condición clínica y el cambio de peso corporal. Se llevó a cabo el ensayo hematológico y el examen bioquímico de la sangre. Tras llevar a cabo las autopsias, se observaron a simple vista anomalías o no de órganos en las cavidades abdominal y torácica.

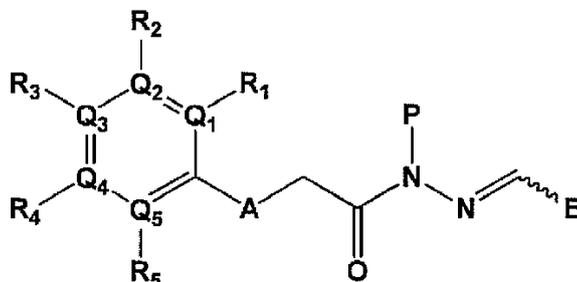
10 Como resultado, no hay ninguna condición clínica notable o ningún ratón muerto. En el cambio del peso corporal, el ensayo hematológico, el examen bioquímico de la sangre y el examen de la autopsia, tampoco se observó ningún cambio debido a toxicidad. De manera que, el compuesto 229 no mostró ningún cambio debido a toxicidad hasta la dosis de 100 mg/kg.

Por lo tanto, el Compuesto 229 tiene la dosis letal 50 (LD50) de 100 mg/kg, de manera que es seguro.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la siguiente fórmula 1, un estereoisómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

[Fórmula 1]



5

en la que

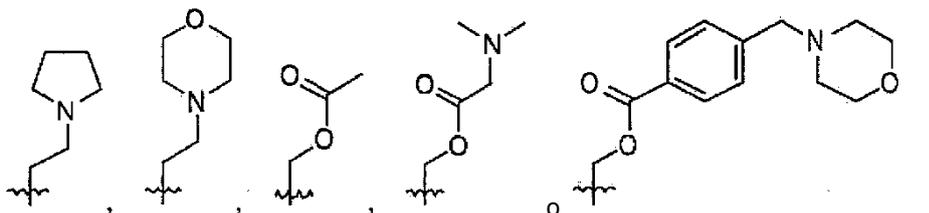
A es N-H, O, o S;

Q₁, Q₂, Q₃, Q₄ y Q₅ son cada uno independientemente C o N;

10

R₁, R₂, R₃, R₄ y R₅ están/son cada uno independientemente ausentes, -H, -CF₃, -F, -Br, cianuro, -CH₂OH, -(CO)NH₂, -alquil(C₁₋₆), -alcoxi(C₁₋₃), -NH₂, -N(CH₃)₂, o heteroarilo o heterocicloalquilo de 4, 5 o 6 miembros que comprende 1 a 3 miembros seleccionados del grupo que consiste en N, O y S (dicho heteroarilo o heterocicloalquilo tiene al menos un sustituyente seleccionado de -H, halógeno y amina);

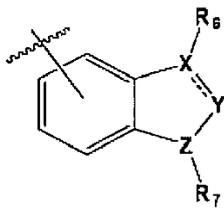
P es -H, -(C₁₋₃)OH, -alquil(C₁₋₆), -alquil(CO)(C₁₋₆);



15

y

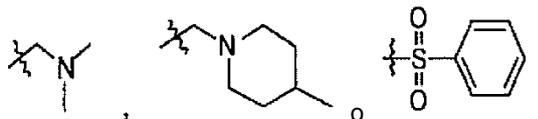
B es



en la que, X, Y y Z son cada uno independientemente C, N o S, en la que B está unido al compuesto vía el anillo bencénico solamente, y

20

R₆ y R₇ están/son cada uno independientemente ausente, -H, -Br, -alquil(C₁₋₆), -(C₁₋₃)OH,



2. El compuesto según la reivindicación 1, o un un estereoisómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

A es N-H, O o S;

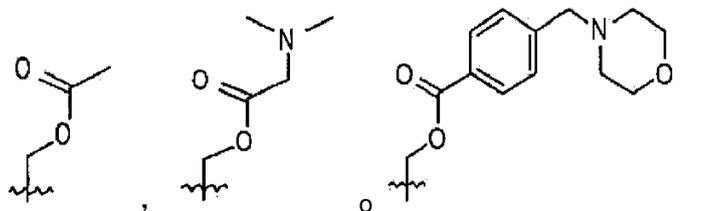
25

Q₁, Q₂, Q₃, Q₄ y Q₅ son C;

R₂ y R₄ son H;

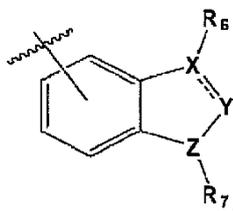
R₁, R₃ y R₅ son cada uno independientemente -H, -F, -Br, metilo, etilo, -CH₂OH, cianuro, -NH₂, o un heteroarilo o heterocicloalquilo de 4, 5 o 6 miembros que comprende 1 a 3 miembros seleccionados del grupo que consiste en N, O y S;

5 P es -H, metilo, -CH₂OH, -CH₂CH₂OH,



y

B es



10 en la que X e Y es C, en la que B está unido al compuesto vía el anillo bencénico solamente, Z es N, y R₆ y R₇ son cada uno independientemente -H, metilo o -CH₂CH₂OH.

3. El compuesto según la reivindicación 1, un estereoisómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:

- (E)-N'-((1H-indol-4-il)metilen)-2-(mesitiloxi)acetohidrazida;
- 15 (E)-N'-((1H-indol-5-il)metilen)-2-(4-bromo-2,6-dimetilfenoxi)acetohidrazida;
- (E)-N'-((1H-indol-6-il)metilen)-2-(mesitiloxi)acetohidrazida;
- (E)-N'-((1H-indol-4-il)metilen)-2-(4-bromo-2,6-dimetilfenoxi)acetohidrazida;
- (E)-N'-((1H-indol-6-il)metilen)-2-(4-bromo-2,6-dimetilfenoxi)acetohidrazida;
- (E)-N'-((1H-indol-4-il)metilen)-2-(mesitilamino)acetohidrazida;
- 20 (E)-N'-((1H-indol-4-il)metilen)-2-(2,6-dimetil-4-(piridin-3-il)fenoxi)acetohidrazida;
- (E)-N'-((1H-indol-6-il)metilen)-2-(2,6-dimetil-4-(piridin-3-il)fenoxi)acetohidrazida;
- (E)-N'-((1H-indol-4-il)metilen)-2-(2-(piridin-3-il)fenoxi)acetohidrazida;
- (E)-N'-((1H-indol-4-il)metilen)-2-(mesitiltio)acetohidrazida;
- (E)-N'-((1H-indol-4-il)metilen)-2-(2,6-dimetil-4-(pirimidin-5-il)fenoxi)acetohidrazida;
- 25 (E)-N'-((1H-indol-6-il)metilen)-2-(mesitiltio)acetohidrazida;
- (E)-2-(mesitiloxi)-N-metil-N'-((1-metil-1H-indol-4-il)metilen)acetohidrazida;
- (E)-N'-((1H-indol-4-il)metilen)-N-(2-hidroxi-etil)-2-(mesitiloxi)acetohidrazida;
- (E)-N'-((1-(2-hidroxi-etil)-1H-indol-4-il)metilen)-2-(mesitiloxi)acetohidrazida;
- (E)-N'-((1H-indol-4-il)metilen)-2-(2,4-dimetil-6-(piridin-3-il)fenoxi)acetohidrazida;
- 30 (E)-N'-((1H-indol-6-il)metilen)-2-(2,4-dimetil-6-(piridin-3-il)fenoxi)acetohidrazida;
- (E)-N'-((1H-indol-5-il)metilen)-2-(2,4-dimetil-6-(piridin-3-il)fenoxi)acetohidrazida;

- (E)-N'-((1H-indol-4-il)metilen)-2-((2-metilpiridin-3-il)oxi)acetohidrazida;
- (E)-N'-((1H-indol-6-il)metilen)-N-(2-hidroxietil)-2-(mesitiloxi)acetohidrazida;
- (E)-N'-((1H-indol-6-il)metilen)-2-(2,4-dimetil-6-(piridin-4-il)fenoxi)acetohidrazida;
- (E)-N'-((1H-indol-6-il)metilen)-2-(2-(furan-3-il)-4,6-dimetilfenoxi)acetohidrazida;
- 5 (E)-N'-((1H-indol-4-il)metilen)-2-(4-(hidroximetil)-2,6-dimetilfenoxi)acetohidrazida;
- (E)-N'-((1H-indol-6-il)metilen)-2-(4-(hidroximetil)-2,6-dimetilfenoxi)acetohidrazida;
- (E)-N'-((1H-indol-6-il)metilen)-2-(2,4-dimetil-6-(tetrahidrofuran-3-il)fenoxi)acetohidrazida;
- (E)-N'-((1H-indol-4-il)metilen)-2-(4-amino-2,6-dimetilfenoxi)acetohidrazida;
- (E)-N'-((1H-indol-6-il)metilen)-N-(hidroximetil)-2-(mesitiloxi)acetohidrazida;
- 10 2-(dimetilamino)acetato de (E)-(2-((1H-indol-6-il)metilen)-1-(2-(mesitiloxi)acetil)hidrazinil)metilo;
- (E)-N'-((1H-indol-6-il)metilen)-2-(4-ciano-2,6-dimetilfenoxi)acetohidrazida;
- 2-(dimetilamino)acetato de (E)-(2-((1H-indol-4-il)metilen)-1-(2-(mesitiloxi)acetil)hidrazinil)metilo;
- (E)-N'-((1H-indol-6-il)metilen)-N-acetil-2-(mesitiloxi)acetohidrazida;
- (E)-N'-((1H-indol-4-il)metilen)-N-(hidroximetil)-2-(mesitiloxi)acetohidrazida;
- 15 4-(morfolinometil)benzoato de (E)-(2-((1H-indol-4-il)metilen)-1-(2-(mesitiloxi)acetil)hidrazinil)metilo;
- acetato de (E)-(2-((1H-indol-6-il)metilen)-1-(2-(mesitiloxi)acetil)hidrazinil)metilo;
- (E)-N'-((1H-indol-6-il)metilen)-2-(2,6-dimetilfenoxi)acetohidrazida;
- (E)-N'-((1H-indol-4-il)metilen)-2-(2-bromo-4,6-dimetilfenoxi)acetohidrazida;
- (E)-N'-((1H-indol-6-il)metilen)-2-(2-bromo-4,6-dimetilfenoxi)acetohidrazida;
- 20 4-(morfolinometil)benzoato de (E)-(2-((1H-indol-6-il)metilen)-1-(2-(mesitiloxi)acetil)hidrazinil)metilo;
- (E)-N'-((1H-indol-6-il)metilen)-2-(2-metil-6-(tetrahidrofuran-3-il)fenoxi)acetohidrazida;
- (E)-N'-((1H-indol-4-il)metilen)-2-(2-metil-6-(tetrahidrofuran-3-il)fenoxi)acetohidrazida;
- (E)-N'-((1H-indol-6-il)metilen)-2-(2-(furan-3-il)-6-metilfenoxi)acetohidrazida;
- (E)-N'-((1H-indol-4-il)metilen)-2-(2-(furan-3-il)-6-metilfenoxi)acetohidrazida;
- 25 (E)-N'-((1H-indol-4-il)metilen)-2-(2-(furan-2-il)-4,6-dimetilfenoxi)acetohidrazida;
- (E)-N'-((1H-indol-4-il)metilen)-2-((2-(furan-3-il)piridin-3-il)oxi)acetohidrazida;
- (E)-N'-((1H-indol-4-il)metilen)-2-(2,4-dimetil-6-(tetrahidrofuran-3-il)fenoxi)acetohidrazida;
- (E)-N'-((1H-indol-6-il)metilen)-2-(4-(furan-3-il)-2,6-dimetilfenoxi)acetohidrazida;
- (E)-N'-((1H-indol-6-il)metilen)-2-(2,6-dimetil-4-(tetrahidrofuran-3-il)fenoxi)acetohidrazida;
- 30 (E)-N'-((1H-indol-4-il)metilen)-2-((2-etil-6-metilpiridin-3-il)oxi)acetohidrazida;
- (E)-N'-((1H-indol-6-il)metilen)-2-((2-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il)oxi)acetohidrazida;
- (E)-N'-((1H-indol-6-il)metilen)-2-(2,4-dimetil-6-(tetrahidrofuran-2-il)fenoxi)acetohidrazida;
- (E)-N'-((1H-indol-4-il)metilen)-2-(2-(furan-3-il)-4,6-dimetilfenoxi)acetohidrazida;
- (E)-N'-((1H-indol-4-il)metilen)-2-(4-(furan-3-il)-2,6-dimetilfenoxi)acetohidrazida;
- 35 (E)-N'-((1H-indol-4-il)metilen)-2-(2,6-dimetil-4-(tetrahidrofuran-3-il)fenoxi)acetohidrazida;
- (E)-N'-((1H-indol-6-il)metilen)-2-((2-(tiofen-3-il)piridin-3-il)oxi)acetohidrazida;
- (E)-N'-((1H-indol-4-il)metilen)-2-(2,4-dimetil-6-(tiofen-2-il)fenoxi)acetohidrazida;

(E)-N'-((1H-indol-4-il)metilen)-2-(2-(furan-2-il)-4-methoxifenoxi)acetohidrazida;

(E)-2-(2,4-dimetil-6-(tetrahidrofuran-3-il)fenoxi)-N-metil-N'-((1-metil-1H-indol-6-il)metilen)acetohidrazida;

(E)-N'-((1H-indol-6-il)metilen)-2-(4-fluoro-2-metil-6-(tetrahidrofuran-3-il)fenoxi)acetohidrazida;

(E)-N'-((1H-indol-4-il)metilen)-2-(4-fluoro-2-metil-6-(tetrahidrofuran-3-il)fenoxi)acetohidrazida;

5 (E)-2-(4-fluoro-2-metil-6-(tetrahidrofuran-3-il)fenoxi)-N-metil-N'-((1-metil-1H-indol-6-il)metilen)acetohidrazida;
y

(E)-N'-((1H-indol-6-il)metilen)-2-(2,4-dimetil-6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)fenoxi)acetohidrazida.

4. El compuesto según la reivindicación 3, un estereoisómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:

10 (E)-N'-((1H-indol-4-il)metilen)-2-(mesitiloxi)acetohidrazida;

(E)-N'-((1H-indol-6-il)metilen)-2-(mesitiloxi)acetohidrazida;

(E)-N'-((1H-indol-6-il)metilen)-2-(2,4-dimetil-6-(tetrahidrofuran-3-il)fenoxi)acetohidrazida; y

(E)-N'-((1H-indol-6-il)metilen)-2-(2,4-dimetil-6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)fenoxi)acetohidrazida.

15 5. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto según la reivindicación 1 o 2, un estereoisómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

6. La composición farmacéutica según la reivindicación 5, para uso en la prevención o el tratamiento de una enfermedad asociada con la inhibición frente a la actividad de células T.

20 7. La composición farmacéutica para uso según la reivindicación 6, en la que la enfermedad es la enfermedad del injerto frente al hospedante (GVHD) tras el trasplante de células madre hematopoyéticas o el trasplante de órganos, esclerosis múltiple o artritis reumatoide.

8. La composición farmacéutica según la reivindicación 5, para uso en el tratamiento de neoplasia linfoide.

9. La composición farmacéutica para uso según la reivindicación 8, en la que la neoplasia linfoide es leucemia linfoide T, leucemia linfoide B, leucemia NK, leucemia NKT, mieloma múltiple, linfoma T o linfoma B.

Fig. 1

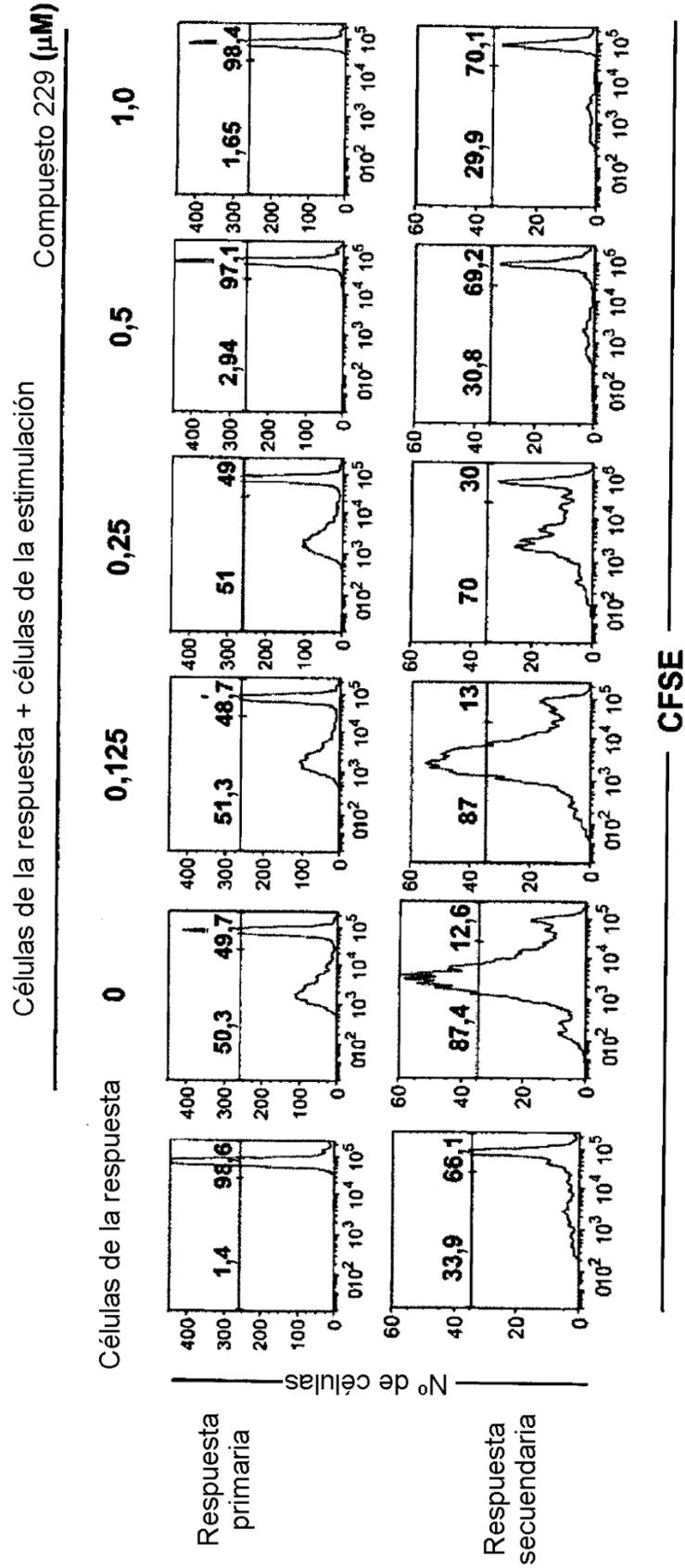


Fig. 2

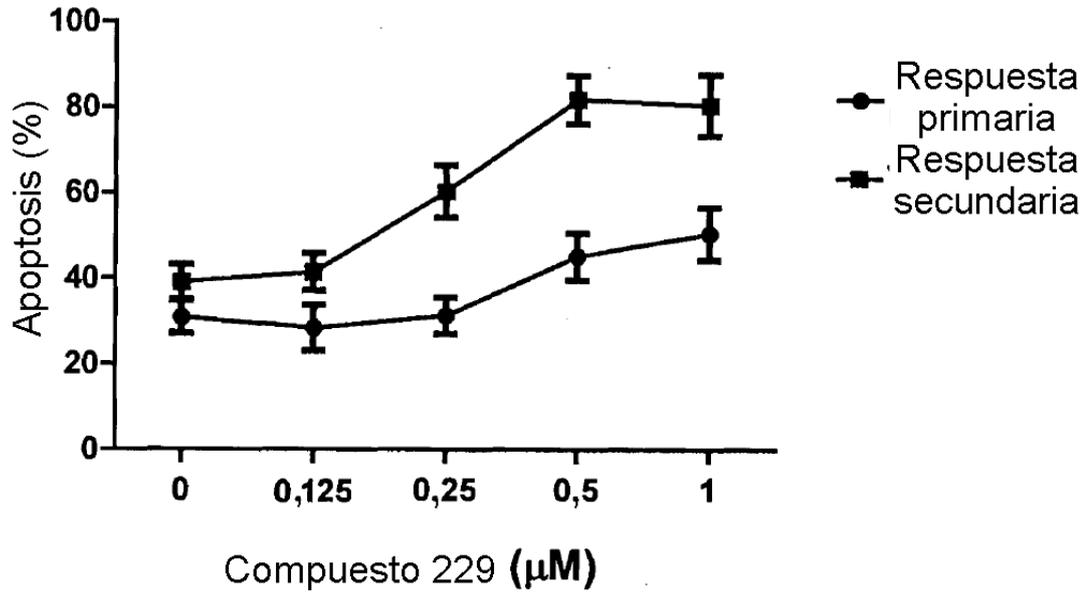


Fig. 3

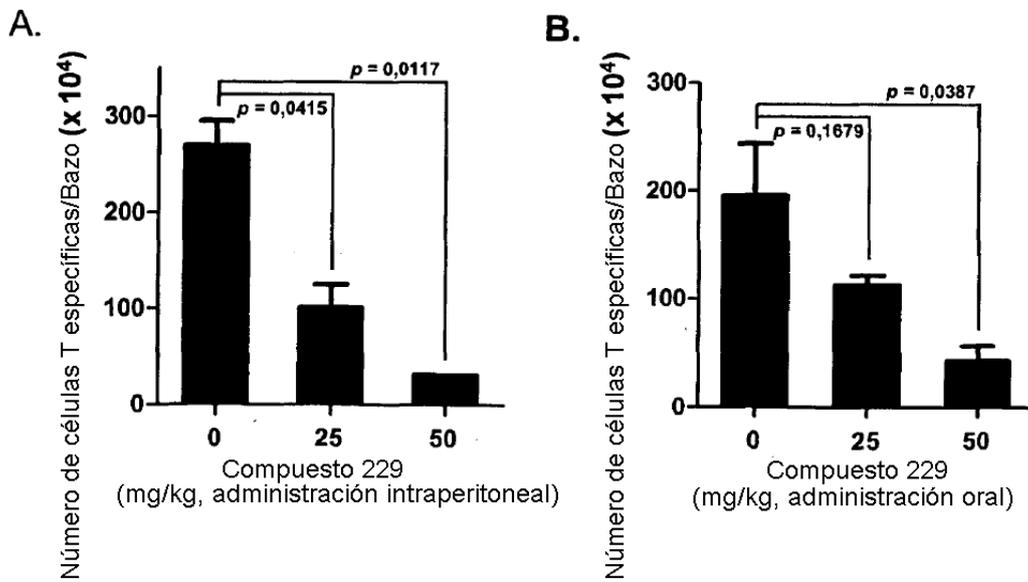
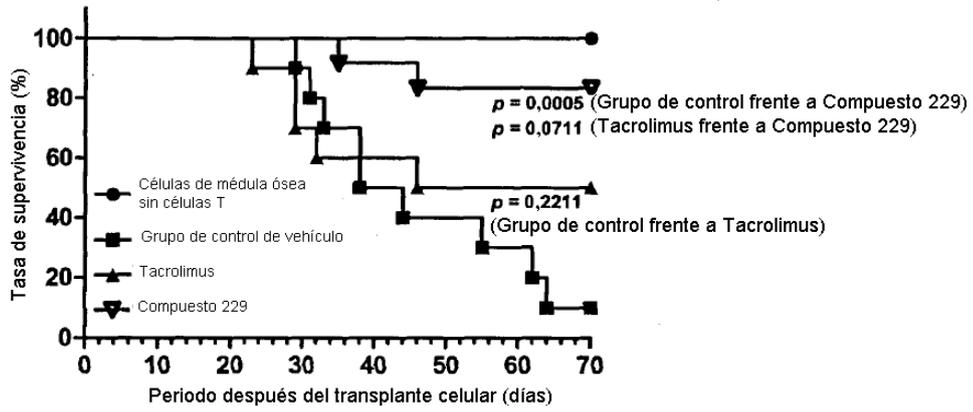


Fig. 4

A.



B.

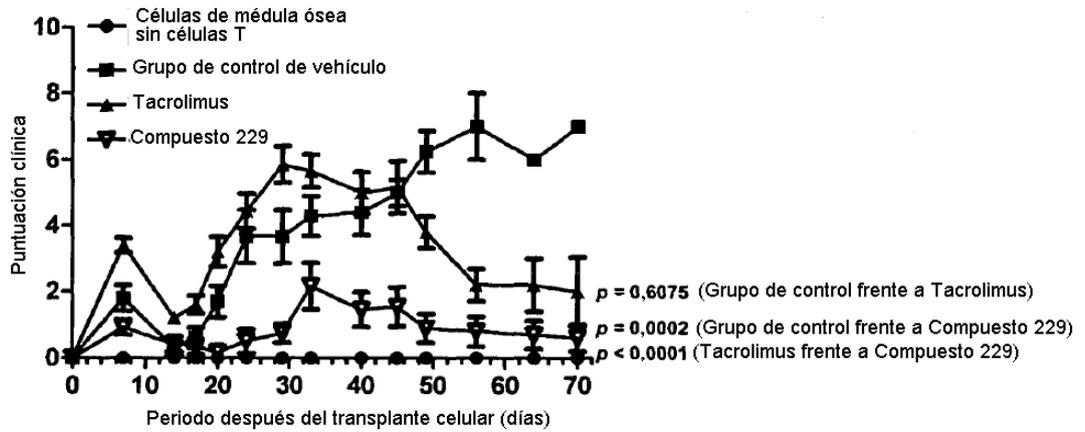


Fig. 5.

