

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 689 484**

51 Int. Cl.:

C07C 235/38	(2006.01) C07C 231/02	(2006.01)
A61P 13/12	(2006.01) A61K 31/4192	(2006.01)
C07D 213/643	(2006.01) C07D 261/08	(2006.01)
A61K 31/435	(2006.01) A61P 9/10	(2006.01)
A61P 35/00	(2006.01) A61K 31/196	(2006.01)
A61P 11/00	(2006.01) A61P 17/02	(2006.01)
C07D 213/16	(2006.01) C07D 253/04	(2006.01)
A61K 31/426	(2006.01) A61K 31/5375	(2006.01)
A61P 29/00	(2006.01) A61P 43/00	(2006.01)
C07D 295/03	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.07.2007** **E 14173039 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.07.2018** **EP 2799427**

54 Título: **Compuestos terapéuticos**

30 Prioridad:

05.07.2006 AU 2006903625

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
14.11.2018

73 Titular/es:

FIBROTECH THERAPEUTICS PTY LTD (100.0%)
Level 9, 278 Collins Street
Melbourne, VIC 3000, AU

72 Inventor/es:

WILLIAMS, SPENCER JOHN;
STAPLETON, DAVID;
ZAMMIT, STEVEN;
KELLY, DARREN JAMES;
GILBERT, RICHARD ERNEST y
KRUM, HENRY

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 689 484 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos terapéuticos

5 Campo de la invención

[0001] La presente invención se refiere a compuestos para el tratamiento de trastornos médicos. La presente invención se refiere además al uso de los compuestos para el tratamiento de trastornos médicos, en particular estados asociados con la fibrosis tisular.

10 Antecedentes de la invención

[0002] El tranilast (ácido n-[3,4-dimetoxicinnamoilo]antranílico) es un agente antifibrótico utilizado en Japón para el tratamiento de trastornos fibróticos de la piel tales como queloides [8] y esclerodermia [9]. Aunque los mecanismos precisos y modo de acción se conocen por completo, su capacidad para inhibir fosforilación de ERK [20], un importante intermedio en la vía de señalización de TGF- β , puede ser la base de sus efectos antifibróticos, con acciones conocidas de tranilast incluyendo la inhibición de la producción de matriz extracelular inducida por TGF- β en un rango de tipos de células [10, 11, 14, 16]. También se ha demostrado que Tranilast atenúa la síntesis de colágeno inducida por TGF- β en fibroblastos cardíacos utilizando un modelo experimental de enfermedad diabética por cáncer [15].

[0003] La fibrosis es una respuesta común a una gama de insultos de tejidos que pueden conducir a la disfunción orgánica. Las enfermedades que se caracterizan por dicha fibrosis patológica incluyen cirrosis hepática, fibrosis intersticial pulmonar, glomerulonefritis, insuficiencia cardíaca (isquémica y no isquémica), nefropatía diabética, esclerodermia, exceso de tejido cicatricial después de la cirugía o inserción del dispositivo, enfermedad renal progresiva, glomerulonefritis, hipertensión, insuficiencia cardíaca debido a cardiopatía isquémica, enfermedad cardíaca valvular o enfermedad cardíaca hipertensiva y cicatrices hipertróficas. Además, la elaboración de la matriz patológica también tiene un papel en la progresión fibroproliferativa del tumor y la metástasis.

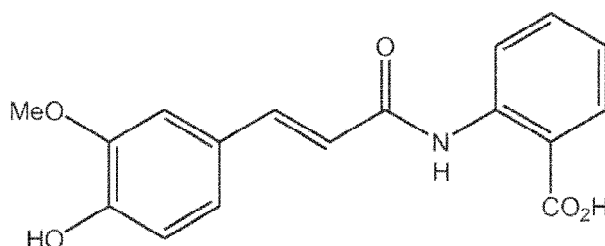
[0004] Los sujetos diabéticos tienen un riesgo de dos o cinco veces mayor de desarrollar insuficiencia cardíaca [1]. Además de la cardiopatía isquémica, la insuficiencia cardíaca en la diabetes también se asocia con una miocardiopatía, independiente de la enfermedad arterial coronaria [2]. Esta denominada "miocardiopatía diabética" se caracteriza histológicamente por fibrosis miocárdica con elasticidad miocárdica reducida, contractilidad alterada y disfunción cardíaca manifiesta [3-6]. En consecuencia, las estrategias que reducen la acumulación patológica de la matriz extracelular se han defendido como posibles terapias para el tratamiento y prevención de la insuficiencia cardíaca en estados diabéticos y no diabéticos [7].

[0005] El tratamiento actual de la insuficiencia cardíaca crónica se centra en la modulación de la activación neurohormonal que típicamente se desarrolla en respuesta a las anomalías funcionales en evolución. Sin embargo, a pesar de dicha terapia, frecuentemente utilizada en combinación, la disfunción cardíaca continúa progresando en la mayoría de los pacientes. Dada la importancia de la fibrosis patológica en la remodelación cardíaca adversa, se ha sugerido un posible papel de los agentes antifibróticos [16]. Los estudios realizados durante más de una década han indicado consistentemente un papel importante para el factor de crecimiento prosclelerótico, transformando el factor de crecimiento β (TGF- β) en la fibrosis y disfunción del órgano [17], de modo que el bloqueo de su expresión y acción representa una diana importante terapéutica.

[0006] También se ha demostrado que Tranilast reduce la inflamación en enfermedades alérgicas, como la rinitis alérgica y el asma bronquial, etc. [42].

[0007] Además, se ha demostrado que tranilast tiene actividad antiproliferativa [43, 44].

[0008] Sin embargo, recientemente se ha demostrado [19] que los factores genéticos en ciertos pacientes, específicamente una variante UGT1A1 de síndrome de Gilbert, confiere susceptibilidad a hiperbilirrubinemia inducida por tranilast. Dicha hiperbilirrubinemia puede asociarse con el tranilast mismo o la formación, in vivo, del siguiente metabolito tranilast



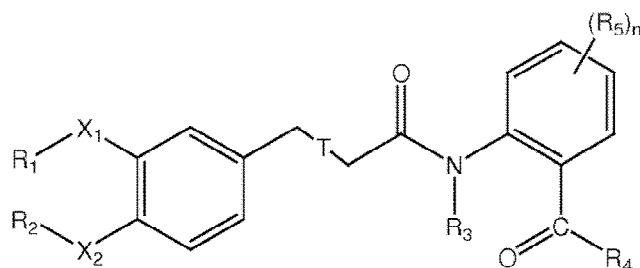
[0009] Sería útil proporcionar compuestos adicionales con potencial actividad antifibrótica, antiinflamatoria y antiproliferativa o antineoplásica para el tratamiento o la prevención de enfermedades asociadas con enfermedades de la fibrosis caracterizadas por inflamación y enfermedad neoplásica (tanto benignas como malignas), y como alternativas/adjuntos a tranilast.

[0010] El documento JP H10 306024 A describe ciertos derivados de 2-acilaminobenzamida como agentes preventivos y terapéuticos contra enfermedades glomerulares tales como glomerulonefritis y nefritis diabética.

[0011] Es un objeto de la presente invención superar o al menos aliviar una o más de las dificultades y/o deficiencias relacionadas con la técnica anterior.

Sumario de la invención

[0012] La presente invención proporciona un compuesto de la Fórmula 2



Fórmula 2

para uso en el tratamiento de la glomerulosclerosis segmentaria focal;

en donde R_1 y R_2 , que pueden ser iguales o diferentes, se seleccionan del grupo que consiste en un C_1 a C_{10} alquilo, C_3 a C_{10} cicloalquilo, C_3 a C_{10} cicloalquilmetilo, C_3 a C_{10} alqueno, C_3 a C_{10} alquino y una cadena que contiene un anillo heterocíclico o fusionado; cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido;

X_1 y X_2 son iguales o diferentes y se seleccionan del grupo que consiste en un enlace, O, N y S;

T es un enlace simple o doble;

R_3 se selecciona del grupo que consiste en H, C_3 a C_{10} alqueno, C_3 a C_{10} alquino y una cadena que contiene un anillo heterocíclico o fusionado, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido;

R_4 se selecciona del grupo que consiste en H, OH, OR_6 , NHR_6 o NR_6R_7 ;

R_5 se selecciona del grupo que consiste en H, NHR_6 , NR_6R_7 , OR_6 , halógeno, C_3 a C_{10} alqueno, C_3 a C_{10} alquino y una cadena que consiste en un anillo heterocíclico o fusionado; cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido;

R_6 y R_7 , que pueden ser iguales o diferentes, se seleccionan del grupo que consiste en H, C_1 a C_{10} alquilo, C_3 a C_{10} cicloalquilo, C_3 a C_{10} cicloalquilmetilo, C_3 a C_{10} alqueno, C_3 a C_{10} alquino, arilo, C_5 a C_{20} alcarilo, y una cadena hidrocarbonada que contiene un anillo heterocíclico o fusionado, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido;

R_8 se selecciona del grupo que consiste en H, C_1 a C_{10} alquilo, C_3 a C_{10} cicloalquilo, C_3 a C_{10} cicloalquilmetilo, C_3 a C_{10} alqueno, C_3 a C_{10} alquino, arilo, C_5 a C_{20} alcarilo y una cadena hidrocarbonada que contiene un heterociclo o anillo fusionado, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido; y

n es un número entero entre 0 y 4;

o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos;

con la condición de que cuando X_1 y X_2 son ambos O o un enlace, y uno de R_1 o R_2 es un C_1 a C_4 alquilo, el otro de R_1 o R_2 es C_4 a C_{10} alquilo, C_3 a C_{10} cicloalquilo, C_3 a C_{10} cicloalquilmetilo, C_3 a C_{10} alqueno, o una cadena que contiene un anillo heterocíclico o fusionado; y

con la condición de que el compuesto no sea Tranilast.

[0013] Sorprendentemente, se ha descubierto que los compuestos de la Fórmula 2 anterior pueden exhibir actividad antifibrótica y, en ciertos casos, actividad antifibrótica mejorada significativa.

[0014] Los compuestos preferidos son aquellos en los que X_1 y X_2 son O. Los compuestos preferidos son también aquellos en los que X_1 y X_2 son O y R_1 o R_2 es metilo. Los compuestos preferidos son también aquellos en los que X_1 y X_2 son O, R_1 o R_2 es metilo, y R_3 es H. Los compuestos preferidos son también aquellos en los que X_1 y X_2 son O, R_1 o R_2 es metilo, R_3 es H y R_4 es OH o NHR_5 . Los compuestos preferidos son también aquellos en los que X_1 y X_2 son O, R_1 o R_2 es metilo, R_3 es H, R_4 es OH o NHR_5R , y R_s es H o halógeno. Los compuestos preferidos son también aquellos en los que X_1 y X_2 son O y R_1 o R_2 es un alquino o una cadena que contiene un triazol. Los compuestos preferidos son también aquellos en los que X_1 y X_2 son O y R_1 o R_2 es un C_3 a C_8 alquino terminal o no terminal, preferiblemente el alquino es propargilo. Los compuestos preferidos son también aquellos en los que X_1 y X_2 son O y R_1 o R_2 es una cadena que contiene un 1,4-disustituido-1,2,3-triazol. Los compuestos preferidos son también aquellos en los que X_1 y X_2 son O y R_1 o R_2 incluyen un grupo ciclopentilo, ciclohexilo, ciclopentilmetilo o ciclohexilmetilo.

[0015] Más preferiblemente, esos compuestos son aquellos en los que:

X_1 y X_2 son O;

R_1 o R_2 es metilo;

R_3 es H;

R_4 es OH o NHR_6 ;

R_5 es preferiblemente H o un halógeno, por ejemplo, Br, I, Cl o F, más preferiblemente Br;

R_1 o R_2 es un alquino, una cadena que contiene un triazol, un grupo ciclopentilo, un grupo ciclohexilo, un grupo ciclopentilmetilo o un grupo ciclohexilmetilo; y

R_6 es H.

[0016] En una forma particularmente preferida, los compuestos se pueden seleccionar de aquellos en los que R_1 o R_2 es metilo.

[0017] Preferiblemente uno de R_1 y R_2 es metilo y el otro de R_1 y R_2 es un C_3 a C_{10} cicloalquilo, C_3 a C_{10} cicloalquilo-metilo, C_3 a C_{10} alquino o una cadena que contiene un triazol. Preferiblemente, el triazol es un 1,2,3-triazol 1,4-disustituido.

[0018] Cuando R_1 o R_2 es un alquino, preferiblemente el alquino es un terminal C_5 a C_8 o alquino no terminal, lo más preferiblemente propargilo.

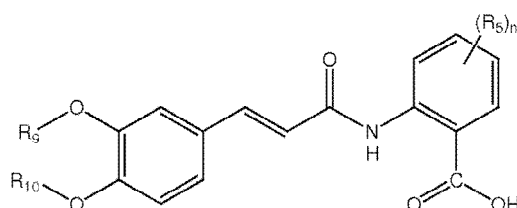
Descripción detallada de la invención

[0019] El término "alquilo" como se usa en este documento incluye radicales alquilo lineales y ramificados, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, etc.

[0020] El término "arilo", como se usa en el presente documento, se refiere a anillos aromáticos sustituidos o no sustituidos que están condensados, sin fusionar o unidos y pueden incluir uno o más heteroátomos.

[0021] El término "anillo fusionado" como se usa en el presente documento se refiere a dos o más anillos unidos entre sí a través de uno o más átomos. El término incluye anillos fusionados sustituidos o no sustituidos.

[0022] Los compuestos preferidos de la presente invención para uso en el tratamiento de la glomeruloesclerosis segmentaria focal son de la Fórmula 3



Formula 3

donde R_9 o R_{10} , que pueden ser iguales o diferentes, se seleccionan del grupo que consiste en C_1 a C_{10} alquilo, C_3 a C_8 alquino o alquino no terminal, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclohexilmetilo y ciclopentilmetilo;

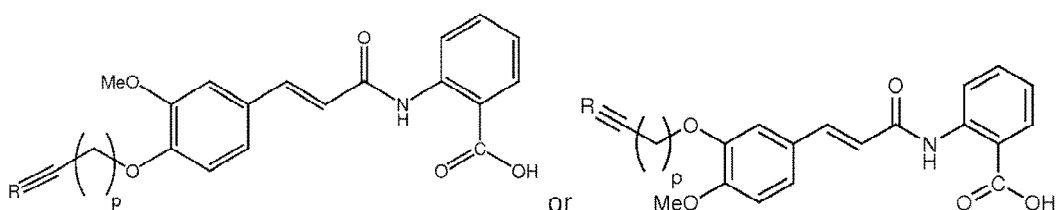
o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos;

con la condición de que cuando uno de R_9 o R_{10} es un C_1 a C_4 alquilo, el otro de R_9 o R_{10} es un C_4 a C_{10} alquilo, C_3 a C_{10} cicloalquilo, C_3 a C_{10} cicloalquilmetilo, C_3 a C_{10} alquino o una cadena que contiene un anillo heterocíclico o fusionado, o cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido; y

con la condición de que el compuesto no sea Tranilast.

[0023] En una realización preferida, la presente invención proporciona un compuesto de la Fórmula 3 para uso en el tratamiento de glomeruloesclerosis segmentaria focal, en donde uno de R_9 o R_{10} incluye un C_3 a C_8 alquino y el otro de R_9 o R_{10} es metilo. El alquino puede ser un alquino terminal o no terminal.

[0024] En una realización adicional, el compuesto para uso en el tratamiento de glomeruloesclerosis segmentaria focal tiene la Fórmula 4 o Fórmula 5



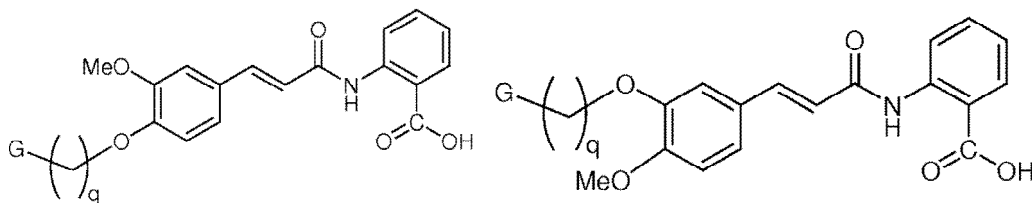
Formula 4

Formula 5

en donde p es un número entero entre 1 y 10, preferiblemente entre 1 y 6; y R se selecciona del grupo que consiste en H y C_1 a C_{10} alquilo;

o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

[0025] En una realización adicional, el compuesto para uso en el tratamiento de glomeruloesclerosis segmentaria focal tiene la Fórmula 6 o Fórmula 7



Formula 6

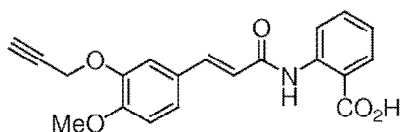
Formula 7

donde G es un anillo de ciclopentilo, un anillo de ciclohexilo o un 1,2,3-triazol 1,4-disustituido; y

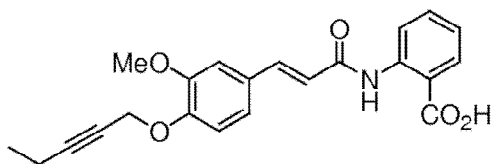
q es un número entero entre 0 y 6

o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

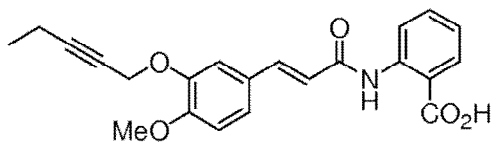
[0026] Los compuestos para uso en el tratamiento de la glomeruloesclerosis segmentaria focal de la presente invención se pueden seleccionar de uno o más del grupo que consiste en



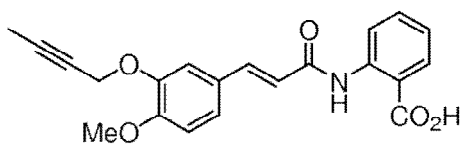
5



10

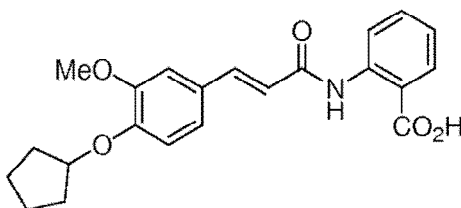


15



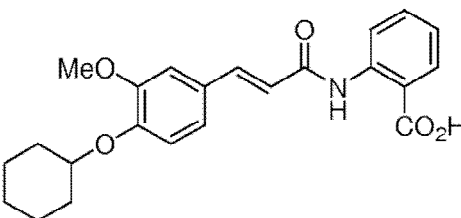
20

25



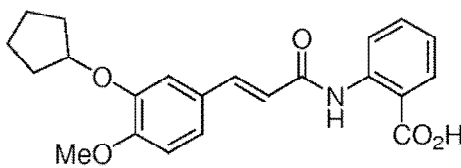
30

35



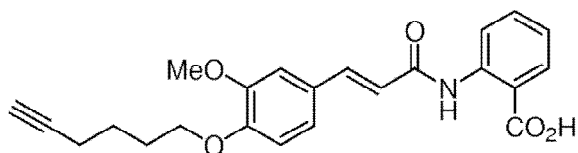
40

45

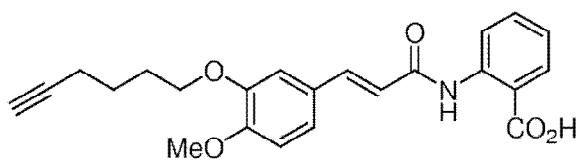


50

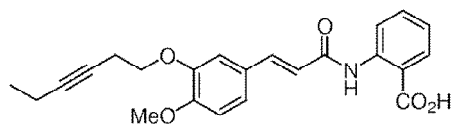
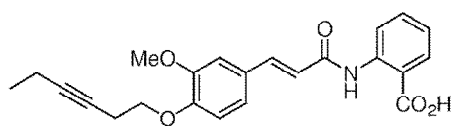
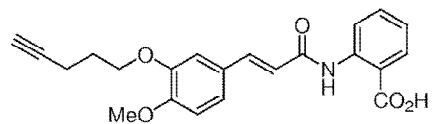
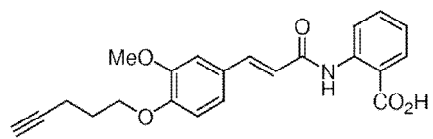
55



60

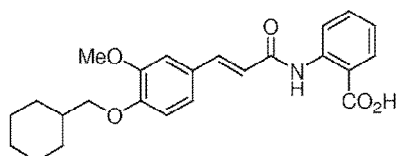
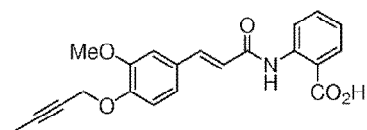
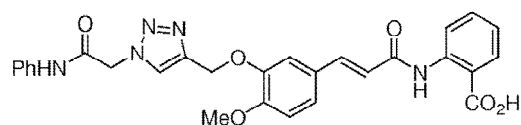
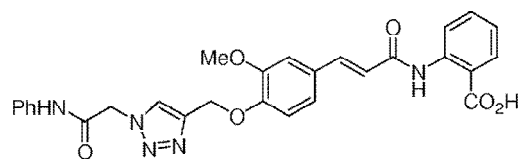


65

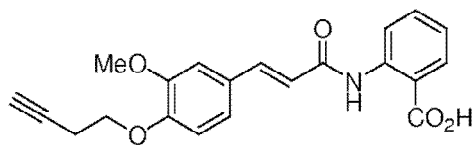


o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

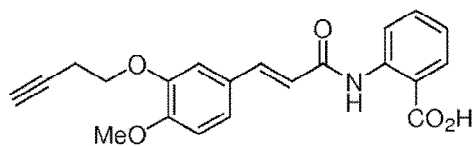
[0027] Los compuestos preferidos para uso en el tratamiento de la glomeruloesclerosis segmentaria focal incluyen



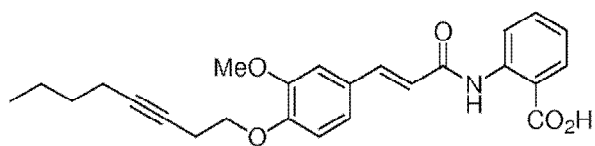
5



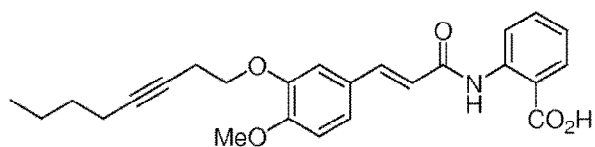
10



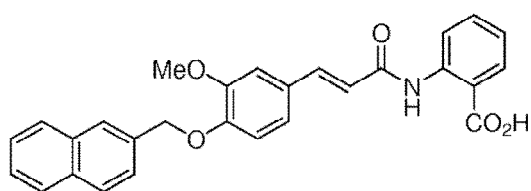
15



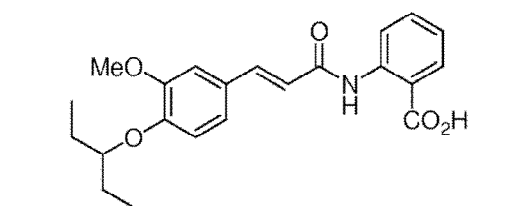
20



25

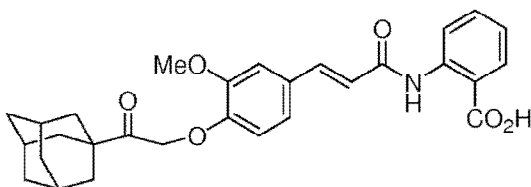


30



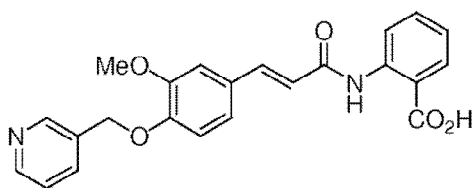
40

45



50

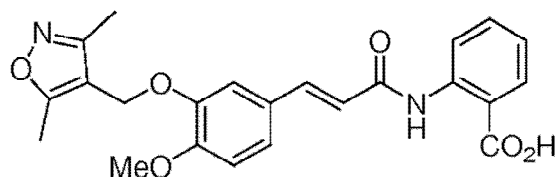
55



60

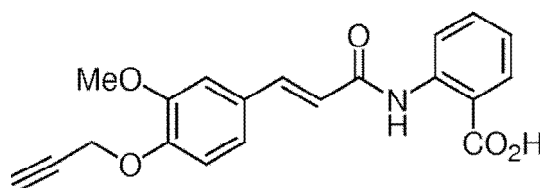
65

y

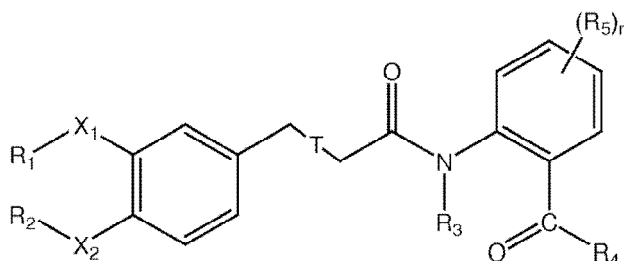


o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

[0028] En una realización particularmente preferida, el compuesto para uso en el tratamiento de la glomeruloesclerosis segmentaria focal tiene la Fórmula



[0029] La presente invención proporciona una composición farmacéutica para uso en el tratamiento de la glomeruloesclerosis segmentaria focal que incluye un compuesto de la Fórmula 2



Formula 2

en donde R_1 y R_2 , que pueden ser iguales o diferentes, se seleccionan del grupo que consiste en C_1 a C_{10} alquilo, C_3 o C_{10} cicloalquilo, C_3 a C_{10} cicloalquilmetilo, C_3 a C_{10} alqueno, C_3 a C_{10} alquino y una cadena que contiene un heterociclo o anillo fusionado, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido;

X_1 y X_2 son iguales o diferentes y se seleccionan del grupo que consiste en un enlace, O, N y S;

T es un enlace simple o doble;

R_3 se selecciona del grupo que consiste en H, C_3 a C_{10} alqueno, C_3 a C_{10} alquino y una cadena que contiene un anillo heterocíclico o fusionado, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido;

R_4 se selecciona del grupo que consiste en H, OH, OR_6 , NHR_6 o NR_6R_7 ;

R_5 se selecciona del grupo que consiste en H, NHR_6 , NR_6R_7 , OR_8 , halógeno, C_3 a C_{10} alqueno, C_3 a C_{10} alquino, y una cadena que consiste en un anillo heterocíclico o fusionado, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido;

R_6 y R_7 , que pueden ser iguales a diferentes, se seleccionan del grupo que consiste en H, C_1 a C_{10} alquilo, C_3 a C_{10} cicloalquilo, C_3 a C_{10} cicloalquilmetilo, C_3 a C_{10} alqueno, C_3 a C_{10} alquino, arilo, C_5 a C_{20} alcarilo y una cadena hidrocarbonada que contiene un anillo heterocíclico o fusionado, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido;

R_8 se selecciona del grupo que consiste en H, C_1 a C_{10} alquilo, C_3 a C_{10} cicloalquilo, C_3 a C_{10} cicloalquilmetilo, C_3 a C_{10} alqueno, C_3 a C_{10} alquino, arilo, C_5 a C_{20} alcarilo y una cadena hidrocarbonada que contiene un heterociclo

o anillo fusionado, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido; y

n es un número entero entre 0 y 4;

5 o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos;

con la condición de que cuando X_1 y X_2 son O o un enlace y uno de R_1 o R_2 es un C_1 a C_4 alquilo, el otro de R_1 o R_2 es un C_4 a C_{10} alquilo, C_3 a C_{10} cicloalquilo, C_3 a C_{10} cicloalquilmetilo, C_3 a C_{10} alquino, o una cadena que contiene un anillo heterocíclico o fusionado; y

10 con la condición de que el compuesto no sea Tranilast;

junto con un diluyente, vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

15 El diluyente, vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable se puede seleccionar de cualquier vehículo o excipiente adecuado conocido en la técnica.

[0030] La composición farmacéutica puede formularse en cualquier forma adecuada, que incluye, pero no se limita a, formulaciones para administración oral, inyectable, rectal, parenteral, subcutánea, intravenosa, intramuscular u otra. La composición farmacéutica se puede formular en cualquier forma adecuada, que incluye, pero no se limita a tabletas, cápsulas, inyectables, ampollas, viales, solución lista para uso, material liofilizado, supositorio, bolo o forma de implante.

[0031] La formulación de tales composiciones es bien conocida por los expertos en la técnica. Los vehículos y/o diluyentes farmacéuticamente aceptables adecuados incluyen cualquiera y todos los disolventes convencionales, medios de dispersión, cargas, vehículos sólidos, soluciones acuosas, revestimientos, agentes antibacterianos y antifúngicos, agentes retardantes de la absorción e isotónicos, y similares. El uso de tales medios y agentes para sustancias farmacéuticamente activas es bien conocido en la técnica, y se describe, a modo de ejemplo, en Remington's Pharmaceutical Sciences, 18ª Edición, Mack Publishing Company, Pennsylvania, EE.UU. Excepto en la medida en que cualquier medio o agente convencional sea incompatible con los grupos terminales del polímero dendrímero descrito en el presente documento, se contempla su uso en las composiciones farmacéuticas de la presente invención. Los ingredientes activos suplementarios también se pueden incorporar en las composiciones.

[0032] Es especialmente ventajoso formular composiciones en forma de dosificación unitaria para facilidad de administración y uniformidad de dosificación. "Forma de dosificación unitaria" como se usa en el presente documento se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosificaciones unitarias para los sujetos humanos a tratar; cada unidad contiene una cantidad predeterminada de ingrediente activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado en asociación con el vehículo y/o diluyente farmacéutico requerido. Las especificaciones para las nuevas formas de unidades de dosificación de la invención están dictadas y dependen directamente de (a) las características únicas del ingrediente activo y el efecto terapéutico particular a alcanzar, y (b) las limitaciones inherentes a la técnica acrecentando un ingrediente activo para el tratamiento particular.

[0033] En otro aspecto más de la presente invención, se proporciona una cantidad eficaz de un compuesto como se describió anteriormente para su uso en el tratamiento profiláctico o terapéutico de un paciente de animal humano o no humano.

[0034] En una realización preferida de la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica que incluye un compuesto de la Fórmula 2 como se describió anteriormente para su uso en el tratamiento de la glomeruloesclerosis segmentaria focal.

[0035] Una variedad de rutas de administración están disponibles. El modo particular seleccionado dependerá, por supuesto, de la condición particular que se trate y la dosis requerida para la eficacia terapéutica. Esta invención, en términos generales, puede ponerse en práctica usando cualquier modo de administración que sea médicamente aceptable, es decir, cualquier modo que produzca niveles terapéuticos del componente activo de la invención sin causar efectos adversos clínicamente inaceptables. Dichos modos de administración incluyen, pero no se limitan a, vías oral, rectal, tópica, nasal, por inhalación, transdérmica o parenteral (por ejemplo, subcutánea, intramuscular e intravenosa), intraocular e intravítrea (es decir, en el humor vítreo del ojo). Las formulaciones para administración oral incluyen, pero no se limitan a, unidades discretas tales como cápsulas, tabletas, pastillas y similares. Otras rutas incluyen, pero no se limitan a, administración intratecal directamente en el fluido espinal, introducción directa tal como mediante diversos dispositivos de angioplastia de catéter y balón bien conocidos por los expertos en la materia, e inyección intraparenquimatosa en áreas diana.

[0036] Las composiciones se pueden presentar convenientemente en forma de dosificación unitaria y se pueden preparar mediante cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica de la farmacia. Tales métodos incluyen, pero no se limitan a, la etapa de poner el compuesto activo en asociación con un vehículo, que constituye uno o más ingredientes accesorios. En general, las composiciones se preparan asociando uniforme e íntimamente el

compuesto activo con un vehículo líquido, un vehículo sólido finamente dividido, o ambos, y luego, si es necesario, dando forma al producto.

[0037] Las composiciones de la presente invención adecuadas para la administración oral se pueden presentar como unidades discretas tales como cápsulas, sellos, tabletas o pastillas, conteniendo cada una una cantidad predeterminada del ingrediente activo, en liposomas o como una suspensión en un licor acuoso o líquido no acuoso como un jarabe, un elixir o una emulsión.

[0038] Las composiciones adecuadas para administración parenteral comprenden convenientemente una preparación acuosa estéril del componente activo que es preferiblemente isotónica con la sangre del receptor. Esta preparación acuosa puede formularse según métodos conocidos que usan agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico parenteralmente aceptable, por ejemplo como una solución en polietilenglicol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse están el agua y la solución isotónica de cloruro de sodio. Además, los aceites fijos estériles se emplean convencionalmente como un disolvente o medio de suspensión. Para este fin, se puede emplear cualquier aceite fijo insípido que incluya mono- o diglicéridos sintéticos. Además, los ácidos grasos como el ácido oleico encuentran uso en la preparación de inyectables.

[0039] El compuesto de la presente invención también puede formularse para administrarse en un sistema diseñado para administrar el compuesto por vía intranasal o por inhalación, por ejemplo como una pulverización en aerosol finamente dispersa que contiene el componente activo.

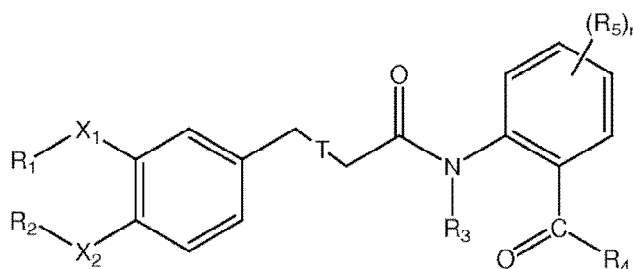
[0040] Otros sistemas de administración pueden incluir sistemas de administración de liberación sostenida. Los sistemas de administración de liberación sostenida preferidos son aquellos que pueden proporcionar la liberación del compuesto de la presente invención en gránulos o cápsulas de liberación sostenida. Hay muchos tipos de sistemas de entrega sostenida disponibles. Estos incluyen, pero no se limitan a: (a) sistemas erosionales en los que el componente activo está contenido dentro de una matriz, y (b) sistemas difusionales en los que el componente activo se infiltra a una velocidad controlada a través de un polímero. Además, se puede usar un sistema de entrega de hardware basado en una bomba, estando algunos de ellos adaptados para la implantación.

[0041] El compuesto de la presente invención se administra en cantidades profiláctica o terapéuticamente efectivas. Una cantidad profiláctica o terapéuticamente eficaz significa la cantidad necesaria para alcanzar al menos parcialmente el efecto deseado, o para retrasar la aparición de, inhibir la progresión o detener por completo el inicio o la progresión de la afección particular que se está tratando. Dichas cantidades dependerán, por supuesto, de la afección particular que se trate, la gravedad de la afección y los parámetros individuales del paciente, incluida la edad, el estado físico, el tamaño, el peso y el tratamiento simultáneo. Estos factores son bien conocidos por los expertos en la técnica y pueden abordarse con no más que experimentación rutinaria. En general, se prefiere que se use una dosis máxima, es decir, la dosis segura más alta de acuerdo con un criterio médico sólido. Los expertos en la técnica entenderán, sin embargo, que se puede administrar una dosis más baja o una dosis tolerable por razones médicas, razones psicológicas o virtualmente por cualquier otra razón.

[0042] Generalmente, las dosis diarias del compuesto pueden ser de aproximadamente 0,01 mg/kg por día a 1.000 mg/kg por día. Se pueden administrar inicialmente dosis pequeñas (0,01-1 mg/kg por día), seguidas de dosis crecientes hasta aproximadamente 1.000 mg/kg por día. En el caso de que la respuesta en un sujeto sea insuficiente a tales dosis, se pueden emplear dosis incluso mayores (o dosis más altas efectivas por una vía de administración diferente, más localizada) en la medida en que lo permita la tolerancia del paciente. Se contemplan dosis múltiples por día para alcanzar niveles sistémicos apropiados de compuestos.

[0043] En una realización preferida adicional, los vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables se pueden seleccionar de una o más soluciones salinas acuosas estériles, suspensiones y emulsiones, que incluyen medios salinos y tamponados, dextrosa de Ringer, dextrosa y cloruro de sodio, y solución de lactato de Ringer. Los vehículos intravenosos incluyen reabastecedores de líquidos y nutrientes, reabastecedores de electrolitos, tales como los basados en dextrosa de Ringer y similares. Para la administración por vías no intravenosas, el vehículo puede estar en forma de plasma coagulado, preferiblemente el plasma coagulado del paciente. Alternativamente, el vehículo puede ser un sólido o semisólido biodegradable, fisiológicamente compatible y libre de plasma, tal como un gel, suspensión o gelatina soluble en agua. Acacia, metilcelulosa y otros derivados de celulosa, suspensiones o geles de alginato de sodio y tragacanto son adecuados para uso en la práctica de esta invención, por ejemplo, carboximetilcelulosa sódica al 2,5%, tragacanto al 1,25% y goma guar al 0,5%.

[0044] En una realización preferida, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que incluye un compuesto de la Fórmula 2 para uso en el tratamiento de glomeruloesclerosis segmentaria focal, en un animal, incluyendo un ser humano



Formula 2

en donde R_1 y R_2 , que pueden ser iguales o diferentes, se seleccionan del grupo que consiste en C_1 a C_{10} alquilo, C_3 a C_{10} cicloalquilo, C_3 a C_{10} cicloalquilmetilo, C_3 a C_{10} alqueno, C_3 a C_{10} alquino y una cadena que contiene un heterociclo o anillo fusionado, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido;

X_1 y X_2 son iguales o diferentes y se seleccionan del grupo que consiste en un enlace, O, N y S;

T es un enlace simple o doble;

R_3 se selecciona del grupo que consiste en H, C_3 a C_{10} alqueno, C_3 a C_{10} alquino y una cadena que contiene un anillo heterocíclico o fusionado, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido;

R_4 se selecciona del grupo que consiste en H, OH, OR_6 , NHR_6 o NR_6R_7 ;

R_5 se selecciona del grupo que consiste en H, NHR_6 , NR_6R_7 , OR_8 , halógeno, C_3 a C_{10} alqueno, C_3 a C_{10} alquino, y una cadena que consiste en un anillo heterocíclico o fusionado, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido;

R_6 y R_7 , que pueden ser iguales o diferentes, se seleccionan del grupo que consiste en H, C_1 a C_{10} alquilo, C_3 a C_{10} cicloalquilo, C_3 a C_{10} cicloalquilmetilo, C_3 a C_{10} alqueno, C_3 a C_{10} alquino, arilo, C_5 a C_{20} alcarilo, y una cadena hidrocarbonada que contiene un anillo heterocíclico o fusionado, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido;

R_8 se selecciona del grupo que consiste en H, C_1 a C_{10} alquilo, C_3 a C_{10} cicloalquilo, C_3 a C_{10} cicloalquilmetilo, C_3 a C_{10} alqueno, C_3 a C_{10} alquino, arilo, C_5 a C_{20} alcarilo y una cadena hidrocarbonada que contiene un heterociclo o anillo fusionado, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido; y

n es un número entero entre 0 y 4;

o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos;

con la condición de que cuando X_1 y X_2 son O o un enlace y uno de R_1 o R_2 es un C_1 a C_4 alquilo, el otro de R_1 o R_2 es un C_4 a C_{10} alquilo, C_3 a C_{10} cicloalquilo, C_3 a C_{10} cicloalquilmetilo, C_3 a C_{10} alquino, o una cadena que contiene un anillo heterocíclico o fusionado; y

con la condición de que el compuesto no sea Tranilast,

junto con un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

[0045] Las enfermedades o estados asociados con la fibrosis se pueden seleccionar de trastornos de la piel fibróticos, tales como queloides, cicatrices hipertróficas y esclerodermia; enfermedad pulmonar, tal como fibrosis pulmonar; enfermedad cardíaca, como insuficiencia cardíaca debida a cardiopatía isquémica, cardiopatía valvular y cardiopatía hipertensiva, miocardiopatía diabética e hipertensión; y enfermedad renal, como la enfermedad renal progresiva, debido a glomerulonefritis y nefropatía diabética y cirrosis hepática. En una realización preferida, la enfermedad o afección es enfermedad cardíaca diabética o enfermedad renal diabética. En una realización preferida adicional, la enfermedad o condición es cardiomiopatía diabética.

[0046] El término "enfermedad renal", como se usa en el presente documento, se refiere a un trastorno de al menos un riñón en un sujeto que compromete la función del riñón. La enfermedad renal puede ser el resultado de una patología primaria del riñón (p. ej., lesión del glomérulo o túbulo) u otro órgano (p. ej., páncreas) que afecta negativamente la capacidad del riñón para realizar funciones biológicas. Una enfermedad renal en el humano puede ser el efecto directo o indirecto de la enfermedad. Ejemplos de una enfermedad renal como resultado o

consecuencia de un efecto indirecto en los riñones es la enfermedad renal como consecuencia de la diabetes o el lupus sistémico. Una enfermedad renal puede ser el resultado o una consecuencia de cualquier cambio, daño o trauma en el glomérulo, los túbulos o el tejido intersticial en la corteza renal o en la médula renal del riñón.

5 **[0047]** El término "enfermedad renal" tal como se usa en el presente documento se refiere a una enfermedad renal progresiva que con el tiempo (por ejemplo, días, semanas, meses, años) conduce a una pérdida de la función renal.

10 **[0048]** La enfermedad renal puede incluir, entre otras, una enfermedad renal glomerular progresiva que incluye, entre otras, la nefropatía diabética (p. ej., como consecuencia de diabetes tipo I o tipo II o lupus sistémico), glomerulonefritis primaria (p. ej. nefropatía membranosa, glomerulosclerosis focal y segmentaria, glomerulonefritis membranoproliferativa, glomerulonefritis proliferativa difusa, glomerulosclerosis segmentaria focal membranosa) o glomerulonefritis secundaria (p. ej., nefropatía diabética, nefropatía isquémica).

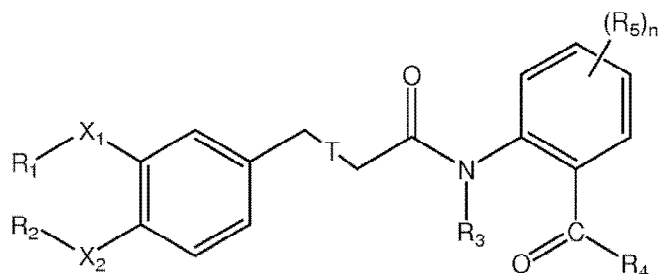
15 **[0049]** El término "función renal" tal como se usa en el presente documento se refiere a una propiedad fisiológica del riñón, tal como la capacidad de retener proteína, evitando así la proteinuria. La función renal se puede evaluar usando métodos conocidos en la técnica tales como determinar uno o más de la tasa de filtración glomerular (por ejemplo, eliminación de creatinina), excreción de proteína en orina, nitrógeno ureico en sangre y creatinina en suero o plasma.

20 **[0050]** Una enfermedad renal progresiva tratada mediante las composiciones y los métodos descritos en la presente memoria incluye cualquier enfermedad renal que puede, en última instancia, conducir a una enfermedad renal en fase terminal. Una enfermedad renal progresiva que puede ser tratada por las composiciones y los métodos de la invención pueden estar asociados, por ejemplo, con depósitos endógenos de hierro en el riñón (por ejemplo, glomérulos, túbulos).

25 **[0051]** La miocardiopatía diabética se refiere a una o más patologías y/o disfunciones cardíacas en un sujeto, que es una complicación de la diabetes tipo I o tipo II en el sujeto. La diabetes puede ser sintomática o asintomática. La patología cardíaca que es característica de la miocardiopatía diabética incluye la hipertrofia miocelular, la fibrosis miocárdica y, en algunos casos, la hipertrofia ventricular izquierda. Las patologías que se contemplan surgen independientemente de las complicaciones derivadas de la enfermedad de la arteria coronaria, aunque tanto las complicaciones diabéticas como las complicaciones de la arteria coronaria pueden estar presentes en el mismo sujeto. La disfunción diastólica, como una alteración en el llenado diastólico temprano, una prolongación de la relajación isovolumétrica y un aumento del llenado auricular también son características de la miocardiopatía diabética, y pueden identificarse mediante métodos Doppler como la ecocardiografía bidimensional Doppler (por ejemplo Redford MM et al., "Burden of systolic and diastolic dysfunction in the community". JAMA (2003) 289: 194-203) o imágenes de radionúclidos para la disfunción temprana o leve y mediante una prueba de ecocardiografía estándar para una disfunción más severa.

40 **[0052]** La fibrosis cardíaca se refiere a la formación de tejido fibroso, que incluye componentes celulares y extracelulares, en el revestimiento y el músculo del corazón. Si está presente en cantidades suficientes, el tejido fibroso dará como resultado una disminución en la contractilidad y/o relajación de una o más regiones del corazón, dando como resultado un déficit funcional en el gasto cardíaco.

45 **[0053]** También se describe un método para tratar una enfermedad o afección caracterizada por inflamación y/o una enfermedad neoplásica benigna o maligna que incluye la administración a un animal, que incluye un ser humano que necesita dicho tratamiento, de una composición farmacéutica que incluye un compuesto de la Fórmula 2



Formula 2

en donde R₁ y R₂, que pueden ser iguales o diferentes, se seleccionan del grupo que consiste en C₁ a C₁₀ alquilo, C₃ a C₁₀ cicloalquilo, C₃ a C₁₀ cicloalquilmetilo, C₃ a C₁₀ alqueno, C₃ a C₁₀ alquino y una cadena que contiene un heterociclo o anillo fusionado, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido;

X₁ y X₂ son iguales o diferentes y se seleccionan del grupo que consiste en un enlace, O, N y S; T es un enlace

simple o doble;

R₃ se selecciona del grupo que consiste en H, C₃ a C₁₀ alqueno, C₃ a C₁₀ alquino y una cadena que contiene un anillo heterocíclico o fusionado, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido;

R₄ se selecciona del grupo que consiste en H, OH, OR₆, NHR₆ o NR₆R₇;

R₅ se selecciona del grupo que consiste en H, NHR₆, NR₆R₇, OR₈, halógeno, C₃ a C₁₀ alqueno, C₃ a C₁₀ alquino, y una cadena que consiste en un anillo heterocíclico o fusionado, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido;

R₆ y R₇, que pueden ser iguales o diferentes, se seleccionan del grupo que consiste en H, C₁ a C₁₀ alquilo, C₃ a C₁₀ cicloalquilo, C₃ a C₁₀ cicloalquilmetilo, C₃ a C₁₀ alqueno, C₃ a C₁₀ alquino, arilo, C₅ a C₂₀ alcarilo, y una cadena hidrocarbonada que contiene un anillo heterocíclico o fusionado, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido;

R₈ se selecciona del grupo que consiste en H, C₁ a C₁₀ alquilo, C₃ a C₁₀ cicloalquilo, C₃ a C₁₀ cicloalquilmetilo, C₃ a C₁₀ alqueno, C₃ a C₁₀ alquino, arilo, C₅ a C₂₀ alcarilo y una cadena hidrocarbonada que contiene un heterociclo o anillo fusionado, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido; y

n es un número entero entre 0 y 4;

o sus derivados, análogos de los mismos, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y metabolitos de los mismos;

con la condición de que cuando X₁ y X₂ son O o un enlace y uno de R₁ o R₂ es un C₁ a C₄ alquilo, el otro de R₁ o R₂ es un C₄ a C₁₀ alquilo, C₃ a C₁₀ cicloalquilo, C₃ a C₁₀ cicloalquilmetilo, C₃ a C₁₀ alquino, o una cadena que contiene un anillo heterocíclico o fusionado; y

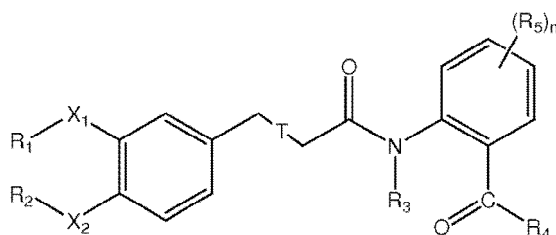
con la condición de que el compuesto no sea Tranilast,

junto con un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

[0054] La enfermedad o afección caracterizada por inflamación puede seleccionarse entre rinitis alérgica, asma bronquial, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, diabetes tipo I y tipo II, lupus sistémico, eritematosis, rechazo de trasplantes y enfermedad inflamatoria intestinal.

[0055] La enfermedad neoplásica benigna o maligna puede ser cualquier enfermedad conocida por el experto. El término "enfermedad neoplásica benigna o maligna" como se usa en el presente documento se refiere a cualquier crecimiento o tumor causado por división celular anormal e incontrolada.

[0056] También se describe un proceso para preparar un compuesto de la Fórmula 2



Formula 2

en donde R₁ y R₂, que pueden ser iguales o diferentes, se seleccionan del grupo que consiste en un C₁ a C₁₀ alquilo, C₃ a C₁₀ cicloalquilo, un C₃ a C₁₀ cicloalquilmetilo, C₃ a C₁₀ alqueno, C₃ a C₁₀ alquino y una cadena que contiene un anillo heterocíclico o fusionado, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido;

X₁ y X₂ son iguales o diferentes y se seleccionan del grupo que consiste en un enlace, O, N y S;

R₃ se selecciona del grupo que consiste en H, C₃ a C₁₀ alqueno, C₃ a C₁₀ alquino y una cadena que contiene un anillo heterocíclico o fusionado, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido;

R₄ se selecciona del grupo que consiste en H, OH, OR₆, NHR₆ o NR₆R₇;

R_5 se selecciona del grupo que consiste en H, NHR_6 , NR_6R_7 , OR_8 , halógeno, C_3 a C_{10} alquino, y una cadena que consiste en un anillo heterocíclico o fusionado, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido;

R_6 y R_7 , que pueden ser iguales o diferentes, se seleccionan del grupo que consiste en H, C_1 a C_{10} alquilo, C_3 a C_{10} cicloalquilo, C_3 a C_{10} cicloalquilmetilo, C_3 a C_{10} alqueno, C_3 a C_{10} alquino, arilo, C_5 a C_{20} alcarilo y una cadena hidrocarbonada que contiene un anillo heterocíclico o fusionado; cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido; y

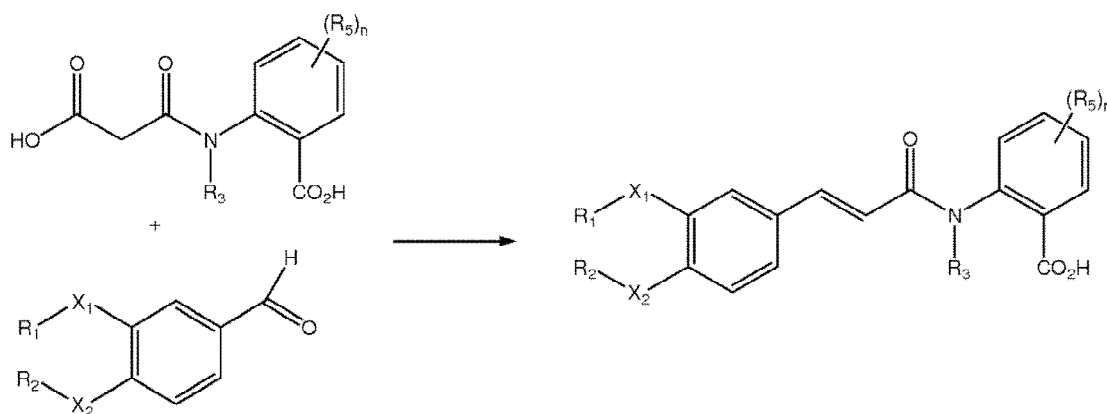
R_8 se selecciona del grupo que consiste en H, C_1 a C_{10} alquilo, C_3 a C_{10} cicloalquilo, C_3 a C_{10} cicloalquilmetilo, C_3 a C_{10} alquino, arilo, C_5 a C_{20} alcarilo y una cadena hidrocarbonada que contiene un anillo heterocíclico o fusionado; y

n es un número entero entre 0 y 4;

o sus derivados, análogos de los mismos, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y metabolitos de los mismos;

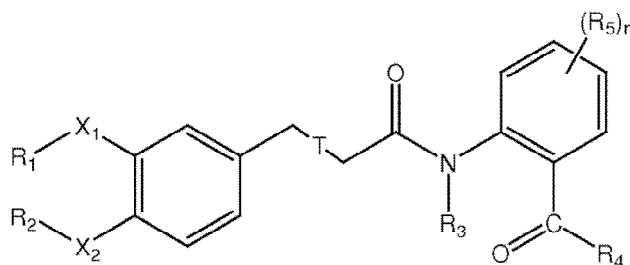
incluyendo el proceso los pasos de

proporcionar un antranilato de cinnamoilo sustituido como una sal de piperidinio a través de una condensación de Knoevenagel catalizada por piperidina de un ácido carboxiacetamidobenzoico y un derivado de benzaldehído y conversión de la sal de piperidinio en el correspondiente ácido libre, de acuerdo con el Esquema 1;



Esquema 1

[0058] También se describe un proceso para preparar un compuesto de la Fórmula 2



Formula 2

en donde R_1 y R_2 , que pueden ser iguales o diferentes, se seleccionan del grupo que consiste en un C_1 a C_{10} alquilo, C_3 a C_{10} cicloalquilo, C_3 a C_{10} cicloalquilmetilo, C_3 a C_{10} alqueno, C_3 a C_{10} alquino y una cadena que contiene un anillo heterocíclico o fusionado, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido;

X_1 y X_2 son iguales o diferentes y se seleccionan del grupo que consiste en un enlace, O, N y S;

R₃ se selecciona del grupo que consiste en H, C₃ a C₁₀ alqueno, C₃ a C₁₀ alquino y una cadena que contiene un anillo heterocíclico o fusionado, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido;

R₄ se selecciona del grupo que consiste en H, OH, OR₆, NHR₆ o NR₆R₇;

R₅ se selecciona del grupo que consiste en H, NHR₆, NR₆R₇, OR₈, halógeno, C₃ a C₁₀ alquino, y una cadena que consiste en un anillo heterocíclico o fusionado, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido;

R₆ y R₇, que pueden ser iguales o diferentes, se seleccionan del grupo que consiste en H, C₁ a C₁₀ alquilo, C₃ a C₁₀ cicloalquilo, C₃ a C₁₀ cicloalquilmetilo, C₃ a C₁₀ alqueno, C₃ a C₁₀ alquino, arilo, C₅ a C₂₀ alcarilo y una cadena hidrocarbonada que contiene un anillo heterocíclico o fusionado; cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido; y

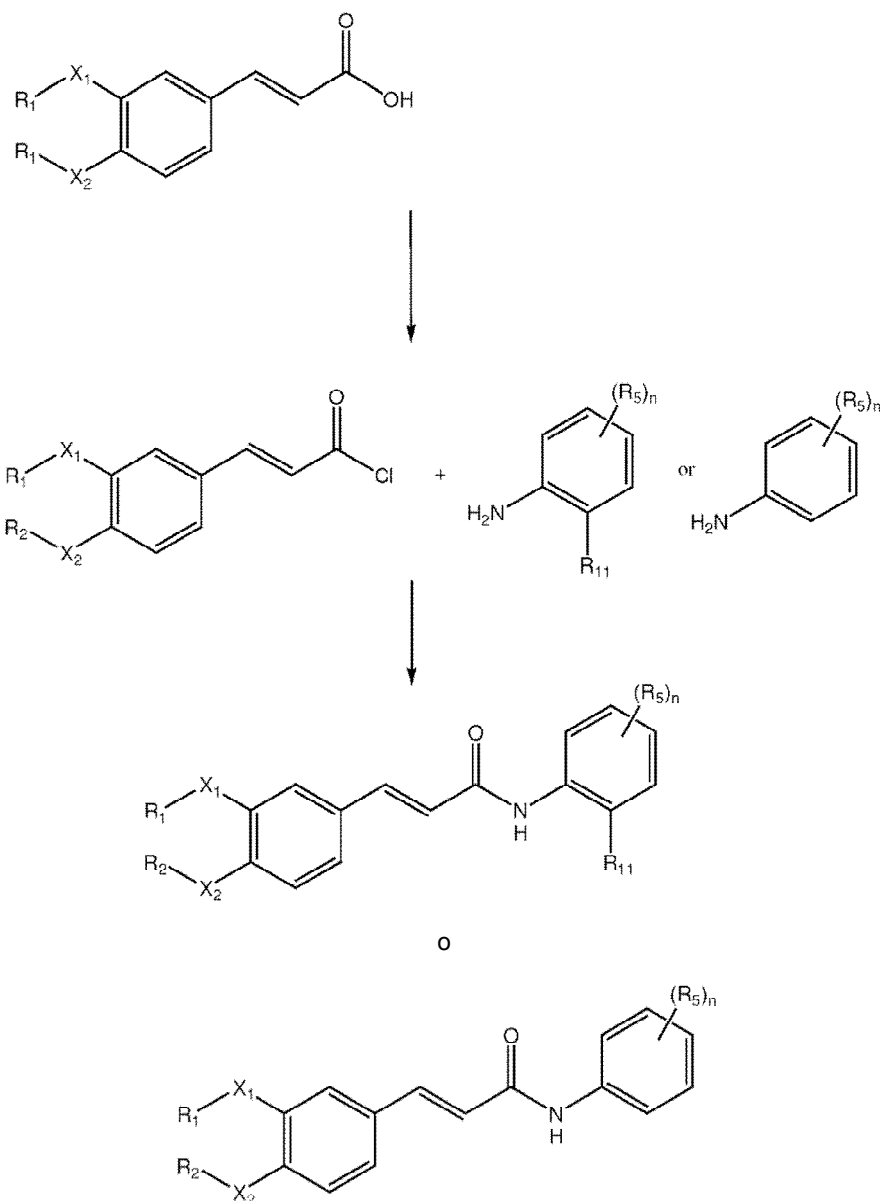
R₈ se selecciona del grupo que consiste en H, C₁ a C₁₀ alquilo, C₃ a C₁₀ cicloalquilo, C₃ a C₁₀ cicloalquilmetilo, C₃ a C₁₀ alquino, arilo, C₅ a C₂₀ alcarilo y una cadena hidrocarbonada que contiene un anillo heterocíclico o fusionado; y

n es un número entero entre 0 y 4;

o sus derivados, análogos de los mismos, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y metabolitos de los mismos;

al incluir el proceso los pasos de

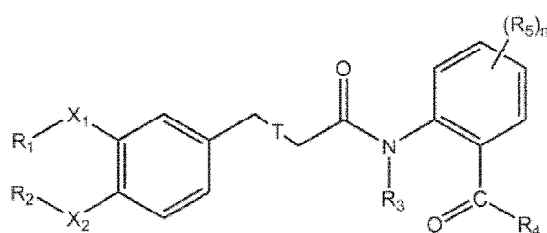
convertir un ácido cinámico sustituido en el cloruro de ácido o bromuro de ácido correspondiente y condensar con una aminobenzamida o anilina de acuerdo con el Esquema 2:



Esquema 2

50 en donde R_{11} se selecciona del grupo que consiste en H, un ácido carboxílico, un éster o una amida.

[0059] También se describe un proceso para preparar un compuesto de la Fórmula 2



Formula 2

65 en donde R_1 y R_2 , que pueden ser iguales o diferentes, se seleccionan del grupo que consiste en un C_1 a C_{10}

alquilo, C₃ a C₁₀ cicloalquilo, C₃ a C₁₀ cicloalquilmetilo, C₃ a C₁₀ alqueno, C₃ a C₁₀ alquino y una cadena que contiene un anillo heterocíclico o fusionado, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido;

X₁ y X₂ son iguales o diferentes y se seleccionan del grupo que consiste en un enlace, O, N y S;

T es un enlace simple o doble;

R₃ se selecciona del grupo que consiste en H, C₃ a C₁₀ alqueno, C₃ a C₁₀ alquino y una cadena que contiene un anillo heterocíclico o fusionado, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido;

R₄ se selecciona del grupo que consiste en H, OH, OR₆, NHR₆ o NR₆R₇;

R₅ se selecciona del grupo que consiste en H, NHR₆, NR₆R₇, OR₈, halógeno, C₃ a C₁₀ alquino, y una cadena que contiene un anillo heterocíclico o fusionado, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido;

R₆ y R₇, que pueden ser iguales a diferentes, se seleccionan del grupo que consiste en H, C₁ a C₁₀ alquilo, C₃ a C₁₀ cicloalquilo, C₃ a C₁₀ cicloalquilmetilo, C₃ a C₁₀ alqueno, C₃ a C₁₀ alquino, arilo, C₅ a C₂₀ alcarilo, y una cadena hidrocarbonada que contiene un anillo heterocíclico o fusionado, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido;

R₈ se selecciona del grupo que consiste en H, C₁ a C₁₀ alquilo, C₃ a C₁₀ cicloalquilo, C₃ a C₁₀ cicloalquilmetilo, C₃ a C₁₀ alqueno, C₃ a C₁₀ alquino, arilo, C₅ a C₂₀ alcarilo y una cadena hidrocarbonada que contiene un heterociclo o anillo fusionado, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido; y

n es un número entero entre 0 y 4;

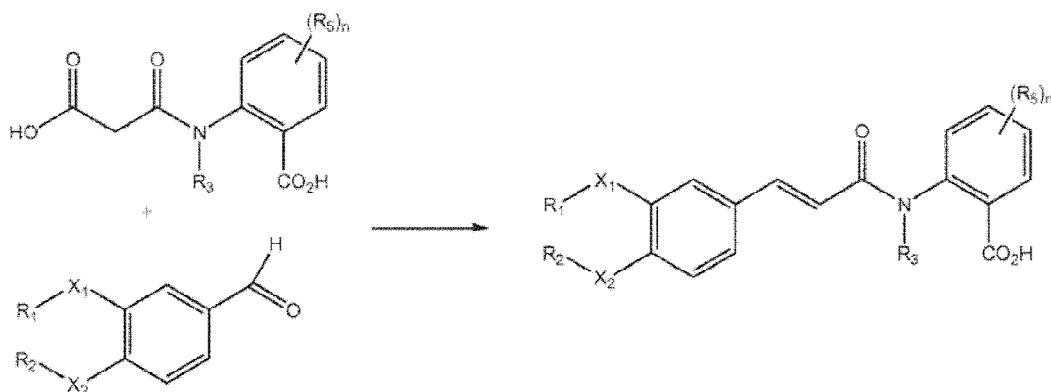
o derivados de los mismos, sus análogos, sus sales farmacéuticamente aceptables y su metabolito,

con la condición de que cuando X₁ y X₂ son ambos O o un enlace, y uno de R₁ o R₂ es un alquilo de C₁ a C₄, el otro de R₁ o R₂ es un alquilo de C₄ a C₁₀, cicloalquilo de C₃ a C₁₀, cicloalquilmetilo de C₃ a C₁₀, C₃ a C₁₀ alquino, o una cadena que contiene un anillo heterocíclico o fusionado; y

con la condición de que el compuesto no sea Tranilast;

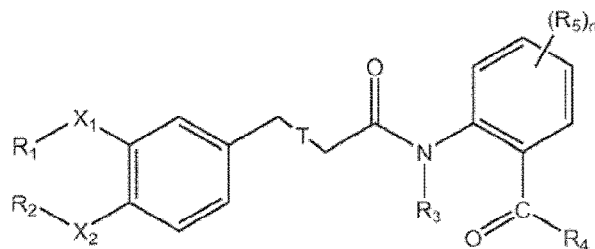
cuyo proceso incluye los pasos de

proporcionar un antranilato de cinnamóilo sustituido como una sal de piperidinio a través de una condensación de Knoevenagel catalizada por piperidina de un ácido carboxiacetamidobenzoico y un derivado de benzaldehído y la conversión de la sal de piperidinio en el correspondiente ácido libre, de acuerdo con el Esquema 3:



Esquema 3

[0060] También se describe un proceso para preparar un compuesto de la Fórmula 2



Formula 2

en donde R_1 y R_2 , que pueden ser iguales o diferentes, se seleccionan del grupo que consiste en un C_1 a C_{10} alquilo, C_3 a C_{10} cicloalquilo, C_3 a C_{10} cicloalquilmetilo, C_3 a C_{10} alqueno, C_3 a C_{10} alquino y una cadena que contiene un anillo heterocíclico o fusionado, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido;

X_1 y X_2 son iguales o diferentes y se seleccionan del grupo que consiste en un enlace, O, N y S;

T es un enlace simple o doble;

R_3 se selecciona del grupo que consiste en H, C_3 a C_{10} alqueno, C_3 a C_{10} alquino y una cadena que contiene un anillo heterocíclico o fusionado, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido;

R_4 se selecciona del grupo que consiste en H, OH, OR_6 , NHR_6 o NR_6R_7 ;

R_5 se selecciona del grupo que consiste en H, NHR_6 , NR_6R_7 , OR_8 , halógeno, C_3 a C_{10} alquino, y una cadena que consiste en un anillo heterocíclico o fusionado, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido;

R_6 y R_7 , que pueden ser iguales a diferentes, se seleccionan del grupo que consiste en H, C_1 a C_{10} alquilo, C_3 a C_{10} cicloalquilo, C_3 a C_{10} cicloalquilmetilo, C_3 a C_{10} alqueno, C_3 a C_{10} alquino, arilo, C_5 a C_{20} alcarilo, y una cadena hidrocarbonada que contiene un anillo heterocíclico o fusionado, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido;

R_8 se selecciona del grupo que consiste en H, C_1 a C_{10} alquilo, C_3 a C_{10} cicloalquilo, C_3 a C_{10} cicloalquilmetilo, C_3 a C_{10} alqueno, C_3 a C_{10} alquino, arilo, C_5 a C_{20} alcarilo y una cadena hidrocarbonada que contiene un heterociclo o anillo fusionado, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido; y

n es un número entero entre 0 y 4;

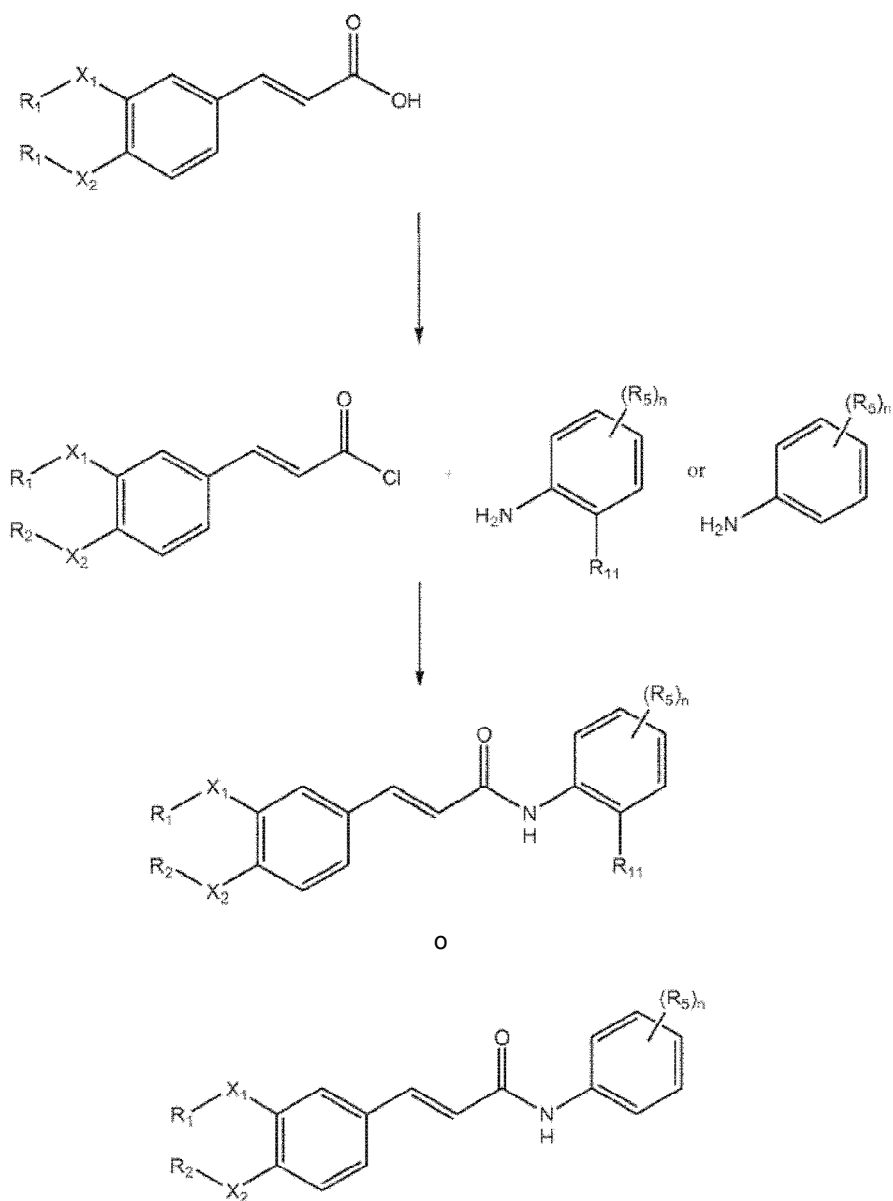
o derivados de los mismos, sus análogos, sus sales farmacéuticamente aceptables y su metabolito,

con la condición de que cuando X_1 y X_2 son ambos O o un enlace, y uno de R_1 o R_2 es un alquilo de C_1 a C_4 , el otro de R_1 o R_2 es un alquilo de C_4 a C_{10} , cicloalquilo de C_3 a C_{10} , cicloalquilmetilo de C_3 a C_{10} , C_3 a C_{10} alquino, o una cadena que contiene un anillo heterocíclico o fusionado; y

con la condición de que el compuesto no sea Tranilast;

al incluir el proceso los pasos de

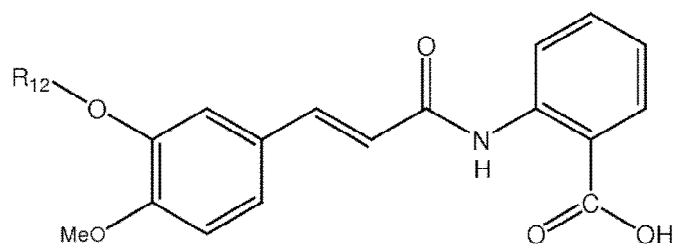
convertir un ácido cinámico sustituido en el cloruro de ácido o bromuro de ácido correspondiente y condensar con una aminobenzamida o anilina de acuerdo con el Esquema 4:



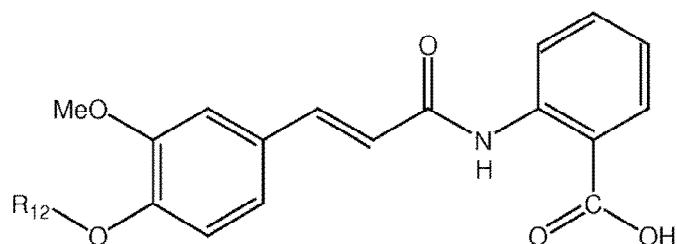
Esquema 4

donde R_{11} se selecciona del grupo que consiste en H, un ácido carboxílico, un éster o una amida.

[0061] También se describe un proceso para la preparación de un compuesto de la Fórmula 8 o Fórmula 9



Formula 8



Formula 9

donde R_{12} es un terminal C_3 a C_{10} o un alquino no terminal cuyo proceso incluye los pasos de:

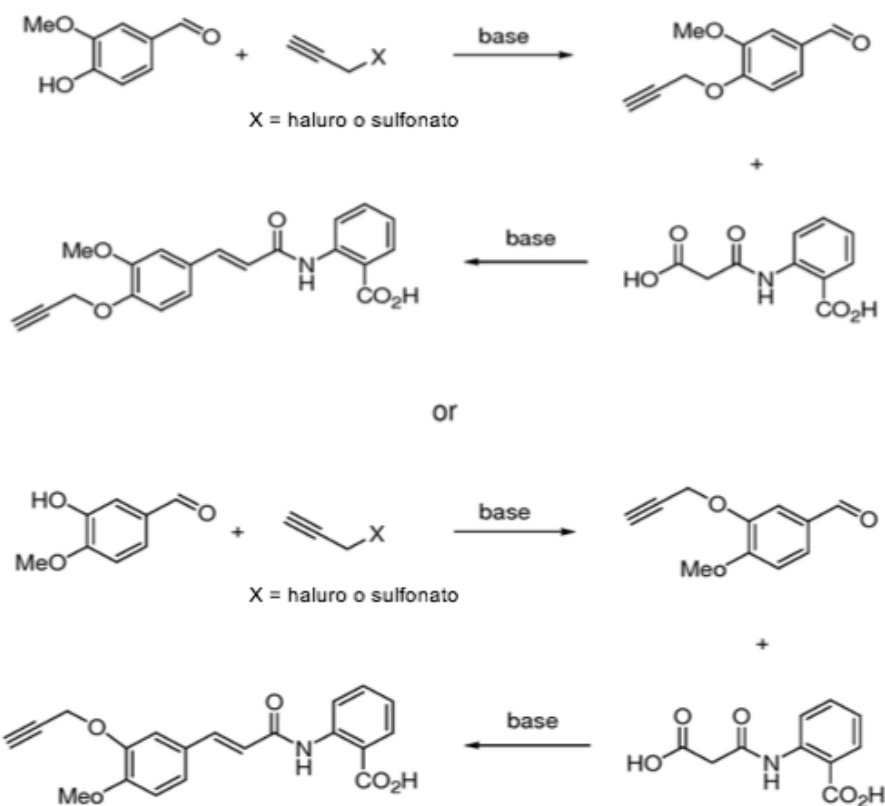
(i) alquilación de vainillina o isovanilina con un haluro de alquino o sulfonato de alquino en presencia de una base; y

(ii) haciendo reaccionar el producto de (i) con ácido 2-[(carboxiacetilo)amino]benzoico.

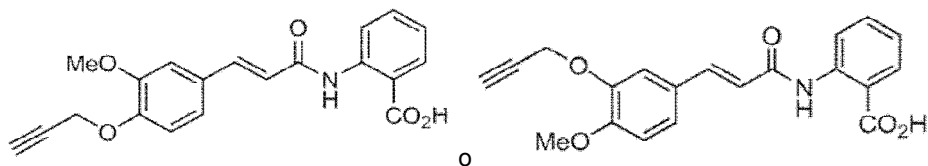
[0062] Una realización de este proceso se describe esquemáticamente a continuación; e incluye los pasos de:

(i) alquilación de vainillina o isovanilina con un haluro de propargilo o sulfonato de propargilo en presencia de una base; y

(ii) hacer reaccionar el producto de (i) con ácido 2-[(carboxiacetilo)amino]benzoico.



[0063] En otro aspecto, la presente invención proporciona un proceso para preparar un compuesto

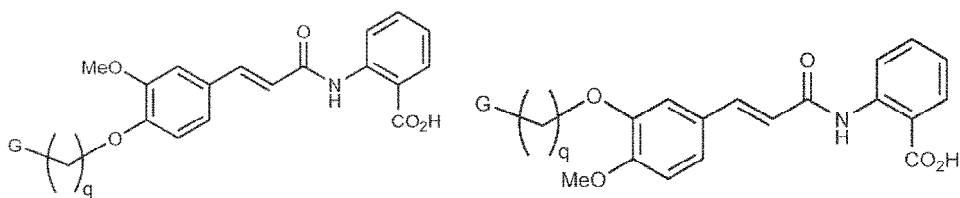


cuyo proceso incluye los pasos de:

(i) alquilación de vainillina o isovainillina con un haluro de propargilo o sulfonato de propargilo en presencia de una base; y

(ii) hacer reaccionar el producto de (i) con ácido 2-[carboxiacetilo]amino]benzoico.

[0064] También se describe un proceso para la preparación de un compuesto de la Fórmula 6 o Fórmula 7



Formula 6

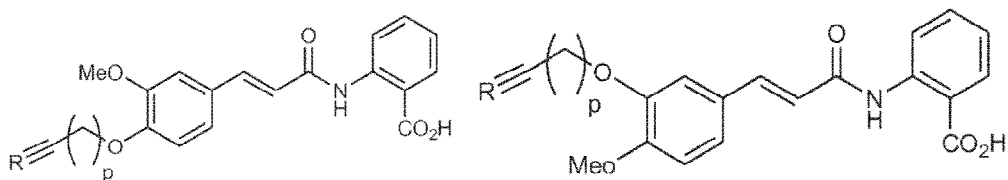
Formula 7

en donde G es un anillo de 1,2,3-triazol 1,4-disustituido; y

q es un número entero entre 0 y 10, preferiblemente entre 1 y 6;

cuyo proceso incluye los pasos de

hacer reaccionar una azida y un compuesto de la Fórmula 4 o Fórmula 5



Formula 4

Formula 5

en donde R es H, y p es un número entero entre 1 y 10, en presencia de un catalizador de cobre.

[0065] El catalizador de cobre puede ser de cualquier tipo adecuado conocido por la persona experta, que incluye pero no se limita a sulfato de cobre (II) (u otras sales de cobre (II)), en presencia de un agente reductor (tal como ascorbato de sodio), triscarboxietilfosfina), bromuro de cobre (I), yoduro de cobre (I) (u otras sales de cobre (I)), parejas de cobre (II)/cobre (0), polvo de cobre, partículas de cobre nanométricas, partículas de cobre con soporte de carbono, y similares, cualquiera de los cuales se puede usar en presencia de ligandos tales como tris(benciltriazolilmetilo)amina, cuproína u otros ligandos de unión a metales.

Breve descripción de los dibujos

[0066]

Figuras 1 y 2: Efectos *in vitro* de FT011 y tranilast sobre la incorporación de 3H-prolina inducida por el factor de crecimiento transformante β en células mesangiales de rata cultivadas (concentración de compuestos en μM). Los valores se expresan como media $\pm$ sem. #p < 0,05 frente a las células cultivadas en medio de control, * p < 0,05 frente a las células tratadas con TGF- β .

Figura 3: Células mesangiales estimuladas con factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) para estimular la formación de prolina (síntesis de matriz).

Figura 4: Muestra la inhibición de la fibrosis estimulada por TGF- β (indicada por la formación de prolina) en fibroblastos cardíacos neonatales.

Figura 5: Muestra la inhibición de la fibrosis estimulada por angiotensina II (indicada por la formación de prolina) en fibroblastos cardíacos neonatales.

Figura 6: Inhibición de la incorporación de prolina estimulada por TGF- β - tranilast frente a FT011 (SEM).

Figura 7: Inhibición de la incorporación de prolina estimulada por TGF- β - FT017 (SEM).

Figura 8: Inhibición de la incorporación de prolina estimulada por TGF- β - FT019 (SEM).

Figura 9: Inhibición de la incorporación de prolina estimulada por TGF- β - FT023 (SEM).

Figura 10: Inhibición de la incorporación de prolina estimulada por TGF- β - FT026 (SEM).

Figura 11: Inhibición de la incorporación de prolina estimulada por TGF- β - FT039 (SEM).

Figura 12: Inhibición de la incorporación de prolina estimulada por TGF- β - FT040 (SEM).

Figura 13: Inhibición de la incorporación de prolina estimulada por TGF- β - FT016 (SEM).

Figura 14: Inhibición de la incorporación de prolina estimulada por TGF- β - FT018 (SEM).

Figura 15: Inhibición de la incorporación de prolina estimulada por TGF- β - FT027 (SEM).

Figura 16: Inhibición de la incorporación de prolina estimulada por TGF- β - FT029 (SEM).

Figura 17: Inhibición de la incorporación de prolina estimulada con TGF- β - FT033 (SEM).

Figura 18: Inhibición de la incorporación de prolina estimulada por TGF- β - FT034.

Figura 19: Inhibición de la incorporación de prolina estimulada por TGF- β - FT035 (SEM).

Figura 20: Inhibición de la incorporación de prolina estimulada por TGF- β - FT036 (SEM).

Figura 21: Niveles de plasma de FT011 en ratas Sprague Dawley.

Figura 22: Niveles urinarios de FT011.

Figura 23: Comparación del tamaño del infarto de miocardio (IM) en grupos de IM tratados y no tratados.

Figura 24: Cuantificación de la matriz de colágeno en la ZNI (zona no infartada), expresada como el área proporcional teñida de azul en las secciones del corazón de la rata teñidas con tricrómico de Masson. * $P < 0,01$ versus impostores y # $P < 0,05$ versus ratas IM no tratadas.

Figura 25: Secciones teñidas con tricrómico de Masson representativas de ratas simuladas y IM tratadas con FT011. En las ratas ficticias (A) y simuladas tratadas con FT011 (B), muy poco colágeno (tinción azul) está presente en el intersticio, mientras que se observó fibrosis intersticial miocárdica extensa en ZNI de ratas después de IM (C). El tratamiento de ratas con IM con FT011 (D) se asoció con una marcada reducción en la extensión de la fibrosis intersticial en ZNI. Ampliación x350.

Figura 26: Cuantificación de la inmunotinción de colágeno I (A) y III (B) en corazón de rata de tratamiento simulado, tratamiento simulado con FT011, IM y ratas IM tratadas con FT011. Los valores se expresan como media $\pm$ sem. * $P < 0,05$ versus impostores. # $P < 0,05$ versus IM. Ampliación x350.

Figura 27: Secciones representativas de inmunohistoquímica para colágeno tipo I (AD) y tipo III (EH) en simulación (A, E), tratamiento simulado con FT011 (B, F), IM (C, G) y ratas IM tratadas con FT011 (D, H). En las ratas simuladas, hubo una evidencia mínima de inmunotinción para el colágeno tipo I o III, mientras que las ratas IM se asociaron con un marcado aumento en la inmunotinción del colágeno. El tratamiento con FT011 se asoció con una reducción en la inmunotinción para el colágeno de tipos I y III.

Figura 28: Cuantificación de macrófagos positivos para ED-1 en corazón de rata de grupos Simulación,

simulación + FT011, IM y IM + FT011 (ZNI). Los valores se representan como media $\pm$ sem. * $P < 0,05$ cuando se compara con las simulaciones. # $P < 0,05$ cuando se compara con IM.

Figura 29: Macrófagos positivos a ED-1 de simulación, tratamiento simulado con FT011, IM y ratas IM tratadas con FT011. En simulación y simulación + FT011 (AB), solo se observó un macrófago ocasional, mientras que el IM (C) se asoció con un aumento de macrófagos (marrón) en ZNI. El tratamiento de ratas con IM con FT011 se asoció con una reducción en el número de macrófagos. Ampliación x350.

Figura 30: Análisis de bucle PV representativo de la función sistólica y diastólica de la simulación (A), simulada tratada con FT011 (B), IM (C) e IM tratados con FT011 (D).

Figura 31: velocidad de excreción de albúmina en ratas Ren-2 diabéticas y de control con y sin tratamiento con FT011. * $P < 0,01$ en comparación con el control

$p < 0,05$ cuando se compara con la diabetes

Leyenda: Azul 4 semanas después de la estreptozotocina (STZ), rojo 8 semanas después de STZ, amarillo 12 semanas después de STZ, verde 16 semanas después de STZ.

Figura 32: Índice glomeruloesclerótico (panel superior) y fibrosis tubulointersticial (panel inferior) en el control y ratas diabéticas tratadas con y sin FT011. Los datos se expresan como media $\pm$ sem. * $P < 0,01$ en comparación con los controles, † $p < 0,01$ versus riñones de ratas diabéticas no tratadas.

Figura 33: Fotomicrografía representativa de las secciones teñidas con ácido periódico de Schiff (PAS) de ratas de control, diabéticas y diabéticas tratadas con FT011. En el control (A) y el control tratados con ratas FT011 (B), no hay glomeruloesclerosis, mientras que la diabetes (C) se asocia con un aumento espectacular de la glomeruloesclerosis. El tratamiento de ratas diabéticas con FT011 (D) se asoció con una reducción en el grado de glomeruloesclerosis. Ampliación x350.

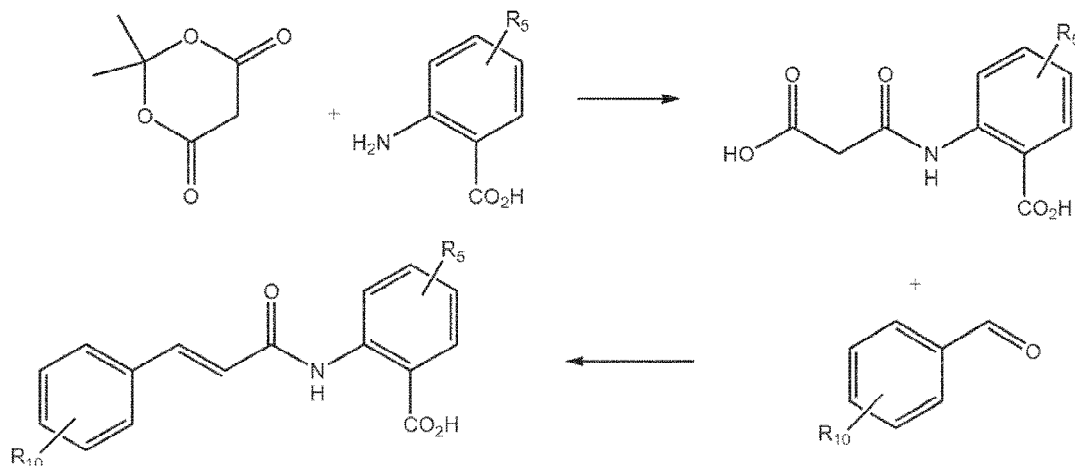
Figura 34: Secciones representativas teñidas con tricromo que muestran fibrosis tubulointersticial en ratas de control, diabéticas y diabéticas tratadas con FT011. En control y control tratado con FT011 (A, B) hay una fibrosis tubular cortical mínima, mientras que la diabetes (C) se asoció con un marcado aumento de la fibrosis intersticial (azul). El tratamiento de ratas diabéticas con FT011 se asoció con una reducción de la fibrosis tubular (D). Ampliación x350.

EJEMPLOS

Ejemplo 1

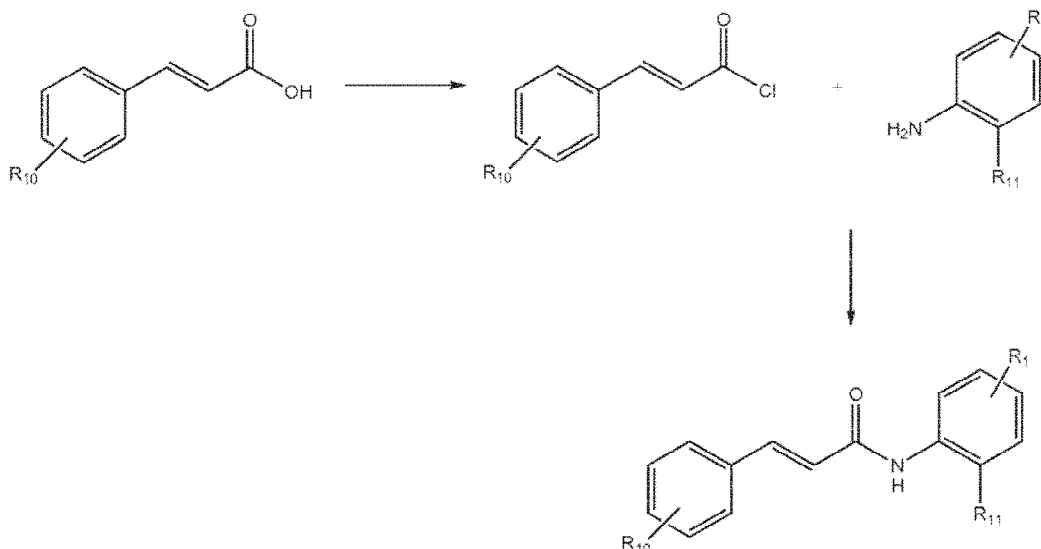
Descripción general de química sintética

[0067] Se usaron dos enfoques generales para la síntesis de diversos antranilatos de cinnamoilo sustituidos. En la primera aproximación a través de una condensación de Knoevenagel catalizada por piperidina de un ácido carboxiacetamidobenzoico y un derivado de benzaldehído del mismo para proporcionar un antranilato de cinnamoilo sustituido como una sal de piperidinio seguido de acidificación y recristalización para producir un antranilato de cinnamoilo como ácido libre que proporciona un ácido N-cinnamoilo-4-aminobenzoico a través de la siguiente síntesis.



[0068] En el segundo enfoque, convertir un ácido cinámico sustituido en el cloruro de ácido correspondiente y

condensando con una 2-aminobenzamida o anilina.



[0069] Los precursores de benzaldehído requeridos para las reacciones anteriores se obtuvieron de fuentes comerciales, o se sintetizaron por alquilación de benzaldehídos fenólicos precursores con haluros de alquilo o tosilatos de alquilo (derivados a su vez de los alcoholes correspondientes). Las alquilaciones se realizaron típicamente usando carbonato de potasio como base en acetona. Los ácidos carboxilacetamidobenzoicos se obtuvieron mediante la condensación de diversos derivados de ácido antranílico con ácido de Meldrum. Las 2-aminobenzamidas se sintetizaron mediante la reacción de aminas primarias con anhídrido isatoico. La saturación del alqueno interno de tranilast se realizó por reducción con hidrógeno en presencia de catalizador de paladio sobre carbono. Los ácidos cinámicos se prepararon mediante condensación de Knoevenagel de benzaldehídos con ácido malónico. La formación de derivados sustituidos con triazol se realizó usando condensación catalizada por cobre (I) de azidas y alquinos terminales y proporciona solo el 1,4-regioisómero.

Experimental

[0070] Se obtuvieron espectros de masas de alta resolución (HRMS) usando un espectrómetro de masas de Fourier de iones cuádrupolos híbridos de Finnigan (LTQ-FT) (Thermo Electron, San Jose, CA) equipado con una fuente de ionización por electrospray. Los espectros de resonancia magnética nuclear de protón (¹H RMN) y de resonancia magnética nuclear de carbono (¹³C RMN) se obtuvieron en los instrumentos Unity 400, Innova 400 e Innova 500 (Melbourne, Australia) que funcionan a 400 MHz y 500 MHz para ¹H y 100 MHz y 125 MHz para ¹³C. Todas las señales se referenciaron a los picos de disolvente (CDCl₃: 7,26 ppm para ¹H y 77,0 ppm para ¹³C; DMSO-*d*₆: 2,49 ppm para ¹H y 39,5 ppm para ¹³C). Los espectros infrarrojos (IR) se obtuvieron usando un espectrómetro PerkinElmer Spectrum One FT-IR con seleniuro de zinc/diamante Universal ATR Sampling Accessory. Los puntos de fusión se obtuvieron usando un aparato de etapa caliente Reichert-Jung y se corrigieron. La cromatografía en capa fina analítica (TLC) se realizó en gel de sílice GF254 de 2 mm de espesor (Merck). Los compuestos se visualizaron con soluciones de ácido fosfomolibdico al 20% p/p en etanol, permanganato de potasio al 20% p/p en agua o bajo UV (365 nm). La cromatografía flash se realizó de acuerdo con el método de Still et al. [20] con Merck Silica Gel 60. La petróleo se refiere a la fracción que hierve a 40-60 °C. Todos los demás reactivos se usaron tal como se recibieron.

Procedimiento 1

[0071] Se añadió ácido antranílico (1,1 eq.) a una solución de ácido de Meldrum (1,0 eq.) en tolueno. El matraz de reacción se equipó con un aparato Dean-Stark y la suspensión se calentó a reflujo durante 3 h. La suspensión se enfrió y el precipitado se recogió por filtración, se lavó con tolueno y se secó.

Procedimiento 2

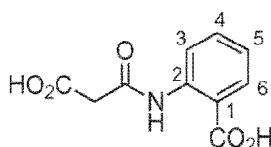
[0072] Se añadió piperidina (1,1 eq.) a una suspensión de un aldehído (1,1 eq.) y diácido (1,0 eq.) en tolueno. El matraz de reacción se ajustó con un aparato Dean-Stark y se calentó a reflujo durante 4 h, se enfrió a ta y se agitó durante 1 h. La suspensión resultante se filtró, y la torta del filtro se lavó con tolueno para proporcionar la sal de piperidinio. La sal de piperidinio se disolvió en MeOH (5 mL/g) y agua (2 mL por/g) a 40 °C. La solución se acidificó y el precipitado resultante se recogió por filtración.

Procedimiento 3

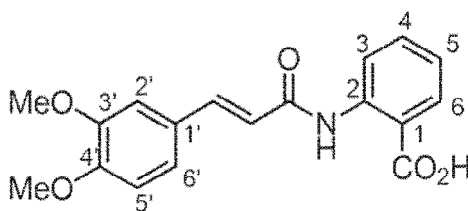
[0073] Se añadió bromuro de propargilo (1,1-1,5 eq.) a una suspensión del fenol (1,0 eq.) y carbonato de potasio (2,0 eq.) en acetona. La suspensión se calentó a reflujo durante 16 h y luego la suspensión se filtró, usando acetona para enjuagar la torta de filtro. El filtrado se concentró a presión reducida, y se añadió agua al residuo y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se lavó con agua, salmuera, se secó y se concentró.

Procedimiento 4

[0074] Se añadió cloruro de 4-metilbencenosulfonilo (1,5 eq.) A una solución enfriada de alcohol (1,0 eq.) y piridina (2,0 eq.) En CH_2Cl_2 a 0 °C. La solución se agitó a 0 °C durante 1 h, se calentó a ta y se agitó durante 4 h. Se añadió agua y la fase acuosa se extrajo con éter. El extracto orgánico se lavó con 1 M HCl, NaHCO_3 acuoso saturado, agua, salmuera y se secó. El disolvente se eliminó a presión reducida y el producto bruto se purificó por cromatografía flash, para proporcionar el metilbencenosulfonato. El metilbencenosulfonato (1,5 eq.) se añadió a una suspensión de fenol (1,0 eq.), carbonato de potasio (3,0 eq.) y yoduro de sodio (0,1 eq.) en acetonitrilo. La suspensión se calentó a reflujo durante 16 h, se filtró y la torta del filtro se enjuagó con acetonitrilo. El filtrado se concentró a presión reducida. Se añadió agua al residuo y la fase acuosa se extrajo con EtOAc, se lavó con agua, salmuera, se secó y se concentró.

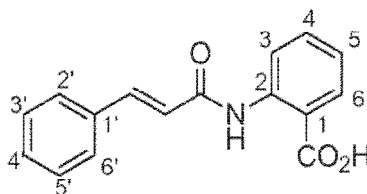
Ácido 2-[(Carboxiacetilo)amino]benzoico**[0075]**

[0076] El ácido antranílico (181 g, 1,32 mol) y el ácido de Meldrum (200 g, 1,39 mol) en tolueno (1,50 L) se trataron de acuerdo con el procedimiento 1. Ácido 2-[(carboxilacetilo)amino]benzoico (263 g, 89 %) se obtuvo como un sólido incoloro; pf 171-173 °C, encendido. [21] 178-180 °C; δ_{H} (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 3,45 (br s, 2H, CH_2), 7,16 (t, $J_{3,4} = J_{4,5} = 8,0$ Hz, 1H, H_4), 7,59 (td, $J_{4,5} = J_{5,6} = 8,0$, $J_{3,5} = 1,5$ Hz, 1H, H_5), 7,97 (dd, $J_{3,4} = 8,0$, $J_{3,5} = 1,5$ Hz, 1H, H_3), 8,44 (d, $J_{5,6} = 8,0$ Hz, 1H, H_6), 11,27 (s, 1H, NH), 12,83 (br s, 1H, CO_2H), 13,57 (br s, 1H, CO_2H); δ_{C} (125 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 45,0, 117,0, 120,3, 123,1, 131,2, 134,1, 140,4, 164,9, 169,1, 169,3.

Ácido (E)-2-[[3-(3,4-Dimetoxifenil)-1-oxo-2-propenil] amino]benzoico (tranilast) (1)**[0077]**

[0078] Se añadió piperidina (0,96 ml, 9,7 mmol) a una suspensión de 3,4-dimetoxibenzaldehído (1,6 g, 9,7 mmol) y ácido 2-[(carboxiacetilo)amino]benzoico (1,9 g, 8,6 mmol) en tolueno (5,0 mL) y se trató de acuerdo con el Procedimiento 2, acidificando con 1M HCl. Se obtuvo ácido (E)-2-[[3-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-2-propenil]amino]benzoico (tranilast) (2,1 g, 74%) como un sólido cristalino amarillo; pf 208-209 °C, encendido. [22] 206 °C; δ_{H} (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 3,79 (s, 3H, OCH_3), 3,82 (s, 3H, OCH_3), 6,79 (d, $J = 15,5$ Hz, 1H, $\text{CH} = \text{CHCO}$), 6,99 (d, $J_{5',6'} = 8,5$ Hz, 1H, $H_{5'}$), 7,16 (t, $J_{3,4} = J_{4,5} = 7,9$ Hz, 1H, H_4), 7,25 (d, $J_{5',6'} = 8,5$ Hz, 1H, $H_{6'}$), 7,38 (s, 1H, $H_{2'}$), 7,56 (d, $J = 15,5$ Hz, 1H, $\text{CH} = \text{CHCO}$), 7,61 (t, $J_{4,5} = J_{5,6} = 7,9$ Hz, 1H, H_5), 8,00 (d, $J_{3,4} = 7,9$ Hz, 1H, H_3), 8,62 (d, $J_{5,6} = 7,9$ Hz, 1H, H_6), 11,30 (s, 1H, NH), 13,61 (br s, 1H, CO_2H).

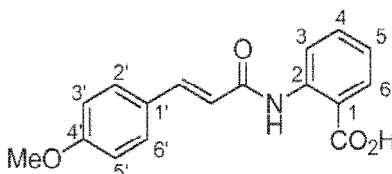
Ácido (E)-2-[(1-Oxo-3-fenilo-2-propenilo)amino]benzoico (2)**[0079]**



[0080] Se añadió piperidina (0,42 mL, 4,2 mmol) a una suspensión de benzaldehído (0,43 mL, 4,2 mmol) y ácido 2-[(carboxiacetilo)amino]benzoico (0,83 g, 3,7 mmol) en tolueno (5,0 mL)) y se trató de acuerdo con el Procedimiento 2, acidificando con 1M HCl. Se obtuvo ácido (*E*)-2-[(1-Oxo-3-fenilo-2-propenilo)amino]benzoico (0,95 g, 96%) en forma de un sólido de color amarillo pálido; pf 188-189 °C, lit. [23] 196-197 °C; δ_{H} (500 MHz, DMSO- d_6) 6,88 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H, CH = CHCO), 7,18 (t, $J_{3,4} = J_{4,5} = 8,0$, 1H, H_4), 7,41-7,45 (m, 3H, H_3' , H_4' , H_5'), 7,62 (td, $J_{4,5} = J_{5,6} = 8,0$, $J_{3,5} = 1,5$ Hz, 1H, H_5), 7,62 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H, CH = CHCO), 7,72-7,74 (m, 2H, H_2' , H_6'), 8,00 (dd, $J_{3,4} = 8,0$, $J_{3,5} = 1,5$ Hz, 1H, H_3), 8,59 (d, $J_{5,6} = 8,0$ Hz, 1H, H_6), 11,32 (s, 1H, NH).

Ácido (*E*)-2-[[3-(4-metoxifenilo)-1-oxo-2-propenilo]amino]benzoico (3)

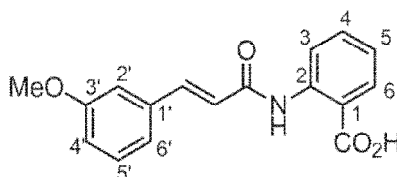
[0081]



[0082] Se añadió piperidina (0,42 mL, 4,2 mmol) a una suspensión de 4-metoxibenzaldehído (0,51 mL, 4,2 mmol) y ácido 2-[(carboxiacetilo)amino]benzoico (0,83 g, 3,7 mmol) en tolueno (5,0 mL)) y se trató de acuerdo con el Procedimiento 2, acidificando con 1 M HCl. Se obtuvo ácido (*E*)-2-[[3-(4-metoxifenilo)-1-oxo-2-propenilo]amino]benzoico (0,95 g, 86%) como un sólido cristalino amarillo pálido; pf 194-195 °C, encendido. [24] 195-198 °C; δ_{H} (500 MHz, DMSO- d_6) 3,80 (s, 3H, OCH₃), 6,72 (d, $J = 15,5$ Hz, 1H, CH = CHCO), 6,98 (d, $J_{2',3'} = J_{5',6'} = 9,0$ Hz, 2H, H_3' , H_5'), 7,16 (t, $J_{3,4} = J_{4,5} = 8,0$ Hz, 1H, H_4), 7,57 (d, $J = 15,5$ Hz, 1H, CH = CHCO), 7,60 (t, $J_{4,5} = J_{5,6} = 8,0$ Hz, 1H, H_5), 7,68 (d, $J_{2',3'} = J_{5',6'} = 9,0$ Hz, 2H, H_2' , H_6'), 7,99 (d, $J_{3,4} = 8,0$ Hz, 1H, H_3), 8,60 (d, $J_{5,6} = 8,0$ Hz, 1H, H_6), 11,28 (s, 1H, NH).

Ácido (*E*)-2-[[3-(3-Metoxifenilo)-1-oxo-2-propenilo]amino]benzoico (4)

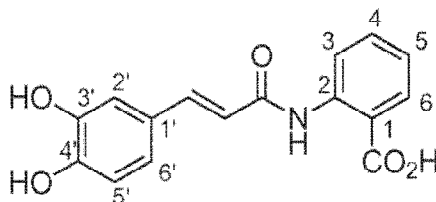
[0083]



[0084] Se añadió piperidina (0,35 mL, 3,54 mmol) a una suspensión de 3-metoxibenzaldehído (0,43 mL, 3,5 mmol) y ácido 2-[(carboxiacetilo)amino]benzoico (0,70 g, 3,1 mmol) en tolueno (5,0 mL)) y se trató de acuerdo con el Procedimiento 2, acidificando con 1 M HCl. Ácido (*E*)-2-[[3-(3-metoxifenilo)-1-oxo-2-propenilo]amino]benzoico (0,71 g, 76%) como un sólido cristalino amarillo; pf 183-184 °C, iluminado [24] 183-185 °C; δ_{H} (500 MHz, DMSO- d_6) 3,80 (s, 3H, OCH₃), 6,91 (d, $J = 15,5$ Hz, 1H, CH = CHCO), 6,98 (dd, $J_{4',5'} = 8,0$, $J_{2',4'} = 2,0$ Hz, 1H, H_4'), 7,18 (t, $J_{3,4} = J_{4,5} = 8,0$ Hz, 1H, H_4), 7,23-7,36 (m, 3H, H_2' , H_5' , H_6'), 7,59 (d, $J = 15,5$ Hz, 1H, CH = CHCO), 7,62 (td, $J_{4,5} = J_{5,6} = 8,0$, $J_{3,5} = 1,5$ Hz, 1H, H_5), 7,99 (dd, $J_{3,4} = 8,0$, $J_{3,5} = 1,5$ Hz, 1H, H_3), 8,58 (d, $J_{5,6} = 8,0$ Hz, 1H, H_6), 11,31 (s, 1H, NH).

Ácido (*E*)-2-[[3-(3,4-dihidroxifenilo)-1-oxo-2-propenilo]amino]benzoico (5)

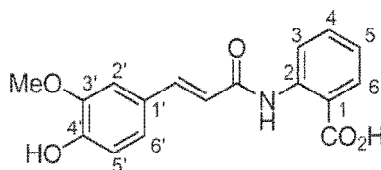
[0085]



[0086] Se añadió piperidina (0,39 mL, 4,0 mmol) a una suspensión de 3,4-dihidroxibenzaldehído (0,55 g, 4,0 mmol) y ácido 2-[(carboxiacetilo)amino]benzoico (0,74 g, 3,3 mmol) en tolueno (5,0 mL) y se trató de acuerdo con el Procedimiento 2, acidificando con 1 M HCl. Se obtuvo ácido (*E*)-2-[[3-(3,4-dihidroxifenilo)-1-oxo-2-propenilo]amino]benzoico (0,82 g, 83%) como un sólido cristalino marrón; pf 204-206 °C; iluminado. [24] 204-206 °C; δ_H (500 MHz, DMSO- d_6) 6,50 (d, $J = 15,5$ Hz, 1H, CH = CHCO), 6,77 (d, $J_{5',6'} = 8,0$ Hz, 1H, $H_{5'}$), 7,00 (dd, $J_{5',6'} = 8,0$, $J_{2',6'} = 2,0$ Hz, 1H, $H_{6'}$), 7,08 (d, $J_{2',6'} = 2,0$ Hz, 1H, $H_{2'}$), 7,14 (t, $J_{3,4} = J_{4,5} = 8,0$ Hz, 1H, H_4), 7,44 (d, $J = 15,5$ Hz, 1H, CH = CHCO), 7,61 (td, $J_{4,5} = J_{5,6} = 8,0$, $J_{3,5} = 1,5$ Hz, 1H, H_5), 8,00 (dd, $J_{3,4} = 8,0$, $J_{3,5} = 1,5$ Hz, 1H, H_3), 8,58 (d, $J_{5,6} = 8,0$ Hz, 1H, H_6), 9,11 (s, 1H, OH), 9,52 (s, 1H, OH), 11,25 (s, 1H, NH).

Ácido (*E*)-2-[[3-(4-Hidroxi-3-metoxifenilo)-1-oxo-2-propenilo]amino]benzoico (6)

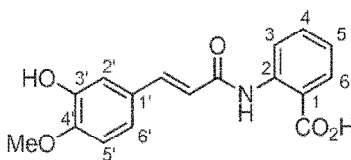
[0087]



[0088] Se añadió piperidina (0,50 mL, 5,1 mmol) a una suspensión de 4-hidroxi-3-metoxibenzaldehído (0,77 g, 5,1 mmol) y ácido 2-[(carboxiacetilo)amino]benzoico (1,0 g, 4,5 mmol) en tolueno (5,0 mL) y se trató de acuerdo con el Procedimiento 2, acidificando con 1 M HCl. Se obtuvo ácido (*E*)-2-[[3-(4-Hidroxi-3-metoxifenilo)-1-oxo-2-propenilo]amino]benzoico (1,1 g, 78%) como un sólido cristalino amarillo; pf 207,5 - 208,5°C, iluminado. [25] 230-233 °C; δ_H (500 MHz, DMSO- d_6) 3,83 (s, 3H, OCH₃), 6,71 (d, $J = 15,5$ Hz, 1H, CH = CHCO), 6,80 (d, $J_{5',6'} = 8,5$ Hz, 1H, $H_{5'}$), 7,13 (dd, $J_{5',6'} = 8,5$, $J_{2',6'} = 1,5$ Hz, 1H, $H_{6'}$), 7,15 (t, $J_{3,4} = J_{4,5} = 8,0$ Hz, 1H, H_4), 7,34 (d, $J_{2',6'} = 1,5$ Hz, 1H, $H_{2'}$), 7,52 (d, $J = 15,5$ Hz, 1H, CH = CHCO), 7,60 (td, $J_{4,5} = J_{5,6} = 8,0$, $J_{3,5} = 2,0$ Hz, 1H, H_5), 8,00 (dd, $J_{3,4} = 8,0$, $J_{3,5} = 2,0$ Hz, 1H, H_3), 8,62 (d, $J_{5,6} = 8,0$ Hz, 1H, H_6), 9,57 (s, 1H, OH), 11,27 (s, 1H, NH), 13,61 (br s, 1H, CO₂H).

Ácido (*E*)-2-[[3-(3-Hidroxi-4-metoxifenilo)-1-oxo-2-propenilo]amino]benzoico (7)

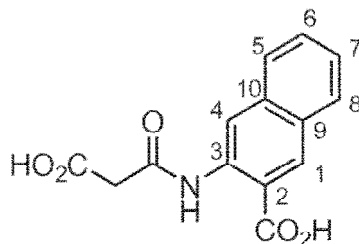
[0089]



[0090] Se añadió piperidina (0,25 mL, 2,5 mmol) a una suspensión de 3-hidroxi-4-metoxibenzaldehído (0,39 g, 2,5 mmol) y ácido 2-[(carboxiacetilo)amino]benzoico (0,50 g, 2,2 mmol) en tolueno (5,0 mL) y se trituró de acuerdo con el Procedimiento 2, acidificando con 1 M HCl. Se obtuvo ácido (*E*)-2-[[3-(3-hidroxi-4-metoxifenilo)-1-oxo-2-propenilo]amino]benzoico (0,53 g, 76%) como un sólido cristalino amarillo; pf 215-216 °C, iluminado [25] 219-222 °C; δ_H (500 MHz, DMSO- d_6) 3,81 (s, 3H, OCH₃), 6,59 (d, $J = 15,5$ Hz, 1H, CH = CHCO), 6,80 (d, $J_{5',6'} = 8,5$ Hz, 1H, $H_{5'}$), 7,10-7,13 (m, 2H, $H_{2'}$, $H_{6'}$), 7,15 (t, $J_{3,4} = J_{4,5} = 8,0$ Hz, 1H, H_4), 7,47 (d, $J = 15,5$ Hz, 1H, CH = CHCO), 7,60 (td, $J_{4,5} = J_{5,6} = 8,0$, $J_{3,5} = 1,5$ Hz, 1H, H_5), 7,99 (dd, $J_{3,4} = 8,0$, $J_{3,5} = 1,5$ Hz, 1H, H_3), 8,58 (d, $J_{5,6} = 8,0$ Hz, 1H, H_6), 11,25 (s, 1H, NH), 13,56 (br s, 1H, CO₂H).

Ácido 3-(2-Carboxiacetamido)-2-naftoico

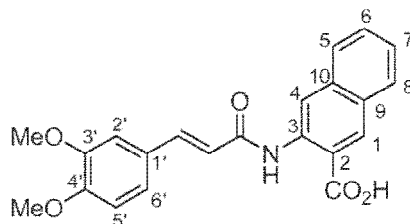
[0091]



[0092] Se añadió ácido 3-aminonafthoico (0,60 g, 2,6 mmol) a una solución de ácido de Meldrum (0,46 g, 3,2 mmol) en tolueno (5,0 mL) y se trató de acuerdo con el Procedimiento 1. Se obtuvo ácido 3-(2-Carboxiacetamido)-2-naftoico (0,71 g, 81%) como un sólido marrón; pf 225-227 °C; δ_H (400 MHz, DMSO- d_6) 3,50 (br s, 2H, CH₂), 7,49 (t, $J_{6,7} = J_{7,8} = 8,0$ Hz, 1H, H7), 7,61 (t, $J_{5,6} = J_{6,7} = 8,0$ Hz, 1H, H6), 7,88 (d, $J_{7,8} = 8,0$ Hz, 1H, H8), 8,02 (d, $J_{5,6} = 8,0$ Hz, H5), 8,67 (s, 1H, H4), 8,88 (s, 1H, H1), 11,31 (s, 1H, NH); δ_C (100 MHz, DMSO- d_6) 44,9, 117,1, 117,9, 125,7, 127,2, 128,3, 129,0, 129,2, 133,0, 135,4, 135,6, 164,7, 169,0, 169,2; ν_{max} 1134, 1195, 1245, 1369, 1552, 1661, 1697, 3099 cm⁻¹.

Ácido (E)-3-[[3-(3,4-Dimetoxifenilo)-1-oxo-2-propenilo]amino]-2-naftoico (8)

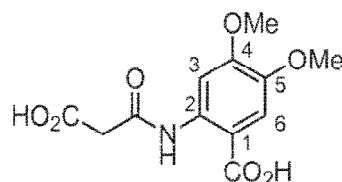
[0093]



[0094] Se añadió piperidina (0,23 mL, 2,3 mmol) a una suspensión de 3,4-dimetoxibenzaldehído (0,38 g, 2,3 mmol) y ácido 3-(2-carboxiacetamido)-2-naftoico (0,56 g, 2,0 mmol) en tolueno (5,0 mL) y se trató de acuerdo con el Procedimiento 2, acidificando con 1 M HCl. Se obtuvo ácido (E)-3-[[3-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-2-propenilo]amino]-2-naftoico (0,51 g, 66%) como un sólido cristalino amarillo; pf 212-213 °C; δ_H (400 MHz, DMSO- d_6) 3,80 (s, 3H, OCH₃), 3,84 (s, 3H, OCH₃), 6,82 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H, CH = CHCO), 6,99 (d, $J_{5',6'} = 8,2$ Hz, 1H, H5'), 7,25 (dd, $J_{5',6'} = 8,2$, $J_{2',6'} = 2,0$ Hz, 1H, H6'), 7,38 (d, $J_{2',6'} = 2,0$ Hz, 1H, H2'), 7,49 (t, $J_{6,7} = J_{7,8} = 8,0$ Hz, 1H, H7), 7,58 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H, CH = CHCO), 7,62 (t, $J_{5,6} = J_{6,7} = 8,0$ Hz, 1H, H6), 7,89 (d, $J_{7,8} = 8,0$ Hz, 1H, H8), 8,03 (d, $J_{5,6} = 8,0$ Hz, H5), 8,71 (s, 1H, H1), 9,05 (s, 1H, H4), 11,30 (s, 1H, NH); δ_C (100 MHz, DMSO- d_6) 55,6, 55,7, 110,4, 111,6, 117,1, 117,6, 120,1, 122,6, 125,6, 127,1, 127,3, 128,2, 129,1, 129,3, 133,1, 135,5, 136,3, 141,4, 149,0, 150,6, 164,2, 169,5; HRMS (ESI) Calculado para C₂₂H₁₉NO₅ [M+H]⁺ 378,1336, encontrado 378,1345; ν_{max} 797, 1022, 1134, 1233, 1512, 1665, 1693, 3048 cm⁻¹.

Ácido 2-[(Carboxiacetilo)amino]-4,5-dimetoxibenzoico

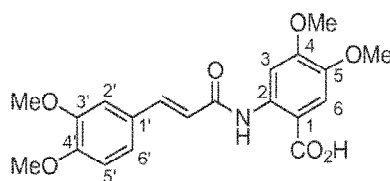
[0095]



[0096] Se añadió ácido 4,5-dimetoxiantranílico (0,50 g, 2,5 mmol) a una solución de ácido de Meldrum (0,42 g, 2,9 mmol) en tolueno (5,0 mL) y se trató de acuerdo con el Procedimiento 1. Se obtuvo ácido 2-[(carboxiacetilo)amino]-4,5-dimetoxibenzoico (0,70 g, 97%) como un sólido marrón; δ_H (400 MHz, DMSO- d_6) 3,43 (br s, 2H, CH₂), 3,75 (s, 3H, OCH₃), 3,79 (s, 3H, OCH₃), 7,42 (s, 1H, H3), 8,24 (s, 1H, H6), 11,40 (s, 1H, NH).

Ácido (E)-2-[[3-(3,4-Dimetoxifenilo)-1-oxo-2-propenilo]amino]-4,5-dimetoxibenzoico (9)

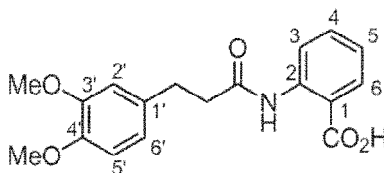
[0097]



[0098] Se añadió piperidina (0,28 mL, 2,8 mmol) a una suspensión de 3,4-dimetoxibenzaldehído (0,46 g, 2,8 mmol) y ácido 2-[(carboxiacetilo)amino]benzoico (0,46 g, 2,5 mmol) en tolueno (5,0 mL) y se trató de acuerdo con el Procedimiento 2, acidificando con 1 M HCl. Se obtuvo ácido (*E*)-2-[[3-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-2-propenilo]amino]-4,5-dimetoxibenzoico (0,69 g, 72%) como un sólido cristalino amarillo pálido; pf 236-239 °C, encendido. [26] 190-191 °C; δ_{H} (400 MHz, DMSO- d_6) 3,76 (s, 3H, OCH₃), 3,79 (s, 3H, OCH₃), 3,83 (s, 3H, 2 x OCH₃), 6,76 (d, $J = 15,2$ Hz, 1H, CH = CHCO), 6,98 (d, $J_{5,6'} = 8,4$ Hz, 1H, H5'), 7,21 (d, $J_{5,6'} = 8,4$ Hz, 1H, H6'), 7,36 (s, 1H, H2'), 7,44 (s, 1H, H3), 7,53 (d, $J = 15,2$ Hz, 1H, CH = CHCO), 8,45 (s, 1H, H6), 11,37 (s, 1H, NH).

Ácido 2-[[3-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxopropilo]amino]benzoico (10)

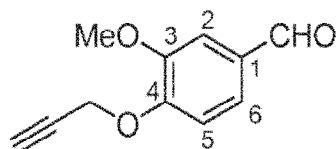
[0099]



[0100] Se añadió paladio sobre carbón (5%, 50 mg) a una solución de ácido (*E*)-2-[[3-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-2-propenilo]amino]benzoico (tranilast) (0,50 g, 1,5 mmol) en THF (9,0 mL), EtOH (1,0 mL) y AcOH (1 gota). La suspensión se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante 16 h y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el producto bruto se recrystalizó en EtOAc/petróleo para dar ácido 2-[[3-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxopropilo]amino]benzoico (0,39 g, 77%) como un sólido cristalino incoloro; pf 137 °C, iluminado [24] 136-137,5 °C; δ_{H} (500 MHz, DMSO- d_6) 2,68 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H, CH₂CO), 2,87 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H, CH₂Ar), 3,68 (s, 3H, OCH₃), 3,70 (s, 3H, OCH₃), 6,74 (d, $J_{5,6'} = 8,2$ Hz, 1H, H6'), 6,82 (d, $J_{5,6'} = 8,2$ Hz, 1H, H5'), 6,86 (s, 1H, H2'), 7,12 (t, $J_{3,4} = J_{4,5} = 8,0$ Hz, 1H, H4), 7,57 (t, $J_{4,5} = J_{5,6} = 8,0$ Hz, 1H, H5), 7,95 (d, $J_{3,4} = 8,0$ Hz, 1H, H3), 8,47 (d, $J_{5,6} = 8,0$ Hz, 1H, H6), 11,11 (s, 1H, NH), 13,57 (br s, 1H, CO₂H).

3-Metoxi-4-propargiloxibenzaldehído

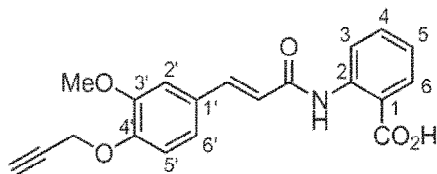
[0101]



[0102] Se añadió bromuro de propargilo (219 mL, 80% p/v, 1,48 mol) a una suspensión de vainillina (150 g, 0,986 mol) y carbonato de potasio (408 g, 2,96 mol) en acetona (1,50 L) y se trató de acuerdo con el procedimiento 3. Se obtuvo 3-metoxi-4-propargil-glicol-benzaldehído (162 g, 86%) como un sólido cristalino amarillo; pf 95 °C; δ_{H} (400 MHz, CDCl₃) 2,56 (t, $J = 2,5$ Hz, 1H, C = CH), 3,95 (s, 3H, OCH₃), 4,86 (d, $J = 2,5$ Hz, 2H, OCH₂), 7,14 (d, $J_{5,6} = 6,8$ Hz, 1H, H5), 7,44 (d, $J_{2,6} = 1,4$ Hz, 1H, H2), 7,47 (dd, $J_{5,6} = 6,8$, $J_{2,6} = 1,4$ Hz, 1H, H6), 9,87 (s, 1H, CHO); δ_{C} (100 MHz, CDCl₃) 56,0, 56,6, 77,2, 77,4, 109,4, 112,5, 126,3, 130,9, 150,0, 152,1, 190,9; HRMS (ESI) Calculado para C₁₁H₁₀O₃ [M+H]⁺ 191,0703, encontrado 191,0706; ν_{max} 1006, 1130, 1259, 1586, 1677, 2119, 2845, 2932, 3266 cm⁻¹.

Ácido (*E*)-2-[[3-(3-Metoxi-4-propargiloxi)fenilo]-1-oxo-2-propenilo]amino]benzoico (11)

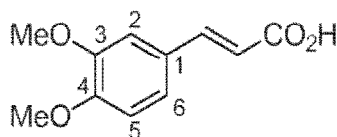
[0103]



[0104] Se añadió piperidina (85,0 mL, 85,6 mmol) a una suspensión de 3-metoxi-4-propargiloxibenzaldehído (163 g, 85,6 mmol) y ácido 2-[(carboxiacetilo)amino]benzoico (182 g, 81,5 mmol) en tolueno (1,0 L) y se trató de acuerdo con el procedimiento 2, acidificando con 50% de AcOH. El producto bruto se recrystalizó en EtOH (35 mL/g), se filtró y se lavó con EtOH frío para proporcionar ácido (*E*)-2-[[3-(3-metoxi-4-propargiloxifenilo)-1-oxo-2-propenilo]amino]benzoico (222 g, 77%) como un sólido cristalino amarillo; pf 191-193 °C; δ_{H} (400 MHz, DMSO- d_6) 3,59 (t, $J = 2,4$ Hz, 1H, HC≡C), 3,84 (s, 3H, OCH₃), 4,84 (d, $J = 2,4$ Hz, 2H, OCH₂), 6,81 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H, CH = CHCO), 7,05 (d, $J_{5,6'} = 8,4$ Hz, 1H, H5'), 7,16 (t, $J_{3,4} = J_{4,5} = 8,0$ Hz, 1H, H4), 7,25 (d, $J_{5,6'} = 8,4$ Hz, 1H, H6'), 7,41 (s, 1H, H2'), 7,56 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H, CH = CHCO), 7,61 (t, $J_{4,5} = J_{5,6} = 8,0$ Hz, 1H, H5), 8,00 (d, $J_{3,4} = 8,0$ Hz, 1H, H3), 8,62 (d, $J_{5,6} = 8,0$ Hz, 1H, H6), 11,31 (s, 1H, NH), 13,57 (br s, 1H, CO₂H); δ_{C} (100 MHz, DMSO- d_6) 55,6, 55,9, 78,6, 79,1, 110,8, 113,5, 116,6, 120,4, 120,4, 122,2, 122,7, 128,2, 131,2, 134,0, 141,0, 141,5, 148,3, 149,3, 164,1, 169,5; HRMS (ESI) calculado para C₂₀H₁₇NO₅ [M+H]⁺ 352,1179, encontrado 352,1187; ν_{max} 755, 1010, 1140, 1253, 1502, 1582, 1657, 3278, 3522 cm⁻¹.

Ácido (*E*)-3-(3,4-Dimetoxifenilo)-2-propenoico

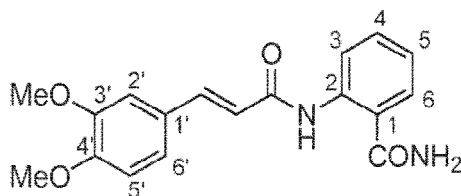
[0105]



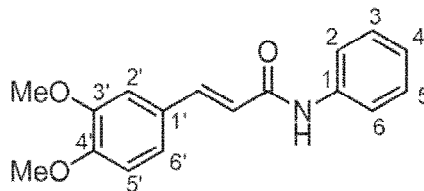
[0106] Una solución de 3,4-dimetoxibenzaldehído (5,0 g, 30 mmol) y ácido malónico (4,7 g, 45 mmol) en una mezcla de piperidina (0,5 mL) y piridina (15 mL) se calentó a 120 °C y se agitó durante la noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se acidificó con HCl conc. El precipitado resultante se filtró y se lavó con agua para dar ácido (*E*)-3-(3,4-dimetoxifenilo)-propenoico (5,1 g, 81%) como un sólido marrón pálido; δ_{H} (400 MHz, DMSO- d_6) 3,78 (s, 3H, OCH₃), 3,79 (s, 3H, OCH₃), 6,42 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H, CH = CHCO₂H), 6,96 (d, $J_{5,6} = 8,0$ Hz, 1H, H5), 7,19 (d, $J_{5,6} = 8,0$ Hz, 1H, H6), 7,30 (s, 1H, H2), 7,51 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H, CH = CHCO₂H).

(*E*)-2-[[3-(3,4-Dimetoxifenilo)-1-oxo-2-propenilo]amino]benzamida (12)

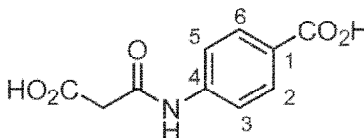
[0107]



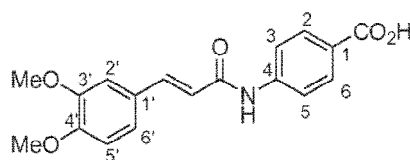
[0108] Se trató una suspensión de ácido (*E*)-3-(3,4-dimetoxifenilo)-2-propenoico (0,51 g, 2,5 mmol) en tolueno (5,0 mL) con cloruro de tionilo (0,53 mL, 7,3 mmol) y DMF catalítico (1 gota). La solución se calentó a 50 °C y se agitó durante 1 h, y el disolvente se eliminó a presión reducida para dar el cloruro de ácido como un sólido amarillo. Se añadió una solución del cloruro de ácido (2,5 mmol) en piridina (2,0 mL) y THF (2,0 mL) a una solución de 2-aminobenzamida (0,40 g, 2,9 mmol) en piridina (1,0 mL). La suspensión se agitó a ta durante 16 h, se enfrió a 0°C y se acidificó con 1 M HCl. El producto bruto se filtró, se secó y se recrystalizó en acetonitrilo para dar (*E*)-2-[[3-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-2-propenilo]amino]benzamida (0,32 g, 40%) como un sólido cristalino rojo pálido; pf 184-186 °C, encendido. [27] 193-194 °C; δ_{H} (400 MHz, DMSO- d_6) 3,79 (s, 3H, OCH₃), 3,82 (s, 3H, OCH₃), 6,72 (d, $J = 15,4$ Hz, 1H, CH = CHCO), 6,98 (d, $J_{5,6'} = 8,0$ Hz, 1H, H5'), 7,13 (t, $J_{3,4} = J_{4,5} = 8,0$ Hz, 1H, H4), 7,22 (dd, $J_{5,6'} = 8,0$ Hz, $J_{2,6'} = 1,6$ Hz, 1H, H6'), 7,36 (d, $J_{2,6'} = 1,6$ Hz, 1H, H2'), 7,50 (t, $J_{4,5} = J_{5,6} = 8,0$ Hz, 1H, H5), 7,52 (d, $J = 15,4$ Hz, 1H, CH = CHCO), 7,73 (s, 1H, NH₂), 7,80 (d, $J_{3,4} = 8,0$ Hz, 1H, H3), 8,30 (s, 1H, NH₂), 8,57 (d, $J_{5,6} = 8,0$ Hz, 1H, H6), 11,79 (s, 1H, NH).

(E)-[3-(3,4-Dimetoxifenilo)-1-oxo-2-propenilo]aminobenceno (13)**[0109]**

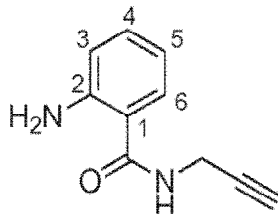
[0110] Se trató una suspensión de ácido (E)-3-(3,4-dimetoxifenilo)-2-propenoico (0,51 g, 2,5 mmol) en CHCl_3 (5,0 mL) con cloruro de tionilo (0,53 mL, 7,3 mmol) y DMF catalítico (1 gota). La solución se calentó a reflujo y se agitó durante 16 h, y el disolvente se eliminó a presión reducida para dar el cloruro de ácido como un sólido amarillo. Se añadió una solución del cloruro de ácido (2,5 mmol) en CH_2Cl_2 (2,0 mL) a una solución de anilina (0,25 mL, 2,7 mmol) y NEt_3 (0,75 mL, 5,4 mmol) en CH_2Cl_2 (2,0 mL). La mezcla se agitó a ta durante 16 h y se diluyó con agua. La fase acuosa se extrajo con EtOAc y los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, salmuera y se secaron. El producto bruto se recrystalizó en acetonitrilo para dar (E)-[3-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-2-propenilo]aminobenceno (0,23 g, 33%) en forma de un sólido cristalino incoloro; pf 131-133 °C, encendido. [28] δ_{H} (400 MHz, DMSO - d_6) 3,79 (s, 3H, OCH_3), 3,81 (s, 3H, OCH_3), 6,69 (d, $J = 15,5$ Hz, 1H, $\text{CH} = \text{CHCO}$), 7,01 (d, $J_{5,6} = 8,0$ Hz, 1H, $H5'$), 7,04 (t, $J_{3,4} = J_{4,5} = 8,0$ Hz, 1H, $H4$), 7,17 (d, $J_{5,6} = 8,0$ Hz, 1H, $H6'$), 7,21 (s, 1H, $H2'$), 7,31 (t, $J_{2,3} = J_{3,4} = 8,0$ Hz, 2H, $H3, H5$), 7,51 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H, $\text{CH} = \text{CHCO}$), 7,68 (d, $J_{2,3} = J_{5,6} = 8,0$ Hz, 2H, $H2, H6$), 10,09 (s, 1H, NH).

Ácido 4-[(Carboxiacetilo)amino]benzoico**[0111]**

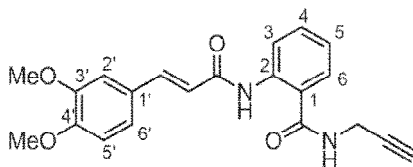
[0112] Se añadió ácido 4-aminobenzoico (0,50 g, 3,6 mmol) a una solución de ácido de Meldrum (0,63 g, 4,4 mmol) en tolueno (5,0 mL) y se trató de acuerdo con el Procedimiento 1. Se obtuvo ácido 4-[(Carboxiacetilo)amino]benzoico (0,74 g, 91%) como un sólido incoloro; δ_{H} (400 MHz, DMSO- d_6) 3,38 (br s, 2H, CH_2), 7,68 (t, $J_{2,3} = J_{5,6} = 8,0$ Hz, 1H, $H2, H6$), 7,89 (d, $J_{2,3} = J_{5,6} = 8,0$, 1H, $H3, H5$), 10,44 (s, 1H, NH), 12,70 (br s, 1H, CO_2H).

Ácido (E)-4-[[3-(3,4-Dimetoxifenilo)-1-oxo-2-propenilo]amino]benzoico (14)**[0113]**

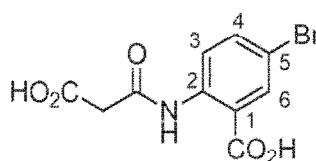
[0114] Se añadió piperidina (0,39 mL, 4,0 mmol) a una suspensión de 3,4-dimetoxibenzaldehído (0,66 g, 4,0 mmol) y ácido 4-[(carboxiacetilo)amino]benzoico (0,74 g, 3,3 mmol) en tolueno (5,0 mL) y se trató de acuerdo con el Procedimiento 2, acidificando con 1 M HCl. El producto bruto se recrystalizó en EtOH proporcionando ácido (E)-4-[[3-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-2-propenilo]amino]amino]benzoico (0,58 g, 53%) como un sólido cristalino amarillo; Pf 258-259 °C, encendido. [24] 267 - 269°C; δ_{H} (400 MHz, DMSO- d_6) 3,80 (s, 3H, OCH_3), 3,82 (s, 3H, OCH_3), 6,72 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H, $\text{CH} = \text{CHCO}$), 7,01 (d, $J_{5,6} = 8,2$ Hz, 1H, $H5'$), 7,20 (d, $J_{5,6} = 8,2$ Hz, 1H, $H6'$), 7,22 (s, 1H, $H2'$), 7,56 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H, $\text{CH} = \text{CHCO}$), 7,80 (d, $J_{2,3} = J_{5,6} = 8,4$ Hz, 2H, $H3, H5$), 7,90 (d, $J_{2,3} = J_{5,6} = 8,4$ Hz, 1H, $H2, H6$), 10,43 (s, 1H, NH), 12,68 (br s, 1H, CO_2H).

2-Amino-N-propargilbenzamida**[0115]**

[0116] Se añadió gota a gota una solución de propargilamina (1,00 mL, 14,6 mmol) en DMF (4,0 mL) a una solución de anhídrido isatoico (1,57 g, 9,72 mmol) en DMF (8,0 mL) a 45°C. La solución se agitó a 45 °C durante 16 h y se diluyó con agua y CH₂Cl₂. La fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂, se lavó con agua, salmuera, se secó y se concentró. El producto bruto se recrystalizó en EtOAc/petróleo para dar 2-amino-N-propargilbenzamida (0,85 g, 51%) en forma de un sólido incoloro; pf 100-101 °C, encendido. [29] 98-100 °C; δ_H (400 MHz, DMSO-*d*₆) 3,08 (t, *J* = 2,4 Hz, 1H, C = CH), 3,97 (dd, *J* = 5,6, 2,4 Hz, 2H, CH₂), 6,45 (s, 2H, NH₂), 6,49 (t, *J*_{4,5} = *J*_{5,6} = 7,8 Hz, 1H, *H*₅), 6,68 (d, *J*_{3,4} = 7,8 Hz, 1H, *H*₃), 7,13 (t, *J*_{3,4} = *J*_{4,5} = 7,8 Hz, 1H, *H*₄), 7,46 (d, *J*_{5,6} = 7,8 Hz, 1H, *H*₆), 6,61 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H, NH).

(E)-2[-[3-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-2-propenilo]amino]amino]-N-propargilbenzamida (15)**[0117]**

[0118] Se trató una suspensión de ácido (E)-3-(3,4-dimetoxifenilo)-2-propenoico (0,85 g, 4,1 mmol) en tolueno (8,5 mL) con cloruro de tionilo (0,89 mL, 12 mmol) y DMF catalítico (1 gota). La solución se calentó a reflujo y se agitó durante 16 h, y el disolvente se eliminó a presión reducida para dar el cloruro de ácido como un sólido amarillo. Se añadió una solución del cloruro de ácido (4,1 mmol) en piridina (6,0 mL) a una solución de 2-amino-N-2-propinilo-benzamida (0,74 g, 4,3 mmol) en piridina (2,0 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, se enfrió a 0°C y se acidificó con 1 M HCl. El producto se filtró, se secó y se recrystalizó en acetonitrilo, proporcionando (E)-[[3-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-2-propenilo]amino]-N-propargilbenzoceno (1,05 g, 71%) como un sólido cristalino incoloro; pf 174-176 °C; δ_H (400 MHz, DMSO-*d*₆) 3,17 (t, *J* = 2,4 Hz, 1H, C=CH), 3,79 (s, 3H, OCH₃), 3,83 (s, 3H, OCH₃), 4,08 (dd, *J* = 5,6, 2,4 Hz, 2H, CH₂), 6,76 (d, *J* = 15,6 Hz, 1H, CH = CHCO), 6,98 (d, *J*_{5',6'} = 8,0 Hz, 1H, *H*_{5'}), 7,16 (t, *J*_{3,4} = *J*_{4,5} = 8,0 Hz, 1H, *H*₄), 7,23 (dd, *J*_{5',6'} = 8,0, *J*_{2',6'} = 1,6 Hz, 1H, *H*_{6'}), 7,38 (d, *J*_{2',6'} = 1,6 Hz, 1H, *H*_{2'}), 7,52 (dt, *J*_{4,5} = *J*_{5,6} = 8,0, *J*_{3,5} = 1,2 Hz, 1H, *H*₅), 7,75 (dd, *J*_{3,4} = 8,0, *J*_{3,5} = 1,2 Hz, 1H, *H*₃), 8,55 (d, *J*_{5,6} = 8,0 Hz, 1H, *H*₆), 9,23 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H, NH), (s, 1H, NH); δ_C (100 MHz, DMSO-*d*₆) 28,6, 55,5, 55,6, 73,2, 80,8, 110,2, 111,5, 119,8, 120,1, 120,9, 122,7, 122,8, 127,3, 128,2, 132,2, 139,4, 141,6, 149,0, 150,6, 164,0, 168,1; HRMS (ESI) calculado para C₂₁H₂₀N₂O₄ [M+Na]⁺ 387,1315, encontrado 387,1316; ν_{max} 1017, 1265, 1447, 1512, 1584, 1600, 1659, 3043, 3329 cm⁻¹.

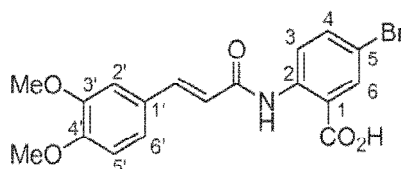
Ácido 5-Bromo-2-[(carboxiacetilo)amino]benzoico**[0119]**

[0120] Se añadió ácido 5-bromoantranílico (0,30 g, 1,4 mmol) a una solución de ácido de Meldrum (0,24 g, 1,7

mmol) en tolueno (5,0 mL) y se trató de acuerdo con el Procedimiento 1. 5-Bromo-2-[(ácido carboxiacetilo)amino]benzoico (0,34 mg, 81%) como un sólido marrón pálido; δ_{H} (500 MHz, DMSO- d_6) 3,48 (s, 2H, CH₂), 7,78 (d, $J_{3,4} = 8,4$ Hz, 1H, H₄), 8,04 (s, 1H, H₆), 8,40 (d, $J_{3,4} = 8,4$ Hz, 1H, H₃), 11,20 (s, 1H, NH), 12,80 (br s, 1H, CO₂H); δ_{C} (125 MHz, DMSO- d_6) 44,7, 114,5, 119,4, 122,5, 133,1, 136,4, 139,4, 164,7, 167,8, 168,9.

Ácido (E)-2-[-[3-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-2-propenilo]amino]amino]-5-bromobenzoico (16)

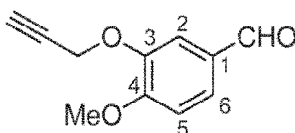
[0121]



[0122] Se añadió piperidina (0,13 mL, 1,4 mmol) a una suspensión de 3,4-dimetoxibenzaldehído (0,22 g, 1,4 mmol) y ácido 5-bromo-2-[(carboxiacetilo)amino]benzoico (0,34 g, 1,1 mmol) en tolueno (4,0 mL) y se trató de acuerdo con el Procedimiento 2, acidificando con 1 M HCl. Se obtuvo ácido (E)-2-[-[3-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-2-propenilo]amino]amino]-5-bromobenzoico (0,30 g, 66%) como un sólido cristalino amarillo; pf 210-213 °C; δ_{H} (400 MHz, DMSO- d_6) 3,79 (s, 3H, OCH₃), 3,82 (s, 3H, OCH₃), 6,78 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H, CH = CHCO), 6,98 (d, $J_{5,6'} = 8,4$ Hz, 1H, H_{5'}), 7,24 (d, $J_{5,6'} = 8,4$ Hz, 1H, H_{6'}), 7,36 (s, 1H, H_{2'}), 7,56 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H, CH = CHCO), 7,78 (dd, $J_{3,4} = 8,4$, $J_{4,6} = 20$ Hz, 1H, H₄), 8,06 (d, $J_{4,6} = 2,0$ Hz, 1H, H₆), 8,62 (d, $J_{3,4} = 8,4$ Hz, 1H, H₃), 11,30 (s, 1H, NH), 13,61 (br s, 1H, CO₂H); δ_{C} (100 MHz, DMSO- d_6) 28,6, 55,5, 55,6, 110,4, 111,6, 114,0, 119,5, 122,5, 122,7, 127,1, 133,1, 136,4, 140,2, 142,0, 149,0, 150,7, 164,2, 168,1; HRMS (ESI) calculado para C₁₈H₁₆BrNO₅ [M+Na]⁺ 428,0104, encontrado 428,0105; ν_{max} 1026, 1247, 1510, 1595, 1698, 2515, 2829, 3226, 3619 cm⁻¹.

4-Metoxi-3-propargiloxibenzaldehído

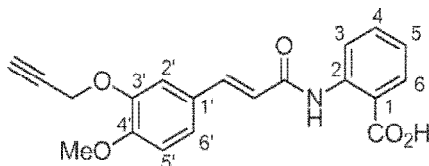
[0123]



[0124] Se añadió bromuro de propargilo (2,90 mL, 80% p/v, 19,7 mmol) a una suspensión de vainillina (2,00 g, 13,1 mmol) y carbonato de potasio (5,46 g, 39,4 mmol) en acetona (20 mL) y se trató de acuerdo con el Procedimiento 3. Se obtuvo 4-metoxi-3-propargiloxibenzaldehído (2,01 g, 80%) como una solución cristalina incolora; pf 66-67 °C; δ_{H} (400 MHz, CDCl₃) 2,54 (t, $J = 2,4$ Hz, 1H, C = CH), 3,95 (s, 3H, OCH₃), 4,81 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H, OCH₂), 7,00 (d, $J_{5,6} = 8,4$ Hz, 1H, H₅), 7,50-7,53 (m, 2H, H₂, H₆), 9,85 (s, 1H, CHO); δ_{C} (100 MHz, CDCl₃) 56,1, 56,6, 76,4, 77,6, 110,9, 111,9, 127,3, 129,9, 147,3, 154,9, 190,6; HRMS (ESI) Calculado para C₁₁H₁₀O₃ [M+H]⁺ 191,0703, encontrado 191,0704; ν_{max} 1014, 1130, 1261, 1584, 1678, 2119, 2841, 2932, 3262 cm⁻¹.

Ácido (E)-2-[-[3-(4-Metoxi-3-propargiloxifenilo)-1-oxo-2-propenilo]amino]benzoico (17)

[0125]

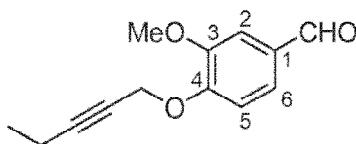


[0126] Se añadió piperidina (0,70 mL, 7,1 mmol) a una suspensión de 4-metoxi-3-propargiloxibenzaldehído (1,34 g, 7,06 mmol) y ácido 2-[(carboxiacetilo)amino]benzoico (1,50 g, 6,72 mmol) en tolueno (5,0 mL) y se trató de acuerdo con el Procedimiento 2, acidificando con AcOH al 20%. El producto bruto se recrystalizó en EtOH, se filtró y se lavó con EtOH enfriado para proporcionar ácido (E)-2-[-[3-(3-metoxi-4-(prop-2-yniloxi)fenilo)-1-oxo-2-propenilo]amino]benzoico (1,50 g, 64%) como un sólido cristalino amarillo; pf 183-185 °C; δ_{H} (400 MHz, DMSO- d_6) 3,58 (t, $J = 2,0$ Hz, 1H, HC=C), 3,81 (s, 3H, OCH₃), 4,87 (d, $J = 2,0$ Hz, 2H, OCH₂), 6,75 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H, CH = CHCO), 7,03 (d, $J_{5,6'} = 8,4$ Hz, 1H, H_{5'}), 7,16 (t, $J_{3,4} = J_{4,5} = 8,0$ Hz, 1H, H₄), 7,29 (d, $J_{5,6'} = 8,4$ Hz, 1H, H_{6'}), 7,44 (s, 1H, H_{2'}), 7,54 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H, CH = CHCO), 7,60 (t, $J_{4,5} = J_{5,6} = 8,0$ Hz, 1H, H₅), 8,00 (d, $J_{3,4} = 8,0$ Hz, 1H, H₃),

8,61 (d, $J_{5,6} = 8,0$ Hz, 1H, H_6), 11,34 (s, 1H, NH), 13,60 (br s, 1H, CO_2H); δ_C (100 MHz, DMSO- d_6) 55,6, 56,1, 78,4, 79,2, 112,0, 112,6, 116,6, 120,0, 120,3, 122,7, 123,5, 127,0, 131,1, 134,0, 141,1, 141,5, 146,6, 151,0, 164,1, 169,5; HRMS (ESI) calculado para $C_{20}H_{17}NO_5$ $[M+Na]^+$ 374,0999, encontrado 374,1002; ν_{max} 750, 1029, 1135, 1217, 1506, 1582, 1667, 3270, 3520 cm^{-1} .

3-Metoxi-4-(pent-2-iniloxi)benzaldehído

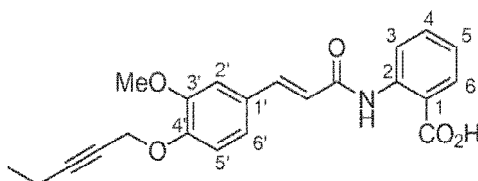
[0127]



[0128] Se añadió 1-bromopent-2-ino (0,67 mL, 6,6 mmol) a una suspensión de vainillina (0,50 g, 3,3 mmol) y carbonato de potasio (1,37 g, 9,85 mmol) en acetona (5,0 mL) y se trató de acuerdo al Procedimiento 3. Se obtuvo 3-Metoxi-4-(pent-2-iniloxi)benzaldehído (0,60 g, 84%) como un sólido cristalino amarillo; pf 47-50 °C; δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) 1,11 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H, CH_2CH_3), 2,20 (tq, $J = 7,6, 2,4$ Hz, 3H, CH_2CH_3), 3,93 (s, 3H, OCH_3), 4,83 (t, $J = 2,4$ Hz, 2H, OCH_2), 7,13 (d, $J_{5,6} = 8,0$ Hz, 1H, H_5), 7,42 (s, 1H, H_2), 7,45 (d, $J_{5,6} = 8,0$ Hz, H_6), 9,86 (s, 1H, CHO); δ_C (100 MHz, $CDCl_3$) 12,5, 13,4, 56,0, 57,3, 73,1, 90,7, 109,2, 112,3, 126,4, 130,5, 149,9, 152,5, 190,9; ν_{max} 997, 1136, 1263, 1508, 1586, 1682, 2230, 2298, 2845, 2932 cm^{-1} .

Ácido (E)-2-[[3-(3-Metoxi-4-(pent-2-iniloxi)fenilo)-1-oxo-2-propenilo]amino]benzoico (18)

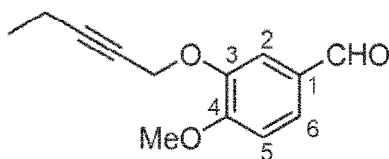
[0129]



[0130] Se añadió piperidina (0,22 mL, 2,2 mmol) a una suspensión de 3-metoxi-4-(pent-2-inilo) oxibenzaldehído (0,50 g, 2,3 mmol) y ácido 2-[(carboxiacetil)amino]benzoico (0,49 g, 2,2 mmol) en tolueno (5,0 mL) y se trató de acuerdo con el Procedimiento 2, acidificando con AcOH al 20%. - Se obtuvo ácido (E)-2-[[3-(3-Metoxi-4-(pent-2-iniloxi)fenilo)-1-oxo-2 propenilo]amino]benzoico (0,50 g, 60%) como un cristal incoloro y sólido; pf 185,5 - 186,5°C; δ_H (400 MHz, DMSO- d_6) 1,05 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H, CH_2CH_3), 2,20 (q, $J = 7,4$ Hz, 3H, CH_2CH_3), 3,84 (s, 3H, OCH_3), 4,78 (s, 2H, OCH_2), 6,80 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H, $CH = CHCO$), 7,03 (d, $J_{5',6'} = 8,4$ Hz, 1H, $H_{5'}$), 7,16 (t, $J_{3,4} = J_{4,5} = 8,0$ Hz, 1H, H_4), 7,24 (d, $J_{5',6'} = 8,4$ Hz, 1H, $H_{6'}$), 7,39 (s, 1H, $H_{2'}$), 7,56 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H, $CH = CHCO$), 7,61 (t, $J_{4,5} = J_{5,6} = 8,0$ Hz, 1H, H_5), 8,00 (d, $J_{3,4} = 8,0$ Hz, 1H, H_3), 8,62 (d, $J_{5,6} = 8,0$ Hz, 1H, H_6), 11,31 (s, 1H, NH), 13,53 (br s, 1H, CO_2H); δ_C (100 MHz, DMSO- d_6) 11,7, 13,5, 56,6, 56,4, 74,7, 89,3, 110,7, 113,3, 116,6, 120,2, 120,3, 122,2, 122,7, 127,9, 131,1, 134,0, 141,0, 141,5, 148,5, 149,2, 164,1, 169,5; HRMS (ESI) calculado para $C_{22}H_{21}NO_5$ $[M+Na]^+$ 402,1312, encontrado 402,1317; ν_{max} 747, 1001, 1253, 1508, 1583, 1661, 2980, 3246, 3523 cm^{-1} .

4-Metoxi-3-(pent-2-iniloxi)benzaldehído

[0131]

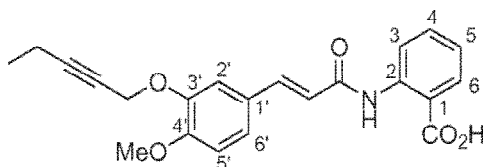


[0132] Se añadió 1-bromopent-2-ino (0,67 mL, 6,6 mmol) a una suspensión de vainillina (0,50 g, 3,3 mmol) y carbonato de potasio (1,37 g, 9,85 mmol) en acetona (5,0 mL) y se trató de acuerdo al Procedimiento 3. Se obtuvo 4-metoxi-3-(pent-2-iniloxi)benzaldehído (0,69 g, 96%) como un sólido cristalino amarillo; pf 38-39 °C; δ_H (400 MHz,

CDCl₃) 1,10 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H, CH₂CH₃), 2,20 (tq, $J = 7,6$, 2,0 Hz, 3H, CH₂CH₃), 3,95 (s, 3H, OCH₃), 4,79 (t, $J = 2,0$ Hz, 2H, OCH₂), 6,99 (d, $J_{5,6} = 8,0$ Hz, 1H, H₅), 7,49 (dd, $J_{5,6} = 8,0$, $J_{2,6} = 2,0$ Hz, 1H, H₆), 7,54 (d, $J_{2,6} = 2,0$ Hz, 1H, H₂), 9,85 (s, 1H, CHO); δ_c (100 MHz, CDCl₃) 12,5, 13,5, 56,1, 57,3, 73,4, 90,5, 110,7, 111,8, 126,9, 129,9, 147,6, 154,8, 190,8; $\nu_{\max}$ 1007, 1130, 1261, 1508, 1583, 1683, 2230, 2290, 2841, 2976 cm⁻¹.

Ácido (E)-2-[[3-(4-Metoxi-3-(pent-2-iniloxi)fenilo)-1-oxo-2-propilo]amino]benzoico (19)

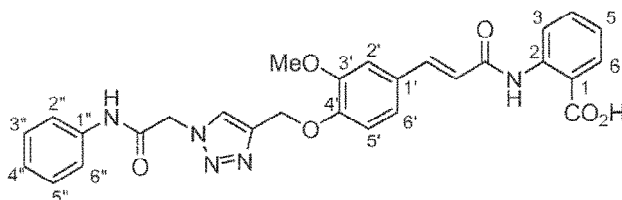
[0133]



[0134] Se añadió piperidina (0,24 mL, 2,5 mmol) a una suspensión de 4-metoxi-3-(pent-2-inilo)oxibenzaldehído (0,54 g, 2,5 mmol) y ácido 2-[(carboxiacetilo)amino]benzoico (0,53 g, 2,4 mmol) en tolueno (5,0 mL) y se trató de acuerdo con el Procedimiento 2, acidificando con AcOH al 20%. Se obtuvo ácido (E)-2-[[3-(4-Metoxi-3-(pent-2-iniloxi)fenilo)-1-oxo-2-propenilo]amino]benzoico (0,50 g, 60%) como un sólido cristalino amarillo; pf 124-125 °C; δ_H (400 MHz, DMSO-*d*₆) 1,06 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H, CH₂CH₃) 2,23 (q, $J = 7,4$ Hz, 3H, CH₂CH₃), 3,80 (s, 3H, OCH₃), 4,81 (s, 2H, OCH₂), 6,73 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H, CH = CHCO), 7,01 (d, $J_{5',6'} = 8,4$ Hz, 1H, H_{5'}), 7,16 (t, $J_{3,4} = J_{4,5} = 8,0$ Hz, 1H, H₄), 7,28 (dd, $J_{5',6'} = 8,4$, $J_{2',6'} = 1,6$ Hz, 1H, H_{6'}), 7,42 (d, $J_{2',6'} = 1,6$ Hz, 1H, H_{2'}), 7,57 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H, CH = CHCO), 7,61 (t, $J_{4,5} = J_{5,6} = 8,0$ Hz, 1H, H₅), 8,00 (d, $J_{3,4} = 8,0$ Hz, 1H, H₃), 8,62 (d, $J_{5,6} = 8,0$ Hz, 1H, H₆), 11,31 (s, 1H, NH), 13,59 (br s, 1H, CO₂H); δ_c (100 MHz, DMSO-*d*₆) 11,7, 13,6, 55,6, 56,6, 74,9, 89,3, 111,9, 112,5, 116,5, 119,9, 120,3, 122,7, 123,3, 127,0, 131,1, 134,0, 141,1, 141,6, 146,8, 151,0, 164,1, 169,5; HRMS (ESI) calculado para C₂₂H₂₁NO₅ [M+Na]⁺ 402,1312, encontrado 402,1317; $\nu_{\max}$ 753, 1015, 1257, 1506, 1584, 1659, 2920, 3246, 3520 cm⁻¹.

Ácido (E)-2-[[3-(3-Metoxi-4-((1-(2-oxo-2-(fenilamino)etilo)-1H-1,2,3-triazol-4-ilo)metoxi)fenilo)-1-oxo-2-propenilo]amino]benzoico (20)

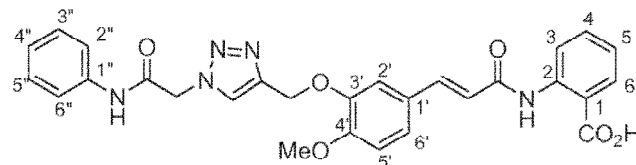
[0135]



[0136] Ascorbato sódico (28 mg, 140 μ mol), *tris*-(benciltiazolilmetilo)amina (15 mg, 28 mmol) y sulfato de cobre (4,5 mg, 28 mmol) se agregaron a una solución de ácido (E)-2-[[3-(3-metoxi-4-propargiloxifenilo)-1-oxo-2-propenilo]amino]benzoico (0,50 g, 1,4 mmol) y 2-azido-N-fenilacetamida (0,25 g, 1,4 mmol) en DMSO (20 mL) y agua (5,0 mL). La solución se agitó a ta durante 16 h y se diluyó con agua. La suspensión se filtró y la torta del filtro se lavó con agua y se secó. El producto bruto se recrystalizó en acetonitrilo para proporcionar ácido (E)-2-[[3-(3-metoxi-4-((1-(2-oxo-2-(fenilamino)etilo)-1H-1,2,3-triazol-4-ilo)metoxi)fenilo)-1-oxo-2-propenilo]amino]benzoico (0,60 g, 80%) como sólido incoloro; pf 220-222 °C; δ_H (400 MHz, DMSO-*d*₆) 3,82 (s, 3H, OCH₃), 5,21 (s, 2H, CH₂), 5,36 (s, 2H, CH₂), 6,80 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H, CH = CHCO), 7,08 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H, H₄), 7,16 (t, $J_{3,4} = J_{4,5} = 8,0$ Hz, 1H, H₄), 7,21-7,28 (m, 2H, H_{6'}, H_{5'}), 7,39 (s, 1H, H_{2'}), 7,31 (t, $J_{2',3'} = J_{3',4'} = J_{4',5'} = J_{5',6'} = 8,0$ Hz, 2H, H_{3'}, H_{5'}), 7,56-7,63 (m, 4H, CH = CHCO, H₅, H₂, H₆), 8,00 (d, $J_{3,4} = 8,0$ Hz, 1H, H₃), 8,27 (s, 1H, C = CHN), 8,62 (d, $J_{5,6} = 8,0$ Hz, 1H, H₆), 10,48 (s, 1H, NH), 11,30 (s, 1H, NH), 13,60 (br s, 1H, CO₂H); δ_c (100 MHz, DMSO-*d*₆) 52,2, 55,6, 61,4, 110,5, 112,9, 116,6, 119,2, 120,1, 120,4, 122,6, 122,8, 123,8, 126,6, 127,6, 129,0, 131,2, 134,1, 138,5, 141,1, 141,7, 142,2, 149,1, 149,4, 164,2, 169,5; HRMS (ESI) calculado para C₂₈H₂₅N₅O₆ [M+Na]⁺ 550,1697, encontrado 550,1691; $\nu_{\max}$ 1239, 1585, 1665, 2605, 3000, 3250 cm⁻¹.

Ácido (E)-2-[[3-(4-Metoxi-3-((1-(2-oxo-2-(fenilamino)etilo)-1H-1,2,3-triazol-4-ilo)metoxi)fenilo)-1-oxo-2-propenilo]amino]benzoico (21)

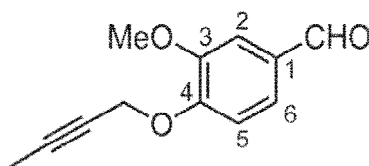
[0137]



[0138] Se añadieron ascorbato sódico (22 mg, 110 mm), *tris*-(benciltriazolilmetilo)amina (12 mg, 23 mmol) y sulfato de cobre (3,6 mg, 22 mmol) a una solución de ácido (*E*)-2-[[3-(4-metoxi-3-propargiloxifenilo)-1-oxo-2-propenilo]amino]benzoico (0,40 g, 1,1 mmol) y 2-azido-*N*-fenilacetamida (0,20 g, 1,1 mmol) en DMSO (16 mL) y agua (4,0 mL). La solución se agitó a ta durante 16 h y se diluyó con agua. La suspensión se filtró y la torta del filtro se lavó con agua y se secó. El producto bruto se recristalizó en AcOH para proporcionar (*E*)-2-[[3-(3-metoxi-4-((1-(2-oxo-2-(fenilamino)etilo)-1H-1, ácido 2,3-triazol-4-ilo)metoxi)fenilo)-1-oxo-2-propenilo]amino]benzoico (0,60 g, 80%) como un sólido amarillo; pf 253-255 °C; δ_H (400 MHz, DMSO- d_6) 3,79 (s, 3H, OCH₃), 5,25 (s, 2H, CH₂), 5,37 (s, 2H, CH₂), 6,82 (d, J = 15,6 Hz, 1H, CH = CHCO), 7,01 (t, $J_{5,6}$ = 8,0 Hz, 1H, H_{5'}), 7,05 (t, $J_{3'',4''}$ = $J_{4'',5''}$ = 8,0 Hz, 1H, H_{4''}), 7,16 (t, $J_{3,4}$ = $J_{4,5}$ = 8,0 Hz, 1H, H₄), 7,27-7,34 (m, 3H, H_{2'}, H_{6'}, H_{3''}, H_{5''}), 7,57-7,62 (m, 4H, CH = CHCO, H₅, H_{2''}, H_{6''}), 8,00 (d, $J_{3,4}$ = 8,0 Hz, 1H, H₃), 8,29 (s, 1H, C = CHN), 8,64 (d, $J_{5,6}$ = 8,0 Hz, 1H, H₆), 10,48 (s, 1H, NH), 11,32 (s, 1H, NH), 13,50 (br s, 1H, CO₂H); δ_C (100 MHz, DMSO- d_6) 52,2, 55,5, 61,6, 111,8, 112,0, 116,5, 119,2, 120,0, 120,3, 122,7, 123,1, 123,8, 126,5, 127,2, 128,9, 131,2, 134,0, 138,4, 141,1, 141,7, 142,4, 147,7, 150,8, 164,2, 169,5; HRMS (ESI) calculado para C₂₈H₂₅N₅O₆ [M+Na]⁺ 550,1697, encontrado 550,1702; ν_{max} 1259, 1580, 1667, 2599, 3952, 3345 cm⁻¹.

4-(*But*-2-iniloxi)-3-metoxibenzaldehído

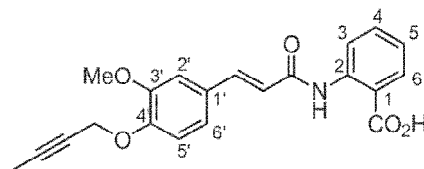
[0139]



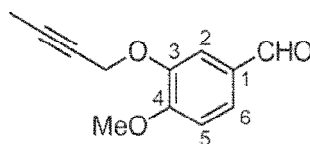
[0140] Se añadió 1-bromobut-2-ino (0,36 mL, 4,0 mmol) a una suspensión de vainillina (0,55 g, 3,6 mmol) y carbonato de potasio (1,79 g, 10,9 mmol) en acetona (10 mL) y se trató de acuerdo al Procedimiento 3. Se obtuvo 4-(*But*-2-iniloxi)-3-metoxibenzaldehído (0,70 g, 95%) como un sólido cristalino amarillo pálido; pf 90-92 °C; δ_H (400 MHz, CDCl₃) 1,84 (t, J = 2,2 Hz, 3H, CH₃), 3,93 (s, 3H, OCH₃), 4,81 (q, J = 2,2 Hz, 2H, OCH₂), 7,12 (d, $J_{5,6}$ = 8,4 Hz, 1H, H₅), 7,42 (d, $J_{2,6}$ = 2,0 Hz, 1H, H₂), 7,45 (dd, $J_{5,6}$ = 8,4, $J_{2,6}$ = 2,0 Hz, 1H, H₆), 9,86 (s, 1H, CHO); δ_C (100 MHz, CDCl₃) 4,0, 56,2, 57,5, 73,2, 85,2, 109,4, 112,4, 126,7, 130,7, 150,1, 152,7, 191,2; ν_{max} 991, 1259, 1504, 1586, 1679, 2226, 2302, 2833, 2921 cm⁻¹.

Ácido (*E*)-2-[[3-(4-(*But*-2-iniloxi)-3-metoxifenilo)-1-oxo-2-propenilo]amino]benzoico (22)

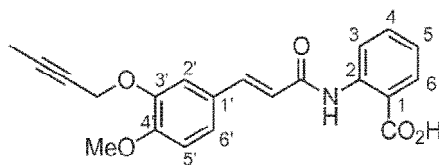
[0141]



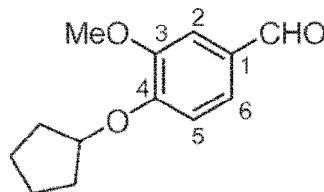
[0142] Se añadió piperidina (0,34 mL, 3,4 mmol) a una suspensión de 4-(*but*-2-iniloxi)-3-metoxibenzaldehído (0,70 g, 3,4 mmol) y ácido 2-[[carboxiacetilo]amino]benzoico (0,70 g, 3,4 mmol) en tolueno (10 mL) y se trató de acuerdo con el Procedimiento 2, acidificando con AcOH al 20%. Se obtuvo ácido (*E*)-2-[[3-(4-(*But*-2-iniloxi)-3-metoxifenilo)-1-oxo-2-propenilo]amino]benzoico (0,70 g, 61%) como un sólido cristalino amarillo; pf 194-195 °C; δ_H (400 MHz, DMSO- d_6) 1,82 (s, 3H, CH₃), 3,83 (s, 3H, OCH₃), 4,77 (s, 2H, OCH₂), 6,79 (d, J = 15,6 Hz, 1H, CH = CHCO), 7,02 (d, $J_{5,6}$ = 8,4 Hz, 1H, H_{5'}), 7,14 (t, $J_{3,4}$ = $J_{4,5}$ = 8,0 Hz, 1H, H₄), 7,23 (d, $J_{5',6'}$ = 8,4 Hz, 1H, H_{6'}), 7,38 (s, 1H, H_{2'}), 7,55 (d, J = 15,6 Hz, 1H, CH = CHCO), 7,60 (t, $J_{4,5}$ = $J_{5,6}$ = 8,0 Hz, 1H, H₅), 8,00 (d, $J_{3,4}$ = 8,0 Hz, 1H, H₃), 8,61 (d, $J_{5,6}$ = 8,0 Hz, 1H, H₆), 11,33 (s, 1H, NH), 13,59 (br s, 1H, CO₂H); δ_C (100 MHz, DMSO- d_6) 3,2, 55,7, 56,4, 74,6, 83,9, 110,7, 113,3, 116,8, 120,3, 120,4, 122,3, 122,8, 127,9, 131,2, 134,0, 141,1, 141,6, 148,6, 149,3, 164,2, 169,5; HRMS (ESI) calculado para C₂₁H₁₉NO₅ [M+Na]⁺ 388,1155, encontrado 388,1158; ν_{max} 753, 1253, 1506, 1584, 1659, 2917, 3239,

3516 cm⁻¹.**3-(But-2-iniloxi)-4-metoxibenzaldehído****[0143]**

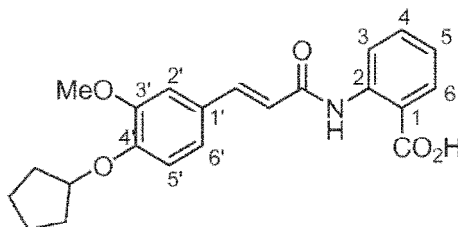
[0144] Se añadió 1-bromobut-2-ino (0,37 mL, 4,0 mmol) a una suspensión de vainillina (0,56 g, 3,7 mmol) y carbonato de potasio (1,82 g, 11,0 mmol) en acetona (10 mL) y se trató de acuerdo al Procedimiento 3. Se obtuvo 3-(But-2-iniloxi)-4-metoxibenzaldehído (0,72 g, 96%) como un sólido cristalino amarillo pálido; pf 81-83 °C; δ_H (400 MHz, CDCl₃) 1,84 (t, J = 2,0 Hz, 3H, CH₃), 3,95 (s, 3H, OCH₃), 4,77 (q, J = 2,0 Hz, 2H, OCH₂), 6,99 (d, $J_{5,6}$ = 8,0 Hz, 1H, H₅), 7,49 (dd, $J_{5,6}$ = 8,4 Hz, $J_{2,6}$ = 2,0 Hz, 1H, H₆), 7,51 (d, $J_{2,6}$ = 2,0 Hz, 1H, H₂), 9,86 (s, 1H, CHO); δ_C (100 MHz, CDCl₃) 3, 7, 56,1, 57,1, 73,2, 84,7, 110,6, 111,4, 126,9, 129,9, 147,6, 154,8, 190,8; ν_{max} 1003, 1259, 1506, 1583, 1681, 2226, 2297, 2841, 2916 cm⁻¹.

Ácido (E)-2-[[3-(3-(But-2-iniloxi)-4-metoxifenilo)-1-oxo-2-propenilo]amino]benzoico (23)**[0145]**

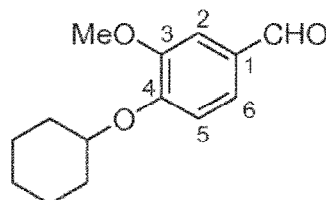
[0146] Se añadió piperidina (0,35 mL, 3,5 mmol) a una suspensión de 4-metoxi-3-(but-2-inilo)oxibenzaldehído (0,72 g, 3,5 mmol) y ácido 2-[(carboxiacetilo)amino]benzoico (0,72 g, 3,2 mmol) en tolueno (10 mL) y se trató de acuerdo con el Procedimiento 2, acidificando con AcOH al 20%. Se obtuvo ácido (E)-2-[[3-(3-(But-2-iniloxi)-4-metoxifenilo)-1-oxo-2-propenilo]amino]benzoico (0,81 g, 69%) como un sólido cristalino amarillo; pf 170-171 °C; δ_H (400 MHz, DMSO-*d*₆) 1,82 (t, J = 2,0 Hz, 3H, CH₃), 3,80 (s, 3H, OCH₃), 4,80 (d, J = 2,0 Hz, 2H, OCH₂), 6,74 (d, J = 15,6 Hz, 1H, CH = CHCO), 7,00 (d, $J_{5,6'}$ = 8,4 Hz, 1H, H_{5'}), 7,16 (t, $J_{3,4}$ = $J_{4,5}$ = 8,0 Hz, 1H, H₄), 7,27 (d, $J_{5,6'}$ = 8,4 Hz, 1H, H_{6'}), 7,40 (s, 1H, H_{2'}), 7,54 (d, J = 15,6 Hz, 1H, CH = CHCO), 7,61 (t, $J_{4,5}$ = $J_{5,6}$ = 8,0 Hz, 1H, H₅), 8,00 (d, $J_{3,4}$ = 8,0 Hz, 1H, H₃), 8,61 (d, $J_{5,6}$ = 8,0 Hz, 1H, H₆), 11,31 (s, 1H, NH), 13,57 (br s, 1H, CO₂H); δ_C (100 MHz DMSO-*d*₆) 3,2, 55,6, 56,5, 74,7, 83,7, 111,9, 112,3, 116,6, 120,0, 120,3, 122,7, 123,2, 127,1, 131,2, 134,1, 141,1, 141,6, 146,9, 151,0, 164,1, 169,5; HRMS (ESI) calculado para C₂₁H₁₉NO₅ [M+Na]⁺ 388,1155, encontrado 388,12158; ν_{max} 749, 1261, 1512, 1584, 1659, 2917, 3239, 3520 cm⁻¹.

4-Ciclopentiloxi-3-metoxibenzaldehído**[0147]**

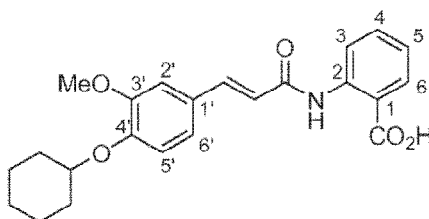
[0148] Se añadió bromociclopentano (7,0 mL, 66 mmol) a una suspensión de vainillina (5,0 g, 33 mmol) y carbonato de potasio (13,6 g, 99 mmol) en EtOH (75 mL) y se trató de acuerdo con el Procedimiento 3. Se obtuvo ciclopentiloxi-3-metoxibenzaldehído (7,1 g, 98%) como un aceite amarillo; δ_H (400 MHz, CDCl₃) 1,62 (m, 2H, CH₂), 1,78-2,04 (m, 6H, CH₂), 3,89 (s, 3H, OCH₃), 4,86 (tt, J = 6,0, 3,2 Hz, 1H, OCH), 6,94 (d, $J_{5,6}$ = 8,0 Hz, 1H, H₅), 7,38 (d, $J_{2,6}$ = 2,0 Hz, 1H, H₂), 7,41 (dd, $J_{5,6}$ = 8,0 Hz, $J_{2,6}$ = 2,0 Hz, 1H, H₆), 9,82 (s, 1H, CHO); δ_C (100 MHz, CDCl₃) 24,1, 32,8, 56,0, 80,6, 109,4, 112,8, 126,6, 129,5, 150,2, 153,4, 190,9; ν_{max} 977, 1260, 1504, 1580, 1680, 2869, 2956 cm⁻¹.

Ácido (E)-2-[[3-(4-ciclopentiloxi-3-metoxifenilo)-1-oxo-2-propenilo]amino]benzoico (26)**[0149]**

[0150] Se añadió piperidina (0,45 mL, 4,5 mmol) a una suspensión de 4-ciclopentiloxi-3-metoxibenzaldehído (1,0 g, 4,5 mmol) y ácido 2-[(carboxiacetilo)amino]benzoico (0,92 g, 4,1 mmol) en tolueno (5,0 mL) y se trató de acuerdo con el Procedimiento 2, acidificando con 1 M HCl. El producto bruto se recrystalizó en EtOH/agua proporcionando ácido (E)-2-[[3-(4-ciclopentiloxi-3-metoxifenilo)-1-oxo-2-propenilo]amino]benzoico (1,06 g, 67%) como un sólido cristalino de color amarillo pálido; pf 96-98 °C; δ_H (400 MHz, DMSO- d_6) 1,46 (m, 2H, CH₂), 1,67-1,71 (m, 4H, CH₂), 1,90 (m, 2H, CH₂), 3,81 (s, 3H, OCH₃), 4,82 (t, $J = 5,6$ Hz, 1H, OCH), 6,76 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H, CH = CHCO), 6,94 (d, $J_{5,6'} = 8,4$ Hz, 1H, H5'), 7,15 (t, $J_{3,4} = J_{4,5} = 8,0$ Hz, 1H, H4), 7,19 (dd, $J_{5,6'} = 8,4$, $J_{2',6'} = 1,6$ Hz, 1H, H6'), 7,35 (d, $J_{2',6'} = 1,6$ Hz, 1H, H2'), 7,54 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H, CH = CHCO), 7,60 (t, $J_{4,5} = J_{5,6} = 8,0$ Hz, 1H, H5), 8,00 (d, $J_{3,4} = 8,0$ Hz, 1H, H3), 8,62 (d, $J_{5,6} = 8,0$ Hz, 1H, H6), 11,28 (s, 1H, NH), 13,59 (br s, 1H, CO₂H); δ_C (100 MHz, DMSO- d_6) 23,7, 32,3, 55,7, 79,5, 110,9, 114,0, 116,5, 119,7, 120,3, 122,5, 122,6, 127,0, 131,1, 134,0, 141,1, 141,7, 149,0, 149,6, 164,2, 169,5; HRMS (ESI) calculado para C₂₂H₂₃NO₅ [M+Na]⁺ 404,1468, encontrado 404,1468; ν_{max} 747, 1261, 1506, 1584, 1659, 2964, 3524 cm⁻¹.

4-Ciclohexiloxi-3-metoxibenzaldehído**[0151]**

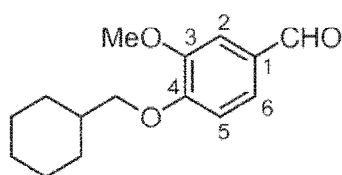
[0152] Se añadió bromociclohexano (8,0 mL, 66 mmol) a una suspensión de vainillina (5,0 g, 33 mmol), carbonato de potasio (13,6 g, 99 mmol) y yoduro de sodio (0,49 g, 3,3 mmol) en EtOH (75 mL) y se trató de acuerdo con el Procedimiento 3 durante 64 h. El producto bruto se purificó por cromatografía flash con 10-15% de EtOAc/petróleo como eluyente para dar 4-ciclohexiloxi-3-metoxibenzaldehído (2,8 g, 37%) como un aceite amarillo pálido; δ_H (400 MHz, CDCl₃) 1,27-1,43 (m, 4H, CH₂), 1,56 (m, 2H, CH₂), 1,85 (m, 2H, CH₂), 2,06 (m, 2H, CH₂), 3,91 (s, 3H, OCH₃), 4,37 (tt, $J = 9,4$, 3,6 Hz, 1H, OCH), 6,98 (d, $J_{5,6} = 8,0$ Hz, 1H, H5), 7,40 (d, $J_{2,6} = 2,0$ Hz, 1H, H2), 7,42 (dd, $J_{5,6} = 8,0$, $J_{2,6} = 2,0$ Hz, 1H, H6), 9,83 (s, 1H, CHO); δ_C (100 MHz, CDCl₃) 23,9, 25,4, 31,6, 56,0, 76,9, 109,8, 113,2, 126,5, 129,7, 150,5, 153,0, 190,8; ν_{max} 1133, 1263, 1504, 1581, 1680, 2857, 2933 cm⁻¹.

Ácido (E)-2-[[3-(4-ciclohexiloxi-3-metoxifenilo)-1-oxo-2-propenilo]amino]benzoico (27)**[0153]**

[0154] Se añadió piperidina (0,45 mL, 4,5 mmol) a una suspensión de 4-ciclohexiloxi-3-metoxibenzaldehído (1,06 g, 4,54 mmol) y ácido 2-[(carboxiacetilo)amino]benzoico (0,92 g, 4,1 mmol) en tolueno (5,0 mL) y se trató de acuerdo con el Procedimiento 2, acidificando con 1 M HCl. El producto bruto se recrystalizó en EtOH/agua proporcionando ácido (*E*)-2-[[3-(4-ciclohexiloxi-3-metoxifenilo)-1-oxo-2-propenilo]amino]benzoico (0,98 g, 60%) como un sólido cristalino incoloro; pf 90-92 °C; δ_{H} (400 MHz, DMSO- d_6) 1,25-1,52 (m, 6H, CH₂), 1,70 (m, 2H, CH₂), 1,89 (m, 2H, CH₂), 3,82 (s, 3H, OCH₃), 4,33 (m, 1H, OCH), 6,76 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H, CH = CHCO), 6,99 (d, $J_{5',6'} = 8,4$ Hz, 1H, H5'), 7,15 (t, $J_{3,4} = J_{4,5} = 8,0$ Hz, 1H, H4), 7,19 (d, $J_{5',6'} = 8,4$ Hz, 1H, H6'), 7,35 (s, 1H, H2'), 7,55 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H, CH = CHCO), 7,60 (t, $J_{4,5} = J_{5,6} = 8,0$ Hz, 1H, H5), 8,00 (d, $J_{3,4} = 8,0$ Hz, 1H, H3), 8,62 (d, $J_{5,6} = 8,0$ Hz, 1H, H6), 11,29 (s, 1H, NH), 13,56 (br s, 1H, CO₂H); δ_{C} (100 MHz, DMSO- d_6) 23,2, 25,1, 31,4, 55,7, 79,4, 111,2, 114,8, 116,6, 119,8, 120,3, 122,4, 122,6, 127,3, 131,1, 134,0, 141,1, 141,6, 148,6, 150,0, 164,2, 169,5; HRMS (ESI) calculado para C₂₃H₂₅NO₅ [M+Na]⁺ 418,1625, encontrado 418,1625; ν_{max} 745, 1259, 1504, 1588, 1659, 2929, 3520 cm⁻¹.

4-Ciclohexilmetoxi-3-metoxibenzaldehído

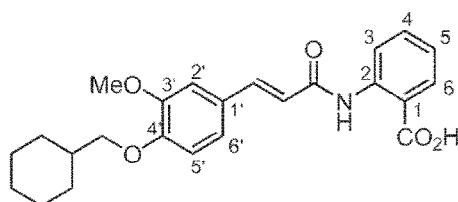
[0155]



[0156] Se añadió bromometilciclohexano (0,78 mL, 4,2 mmol) a una suspensión de vainillina (0,43 g, 2,8 mmol) y carbonato de potasio (1,17 g, 8,47 mmol) en EtOH (7,0 mL) y se trató de acuerdo con el Procedimiento 3 para 64 h. Se obtuvo 4-ciclohexilmetoxi-3-metoxibenzaldehído (0,65 g, 93%) como un aceite amarillo; δ_{H} (400 MHz, CDCl₃) 1,05 (m, 2H, CH₂), 1,15-1,36 (m, 4H, CH₂), 1,73 (m, 2H, CH₂), 1,87-1,98 (m, 2H, CH₂, CH), 3,88 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H, OCH₂), 3,92 (s, 3H, OCH₃), 6,95 (d, $J_{5,6} = 8,0$ Hz, 1H, H5), 7,40 (d, $J_{2,6} = 2,0$ Hz, 1H, H2), 7,42 (dd, $J_{5,6} = 8,0$, $J_{2,6} = 2,0$ Hz, 1H, H6), 9,84 (s, 1H, CHO); δ_{C} (100 MHz, CDCl₃) 25,6, 26,4, 29,8, 37,3, 56,1, 74,5, 109,3, 111,4, 126,8, 129,8, 149,9, 154,4, 190,9; ν_{max} 1133, 1265, 1508, 1586, 1683, 2853, 2925 cm⁻¹.

Ácido (*E*)-2-[[3-(4-ciclohexilmetoxi-3-metoxifenilo)-1-oxo-2-propenilo]amino]benzoico (28)

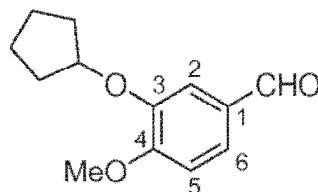
[0157]



[0158] Se añadió piperidina (0,24 mL, 2,4 mmol) a una suspensión de 4-ciclohexilmetoxi-3-metoxibenzaldehído (0,59 g, 2,4 mmol) y ácido 2-[(carboxiacetilo)amino]benzoico (0,48 g, 2,1 mmol) en tolueno (5,0 mL) y se trató de acuerdo con el Procedimiento 2, acidificando con 1 M HCl. El producto bruto se recrystalizó en EtOH/agua proporcionando ácido (*E*)-2-[[3-(4-ciclohexilmetoxi-3-metoxifenilo)-1-oxo-2-propenilo]amino]benzoico (0,45 g, 51%) como un sólido cristalino incoloro; pf 207 - 210°C; δ_{H} (400 MHz, DMSO- d_6) 1,03 (m, 2H, CH₂), 1,20 (m, 4H, CH₂), 1,63-1,82 (m, 5H, CH₂, CH), 3,79 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H, OCH₂), 3,83 (s, 3H, OCH₃), 6,76 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H, CH = CHCO), 6,96 (d, $J_{5',6'} = 8,4$ Hz, 1H, H5'), 7,18 (t, $J_{3,4} = J_{4,5} = 8,0$ Hz, 1H, H4), 7,21 (d, $J_{5',6'} = 8,4$ Hz, $J_{2',6'} = 1,8$ Hz, 1H, H6'), 7,36 (s, $J_{2',6'} = 1,8$ Hz, 1H, H2'), 7,55 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H, CH = CHCO), 7,62 (t, $J_{4,5} = J_{5,6} = 8,0$ Hz, 1H, H5), 8,00 (d, $J_{3,4} = 8,0$ Hz, 1H, H3), 8,62 (d, $J_{5,6} = 8,0$ Hz, 1H, H6), 11,27 (s, 1H, NH), 13,58 (br s, 1H, CO₂H); δ_{C} (100 MHz, DMSO- d_6) 25,2, 26,0, 29,2, 37,0, 55,8, 73,3, 110,7, 112,6, 116,6, 119,7, 120,3, 122,6, 127,1, 131,1, 134,0, 141,0, 141,6, 149,1, 150,2, 164,2, 169,4; HRMS (ESI) calculado para C₂₃H₂₅NO₅ [M+Na]⁺ 432,1781, encontrado 432,1781; ν_{max} 759, 1142, 1504, 1581, 1667, 2925, 3123 cm⁻¹.

3-Ciclopentiloxi-4-metoxibenzaldehído

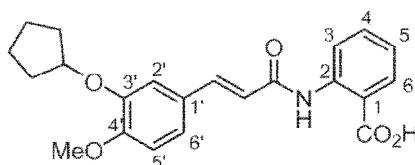
[0159]



[0160] Se añadió bromociclopentano (1,4 mL, 13 mmol) a una suspensión de isovainillina (1,0 g, 6,6 mmol) y carbonato de potasio (2,7 g, 10 mmol) en EtOH (15 mL) y se trató de acuerdo con el Procedimiento 3. Se obtuvo 3-ciclopentiloxy-4-metoxibenzaldehído (1,4 g, 97%) como un aceite amarillo; δ_{H} (400 MHz, CDCl_3) 1,63 (m, 2H, CH_2), 1,79-1,93 (m, 4H, CH_2), 1,99 (m, 2H, CH_2), 3,93 (s, 3H, OCH_3), 4,85 (tt, $J = 6,4, 3,2$ Hz, 1H, OCH), 6,96 (d, $J_{5,6} = 8,0$ Hz, 1H, H_5), 7,39 (d, $J_{2,6} = 2,0$ Hz, 1H, H_2), 7,42 (dd, $J_{5,6} = 8,0, J_{2,6} = 2,0$ Hz, 1H, H_6), 9,84 (s, 1H, CHO); δ_{C} (100 MHz, CDCl_3) 24,1, 32,7, 56,1, 80,5, 110,7, 112,1, 126,3, 130,0, 148,2, 155,4, 191,0; ν_{max} 1001, 1132, 1261, 1431, 1508, 1584, 1683, 2956 cm^{-1} .

Ácido (E)-2-[[3-(3-ciclopentiloxy-4-metoxifenilo)-1-oxo-2-propenilo]amino]benzoico (29)

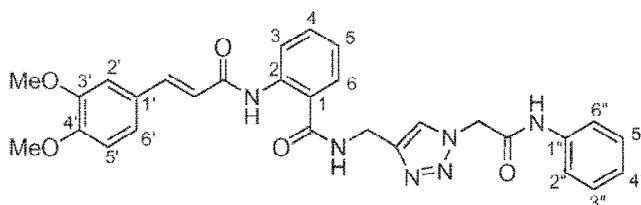
[0161]



[0162] Se añadió piperidina (0,63 mL, 5,8 mmol) a una suspensión de 3-ciclopentiloxy-4-metoxibenzaldehído (1,4 g, 6,4 mmol) y ácido 2-[(carboxiacetilo)amino]benzoico (1,3 g, 5,8 mmol) en tolueno (5,0 mL) y se trató de acuerdo con el Procedimiento 2, acidificando con 1 M HCl. El producto bruto se recrystalizó en EtOH/agua proporcionando ácido (E)-2-[[3-(3-ciclopentiloxy-4-metoxifenilo)-1-oxo-2-propenilo]amino]benzoico (1,4 g, 67%) como un sólido cristalino amarillo; pf 211-217 °C; δ_{H} (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 1,57 (m, 2H, CH_2), 1,70-1,72 (m, 4H, CH_2), 1,91 (m, 2H, CH_2), 3,78 (s, 3H, OCH_3), 4,90 (t, $J = 5,6$ Hz, 1H, OCH), 6,75 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H, $\text{CH} = \text{CHCO}$), 6,98 (d, $J_{5',6'} = 8,4$ Hz, 1H, $H_{5'}$), 7,16 (t, $J_{3,4} = J_{4,5} = 8,0$ Hz, 1H, H_4), 7,24 (d, $J_{5',6'} = 8,4$ Hz, 1H, $H_{6'}$), 7,31 (s, 1H, $H_{2'}$), 7,55 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H, $\text{CH} = \text{CHCO}$), 7,60 (t, $J_{4,5} = J_{5,6} = 8,0$ Hz, 1H, H_5), 8,00 (d, $J_{3,4} = 8,0$ Hz, 1H, H_3), 8,60 (d, $J_{5,6} = 8,0$ Hz, 1H, H_6), 11,25 (s, 1H, NH), 13,57 (br s, 1H, CO_2H); δ_{C} (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 23, 6, 32,2, 55,6, 79,5, 112,0, 113,6, 116,7, 119,9, 120,4, 122,2, 122,7, 127,2, 131,1, 134,0, 141,0, 141,6, 147,1, 151,5, 164,2, 169,4; HRMS (ESI) calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{NO}_5$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 404,1468, encontrado 404,1468; ν_{max} 751, 1254, 1504, 1583, 1661, 2948, 3516 cm^{-1} .

(E)-2-(3-(3,4-Dimetoxifenilo)acrilamido)-N-((1-(2-oxo-2-(fenilamino)etilo)-1H-1,2,3-triazol-4-ilo)metilo)benzamida (32)

[0163]

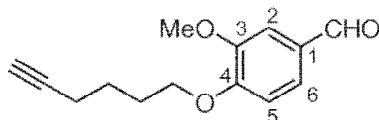


[0164] Se añadieron ascorbato sódico (5,4 mg, 27 mmol), *tris*-(benciltriazolilmetilo)amina (2,9 mg, 5,5 mmol) y sulfato de cobre (0,88 mg, 5,5 mmol) a una solución de (E)-2-[[3-(3,4-dimetoxifenilo)-1-oxo-2-propenilo]amino]-N-(prop-2-inilo)benzamida (100 mg, 0,27 mmol) y 2-azido-N-fenilacetamida (48 mg, 0,27 mmol) en DMSO (4,0 mL) y agua (1,0 mL). La solución se agitó a ta durante 16 h y se diluyó con agua. La suspensión se filtró y la torta del filtro se lavó con agua y se secó. El producto se recrystalizó en acetonitrilo y (E)-2-(3-(3,4-dimetoxifenilo)acrilamido)-N-((1-(2-oxo-2-(fenilamino)etilo)-1H-1,2,3-triazol-4-ilo)metilo)benzamida (127 mg, 86%) se obtuvo en forma de un sólido incoloro; pf 189-191 °C; δ_{H} (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 3,77 (s, 3H, OCH_3), 3,81 (s, 3H, OCH_3), 4,59 (d, $J = 6,8$ Hz, 2H, CH_2NH), 5,30 (s, 2H, CH_2N), 6,79 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H, $\text{CH} = \text{CHCO}$), 6,96 (d, $J_{5',6'} = 8,4$ Hz, 1H, $H_{5'}$), 7,06 (t, $J_{3',4'} = J_{4',5'} = 8,0$ Hz, 1H, $H_{4'}$), 7,15 (t, $J_{3,4} = J_{4,5} = 8,4$ Hz, 1H, H_4), 7,23 (dd, $J_{5',6'} = 8,4, J_{2',6'} = 1,6$ Hz, 1H, $H_{6'}$), 7,28 (t, $J_{2',3'} = J_{3',4'} =$

$J_{4'5'} = J_{5'6'} = 8,0$ Hz, 2H, $H_{3'}$, $H_{5'}$), 7,37 (d, $J_{2'6'} = 1,6$ Hz, 1H, $H_{2'}$), 7,50-7,56 (m, 4H, $CH = CHCO$, H_5 , $H_{2''}$, $H_{6''}$), 7,78 (d, $J_{3,4} = 8,0$ Hz, 1H, H_3), 8,08 (s, 1H, $C = CH$), 8,57 (d, $J_{5,6} = 8,0$ Hz, 1H, H_6), 9,37 (t, $J = 5,6$ Hz, 1H, CH_2NH), 10,43 (s, 1H, $NHPh$), 11,40 (s, 1H, NH); δ_C (100 MHz, $DMSO-d_6$) 34,9, 40,4, 52,2, 55,5, 55,6, 110,4, 111,5, 119,2, 119,9, 120,7, 120,8, 122,6, 122,7, 123,7, 124,6, 127,3, 128,1, 128,9, 131,9, 138,4, 139,2, 141,5, 144,5, 148,9, 150,6, 164,0, 164,2, 168,3; HRMS (ESI) calculado para $C_{29}H_{28}N_6O_5$ $[M+Na]^+$ 563,2013, encontrado 516,2015; ν_{max} 755, 1023, 1259, 1516, 1671, 3262 cm^{-1} .

4-(Hex-5-iniloxi)-3-metoxibenzaldehído

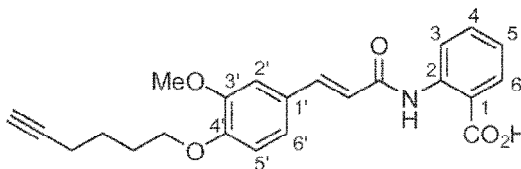
[0165]



[0166] Se trataron cloruro de 4-metilbencenosulfonilo (2,9 g, 15 mmol), 5-hexino-1-ol (1,1 mL, 10 mmol) y piridina (1,6 mL, 20 mmol) en CH_2Cl_2 (10 mL) de acuerdo con el Procedimiento 4 dando hex-5-inilo 4-metilbencenosulfonato (2,1 g, 83%) como un aceite incoloro. La vainillina (0,84 g, 5,6 mmol) se alquiló con 4-metilbencenosulfonato de hex-5-inilo (2,1 g, 8,3 mmol) de acuerdo con el Procedimiento 4 y el producto bruto se recrystalizó en EtOAc/petróleo para proporcionar 4-(hex-5-iniloxi)-3-metoxibenzaldehído (0,80 g, 62%) como un sólido cristalino incoloro; pf 67-68 °C; δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) 1,74 (p, $J = 7,0$ Hz, 2H, CH_2), 1,97 (t, $J = 2,8$ Hz, 1H, $C = CH$), 2,02 (p, $J = 7,0$ Hz, 2H, CH_2), 2,30 (td, $J = 7,0, 2,8$ Hz, 2H, $CH_2C=CH$), 3,92 (s, 3H, OCH_3), 4,14 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H, OCH_2), 6,97 (d, $J_{5,6} = 8,0$ Hz, 1H, H_5), 7,41 (s, 1H, H_2), 7,43 (d, $J_{5,6} = 8,0$ Hz, 1H, H_6), 9,85 (s, 1H, CHO); δ_C (100 MHz, $CDCl_3$) 18,1, 24,9, 27,9, 56,0, 68,5, 68,8, 83,9, 109,3, 111,4, 126,7, 130,0, 149,9, 154,0, 190,9; ν_{max} 1029, 1269, 1584, 1681, 2956, 3246 cm^{-1} .

Ácido (E)-2-[[3-(4-(Hex-5-iniloxi)-3-metoxifenilo)-1-oxo-2-propenilo]amino]benzoico (33)

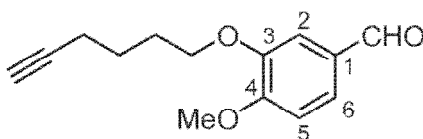
[0167]



[0168] Se añadió piperidina (0,30 mL, 3,0 mmol) a una suspensión de 4-(hex-5-iniloxi)-3-metoxibenzaldehído (0,70 g, 3,0 mmol) y ácido 2-[(carboxiacetilo)amino]benzoico (0,61 g, 2,7 mmol) en tolueno (5,0 mL) y se trató de acuerdo con el Procedimiento 2, acidificando con 1 M HCl. El producto bruto se recrystalizó en EtOH/agua proporcionando ácido (E)-2-[[3-(4-(hex-5-iniloxi)-3-metoxifenilo)-1-oxo-2-propenilo]amino]benzoico (0,78 g, 73%) como un sólido cristalino amarillo; pf 148-150 °C; δ_H (400 MHz, $DMSO-d_6$) 1,59 (p, $J = 7,6$ Hz, 2H, CH_2), 1,81 (p, $J = 7,6$ Hz, 2H, CH_2), 2,24 (dt, $J = 7,6, 2,4$ Hz, 2H, CH_2CCH), 2,78 (t, $J = 2,4$ Hz, 1H, CCH), 3,83 (s, 3H, OCH_3), 4,01 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H, OCH_2), 6,77 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H, $CH = CHCO$), 6,98 (d, $J_{5',6'} = 8,0$ Hz, 1H, $H_{5'}$), 7,16 (t, $J_{3,4} = J_{4,5} = 8,0$ Hz, 1H, H_4), 7,22 (d, $J_{5',6'} = 8,0$ Hz, 1H, $H_{6'}$), 7,37 (s, 1H, $H_{2'}$), 7,55 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H, $CH = CHCO$), 7,61 (t, $J_{4,5} = J_{5,6} = 8,0$ Hz, 1H, H_5), 8,00 (d, $J_{3,4} = 8,0$ Hz, 1H, H_3), 8,62 (d, $J_{5,6} = 8,0$ Hz, 1H, H_6), 11,27 (s, 1H, NH), 13,56 (br s, 1H, CO_2H); δ_C (100 MHz, $DMSO-d_6$) 17,4, 24,6, 27,8, 55,7, 67,6, 71,4, 84,3, 110,7, 112,6, 116,6, 119,8, 120,3, 122,6, 122,7, 127,2, 131,1, 134,0, 141,1, 141,6, 149,1, 150,0, 164,2, 169,4; HRMS (ESI) calculado para $C_{23}H_{23}NO_5$ $[M+H]^+$ 394,1649, encontrado 394,1649; ν_{max} 755, 1237, 1508, 1609, 1669, 2944, 3424, 3567 cm^{-1} .

3-(Hex-5-iniloxi)-4-metoxibenzaldehído

[0169]

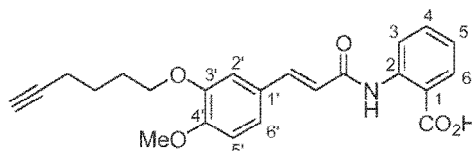


[0170] Se alquiló isovanilina (0,78 g, 5,2 mmol) usando hex-5-inilo 4-metilbencenosulfonato (1,95 g, 7,73 mmol de

acuerdo con el Procedimiento 4. El producto bruto se recrystalizó en EtOAc/petróleo para proporcionar 3-(hex-5-iniloxi)-4-metoxibenzaldehído (0,68 g, 57%) como un sólido cristalino incoloro; pf 66-67 °C; δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) 1,74 (p, $J = 7,2$ Hz, 2H, CH_2), 1,96-2,0 (m, 3H, CH_2 , $C=CH$), 2,30 (td, $J = 7,2$, 2,8 Hz, 2H, $CH_2C=CH$), 3,95 (s, 3H, OCH_3), 4,11 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H, OCH_2), 6,97 (d, $J_{5,6} = 8,0$ Hz, 1H, H_5), 7,40 (d, $J_{2,6} = 1,6$ Hz, 1H, H_2), 7,44 (dd, $J = 5,6 = 8,0$ Hz, $J_{2,6} = 1,6$ Hz, 1H, H_6), 9,84 (s, 1H, CHO); δ_C (100 MHz, $CDCl_3$) 18,1, 25,0, 28,0, 56,2, 68,4, 68,7, 83,9, 110,3, 110,6, 126,7, 130,1, 149,0, 154,9, 190,9; ν_{max} 1018, 1263, 1582, 1679, 2933, 3238 cm^{-1} .

Ácido (E)-2-[[3-(3-(Hex-5-iniloxi)-4-metoxifenilo)-1-oxo-2-propenilo]amino]benzoico (34)

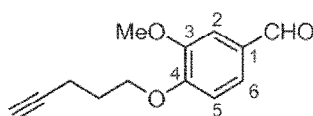
[0171]



[0172] Se añadió piperidina (0,26 mL, 2,6 mmol) a una suspensión de 3-(hex-5-iniloxi)-4-metoxibenzaldehído (0,60 g, 2,6 mmol) y ácido 2-[(carboxiacetilo)amino]benzoico (0,52 g, 2,4 mmol) en tolueno (5,0 mL) y se trató de acuerdo con el Procedimiento 2, acidificando con 1 M HCl. El producto bruto se recrystalizó en EtOH/agua proporcionando ácido (E)-2-[[3-(3-(hex-5-iniloxi)-4-metoxifenilo)-1-oxo-2-propenilo]amino]benzoico (0,64 g, 70%) como un sólido cristalino amarillo pálido; pf 135-137 °C; δ_H (400 MHz, $DMSO-d_6$) 1,62 (p, $J = 7,2$ Hz, 2H, CH_2), 1,82 (p, $J = 7,2$ Hz, 2H, CH_2), 2,25 (dt, $J = 7,2$, 2,4 Hz, 2H, CH_2CCH), 2,78 (t, $J = 2,4$ Hz, 1H, CCH), 3,80 (s, 3H, OCH_3), 4,05 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H, OCH_2), 6,77 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H, $CH = CHCO$), 6,99 (d, $J_{5,6'} = 8,0$ Hz, 1H, $H_{5'}$), 7,16 (t, $J_{3,4} = J_{4,5} = 8,0$ Hz, 1H, H_4), 7,23 (d, $J_{5,6'} = 8,0$ Hz, 1H, $H_{6'}$), 7,37 (s, 1H, $H_{2'}$), 7,55 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H, $CH = CHCO$), 7,61 (t, $J_{4,5} = J_{5,6} = 8,0$ Hz, 1H, H_5), 8,00 (d, $J_{3,4} = 8,0$ Hz, 1H, H_3), 8,61 (d, $J_{5,6} = 8,0$ Hz, 1H, H_6), 11,27 (s, 1H, NH), 13,58 (br s, 1H, CO_2H); δ_C (100 MHz, $DMSO-d_6$) 18,1, 25,3, 28,5, 56,3, 68,4, 72,1, 85,0, 112,3, 112,5, 117,3, 120,5, 121,0, 123,3, 127,9, 131,8, 134,7, 141,7, 142,3, 149,0, 151,5, 164,8, 170,1; HRMS (ESI) calculado para $C_{23}H_{23}NO_5$ $[M+H]^+$ 394,1649, encontrado 394,1650; ν_{max} 753, 1257, 1512, 1586, 1675, 2941, 3242, 3536 cm^{-1} .

3-Metoxi-4-(pent-4-iniloxi)benzaldehído

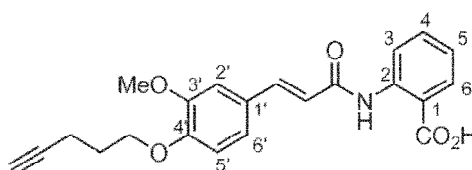
[0173]



[0174] Se trataron cloruro de 4-metilbencenosulfonilo (5,7 g, 30 mmol), 4-pentin-1-ol (1,8 mL, 20 mmol) y piridina (3,2 mL, 40 mmol) en CH_2Cl_2 (20 mL) de acuerdo con el Procedimiento 4 dando 4-metilbencenosulfonato de pent-4-inilo (4,60 g, 97%) como un aceite incoloro. La vainillina (0,98 g, 6,4 mmol) se alquiló con 4-metilbencenosulfonato de pent-4-inilo (2,3 g, 8,3 mmol) de acuerdo con el Procedimiento 4 y el producto bruto se recrystalizó en EtOAc/petróleo para proporcionar 3-metoxi-4-(pent-4-iniloxi)benzaldehído (1,25 g, 89%) como un sólido cristalino incoloro; pf 91-92 °C; δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) 1,98 (t, $J = 2,8$ Hz, 1H, $C = CH$), 2,09 (p, $J = 7,0$ Hz, 2H, CH_2), 2,43 (td, $J = 7,0$, 2,8 Hz, 2H, $CH_2C = CH$), 3,91 (s, 3H, OCH_3), 4,21 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H, OCH_2), 6,99 (d, $J_{5,6} = 8,0$ Hz, 1H, H_5), 7,40 (s, 1H, H_2), 7,43 (d, $J_{5,6} = 8,0$ Hz, 1H, H_6), 9,84 (s, 1H, CHO); δ_C (100 MHz, $CDCl_3$) 15,1, 27,8, 56,0, 67,3, 69,1, 83,1, 109,3, 111,5, 126,7, 130,1, 149,9, 153,9, 190,8; ν_{max} 1028, 1265, 1583, 1674, 2956, 3214 cm^{-1} .

Ácido (E)-2-[[3-(3-Metoxi-4-(pent-4-iniloxi)fenilo)-1-oxo-2-propenilo]amino]benzoico (35)

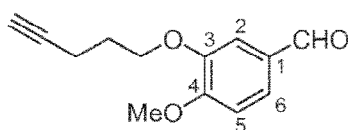
[0175]



[0176] Se añadió piperidina (0,45 mL, 4,6 mmol) a una suspensión de 3-metoxi-4-(pent-1-iniloxi)benzaldehído (1,0 g, 4,6 mmol) y ácido 2-[(carboxiacetilo)amino]benzoico (0,93 g, 4,2 mmol) en tolueno (10 mL) y se trató de acuerdo con el Procedimiento 2, acidificando con 1 M HCl. El producto bruto se recrystalizó en EtOH/agua proporcionando ácido (*E*)-2-[[3-(3-metoxi-4-(pent-4-iniloxi)fenilo)-1-oxo-2-propenilo]amino]benzoico (1,2 g, 75%) como un sólido cristalino amarillo pálido; pf 166,5-167,5 °C; δ_{H} (400 MHz, DMSO- d_6) 1,89 (p, J = 7,6 Hz, 2H, CH_2), 2,32 (dt, J = 7,6, 2,4 Hz, 2H, CH_2CCH), 2,81 (t, J = 2,4 Hz, 1H, CCH), 3,84 (s, 3H, OCH_3), 4,06 (t, J = 7,6 Hz, 2H, OCH_2), 6,78 (d, J = 15,6 Hz, 1H, $\text{CH} = \text{CHCO}$), 6,99 (d, $J_{5',6'} = 8,0$ Hz, 1H, $H5'$), 7,17 (t, $J_{3,4} = J_{4,5} = 8,0$ Hz, 1H, $H4$), 7,22 (dd, $J_{5',6'} = 8,0$, $J_{2',6'} = 2,0$ Hz, 1H, $H6'$), 7,37 (d, $J_{2',6'} = 2,0$ Hz, 1H, $H2'$), 7,55 (d, J = 15,6 Hz, 1H, $\text{CH} = \text{CHCO}$), 7,60 (t, $J_{4,5} = J_{5,6} = 8,0$ Hz, 1H, $H5$), 8,00 (d, $J_{3,4} = 8,0$ Hz, 1H, $H3$), 8,62 (d, $J_{5,6} = 8,0$ Hz, 1H, $H6$), 11,27 (s, 1H, NH), 13,56 (br s, 1H, CO_2H); δ_{C} (100 MHz, DMSO- d_6) 14,5, 27,7, 55,7, 66,7, 71,7, 83,6, 110,7, 112,7, 116,6, 120,0, 120,3, 122,6, 122,7, 127,4, 131,1, 134,0, 141,1, 141,6, 149,2, 149,8, 164,1, 169,4; HRMS (ESI) calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{NO}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 380,1492, encontrado 380,1493; ν_{max} 755, 1257, 1506, 1584, 1657, 2929, 3266, 3519 cm^{-1} ,

4-Metoxi-3-(pent-4-iniloxi)benzaldehído

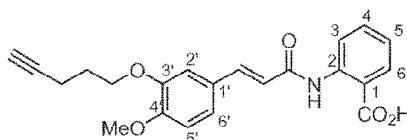
[0177]



[0178] Se alquiló isovanillina (0,98 g, 6,4 mmol) con 4-metilbencenosulfonato de pent-4-inilo (2,3 g, 8,3 mmol) de acuerdo con el Procedimiento 4. El producto bruto se recrystalizó en EtOAc/petróleo para proporcionar 4-metoxi-3-(pent-4-iniloxi)benzaldehído (1,16 g, 83%) como un sólido cristalino incoloro; pf 73-74 °C; δ_{H} (400 MHz, CDCl_3) 1,98 (t, J = 2,4 Hz, 1H, C = CH), 2,06 (p, J = 7,0 Hz, 2H, CH_2), 2,43 (td, J = 7,0, 2,4 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{C} = \text{CH}$), 3,94 (s, 3H, OCH_3), 4,18 (t, J = 7,0 Hz, 2H, OCH_2), 6,97 (d, $J_{5,6} = 8,0$ Hz, 1H, $H5$), 7,43 (s, 1H, $H2$), 7,45 (d, $J_{5,6} = 8,0$ Hz, 1H, $H6$), 9,84 (s, 1H, CHO); δ_{C} (100 MHz, CDCl_3) 15,1, 27,9, 56,1, 67,3, 69,1, 83,2, 110,6, 110,7, 126,7, 130,0, 148,9, 154,9, 190,9; ν_{max} 1025, 1263, 1584, 1665, 2849, 2936, 3254 cm^{-1} ,

Ácido (*E*)-2-[[3-(4-Metoxi-3-(pent-4-iniloxi)fenilo)-1-oxo-2-propenilo]amino]benzoico (36)

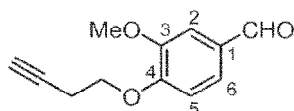
[0179]



[0180] Se añadió piperidina (0,45 mL, 4,6 mmol) a una suspensión de 4-metoxi-3-(pent-4-iniloxi)benzaldehído (1,0 g, 4,6 mmol) y ácido 2-[(carboxiacetilo)amino]benzoico (0,93 g, 4,2 mmol) en tolueno (10 mL) y se trató de acuerdo con el Procedimiento 2, acidificando con 1 M HCl. El producto bruto se recrystalizó en EtOH/agua proporcionando ácido (*E*)-2-[[3-(4-metoxi-3-(pent-4-iniloxi)fenilo)-1-oxo-2-propenilo]amino]benzoico (1,2 g, 77%) como un sólido cristalino amarillo; pf 154-156 °C; δ_{H} (400 MHz, DMSO- d_6) 1,91 (p, J = 7,6 Hz, 2H, CH_2), 2,34 (dt, J = 7,6, 2,4 Hz, 2H, CH_2CCH), 2,82 (t, J = 2,4 Hz, 1H, CCH), 3,80 (s, 3H, OCH_3), 4,10 (t, J = 7,6 Hz, 2H, OCH_2), 6,78 (d, J = 15,6 Hz, 1H, $\text{CH} = \text{CHCO}$), 6,99 (d, $J_{5',6'} = 8,0$ Hz, 1H, $H5'$), 7,15 (t, $J_{3,4} = J_{4,5} = 8,0$ Hz, 1H, $H4$), 7,25 (d, $J_{5',6'} = 8,0$ Hz, 1H, $H6'$), 7,38 (s, 1H, $H2'$), 7,55 (d, J = 15,6 Hz, 1H, $\text{CH} = \text{CHCO}$), 7,60 (t, $J_{4,5} = J_{5,6} = 8,0$ Hz, 1H, $H5$), 8,00 (d, $J_{3,4} = 8,0$ Hz, 1H, $H3$), 8,62 (d, $J_{5,6} = 8,0$ Hz, 1H, $H6$), 11,26 (s, 1H, NH), 13,56 (br s, 1H, CO_2H); δ_{C} (100 MHz, DMSO- d_6) 14,5, 27,8, 55,6, 66,8, 71,6, 83,8, 111,7, 111,8, 116,6, 119,9, 120,3, 122,6, 122,8, 127,2, 131,1, 134,0, 141,1, 141,6, 148,1, 150,9, 164,1, 169,4; HRMS (ESI) calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{NO}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 380,1492, encontrado 380,1490; ν_{max} 754, 1257, 1510, 1584, 1659, 2944, 3250, 3512 cm^{-1} ,

4-(But-3-iniloxi)-3-metoxibenzaldehído

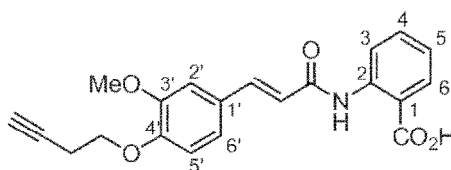
[0181]



[0182] Se trataron cloruro de 4-metilbencenosulfonilo (5,7 g, 30 mmol), 3-buten-1-ol (1,5 mL, 20 mmol) y piridina (3,2 mL, 40 mmol) en CH₂Cl₂ (20 mL) de acuerdo con el Procedimiento 4 dando 4-metilbencenosulfonato de but-3-inilo (4,15 g, 93%) como un aceite incoloro. La vainillina (0,86 g, 5,7 mmol) se alquiló con 4-metilbencenosulfonato de but-3-inilo (1,9 g, 8,5 mmol) de acuerdo con el Procedimiento 4 y el producto bruto se recrystalizó en EtOAc/petróleo para proporcionar 4-(but-3-inilo)-3-metoxibenzaldehído (0,39 g, 34%) como un sólido cristalino incoloro; pf 101-102 °C; δ_H (400 MHz, CDCl₃) 2,07 (t, *J* = 2,8 Hz, 1H, C = CH), 2,79 (td, *J* = 7,2, 2,8 Hz, 2H, CH₂C = CH), 3,93 (s, 3H, OCH₃), 4,25 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H, OCH₂), 7,00 (d, *J*_{5,6} = 8,0 Hz, 1H, *H*5), 7,42 (d, *J*_{2,6} = 2,0 Hz, 1H, *H*2), 7,45 (dd, *J*_{5,6} = 8,0, *J*_{2,6} = 2,0 Hz, 1H, *H*6), 9,86 (s, 1H, CHO); δ_C (100 MHz, CDCl₃) 13,3, 56,1, 67,0, 70,5, 79,6, 109,6, 112,0, 126,6, 130,5, 149,9, 153,3, 190,9; ν_{max} 1021, 1269, 1586, 1677, 2940, 3246 cm⁻¹.

Ácido (E)-2-[[3-(4-(But-3-inilo)-3-metoxifenilo)-1-oxo-2-propenilo]amino]benzoico (37)

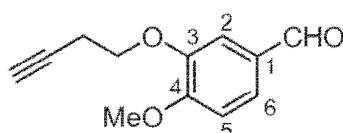
[0183]



[0184] Se añadió piperidina (0,19 mL, 1,9 mmol) a una suspensión de 3-metoxi-4-(but-1-inilo)benzaldehído (0,39 g, 1,7 mmol) y ácido 2-[[carboxiacetilo]amino]benzoico (0,39 g, 1,9 mmol) en tolueno (5 mL) y se trató de acuerdo con el Procedimiento 2, acidificando con 1 M HCl. El producto bruto se recrystalizó en EtOH/agua proporcionando ácido (E)-2-[[3-(4-(but-3-inilo)-3-metoxifenilo)-1-oxo-2-propenilo]amino]benzoico (0,48 g, 75%) como un sólido cristalino amarillo; pf 178-180 °C; δ_H (400 MHz, DMSO-*d*₆) 2,61 (dt, *J* = 6,8, 2,4 Hz, 2H, CH₂CCH), 2,86 (t, *J* = 2,4 Hz, 1H, CCH), 3,81 (s, 3H, OCH₃), 4,06 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H, OCH₂), 6,77 (d, *J* = 15,6 Hz, 1H, CH = CHCO), 6,98 (d, *J*_{5',6'} = 8,0 Hz, 1H, *H*5'), 7,13 (t, *J*_{3,4} = *J*_{4,5} = 8,0 Hz, 1H, *H*4), 7,20 (d, *J*_{5',6'} = 8,0 Hz, 1H, *H*6'), 7,36 (s, 1H, *H*2'), 7,53 (d, *J* = 15,6 Hz, 1H, CH = CHCO), 7,58 (t, *J*_{4,5} = *J*_{5,6} = 8,0 Hz, 1H, *H*5), 7,97 (d, *J*_{3,4} = 8,0 Hz, 1H, *H*3), 8,59 (d, *J*_{5,6} = 8,0 Hz, 1H, *H*6), 11,25 (s, 1H, NH), 13,56 (br s, 1H, CO₂H); δ_C (100 MHz, DMSO-*d*₆) 19,6, 56,4, 67,2, 73,2, 82,0, 111,5, 113,6, 117,3, 120,8, 121,0, 123,2, 123,3, 128,4, 131,8, 134,7, 141,7, 142,2, 149,8, 150,1, 164,8, 170,1; HRMS (ESI) calculado para C₂₁H₁₉NO₅ [M+H]⁺ 366,1336, encontrado 366,1337; ν_{max} 755, 1263, 1512, 1 603, 1689, 3257, 3401 cm⁻¹.

3-(But-3-inilo)-4-metoxibenzaldehído

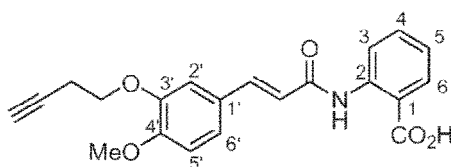
[0185]



[0186] La isovainillina (0,95 g, 6,2 mmol) se alquiló con 4-metilbencenosulfonato de but-3-inilo (2,1 g, 9,4 mmol) de acuerdo con el Procedimiento 4. El producto bruto se recrystalizó en EtOAc/petróleo para proporcionar 3-(but-3-inilo)-4-metoxibenzaldehído (0,44 g, 35%) como un sólido cristalino incoloro; pf 63-65 °C; δ_H (400 MHz, CDCl₃) 2,06 (t, *J* = 2,8 Hz, 1H, C = CH), 2,76 (td, *J* = 7,2, 2,8 Hz, 2H, CH₂C = CH), 3,96 (s, 3H, OCH₃), 4,22 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H, OCH₂), 6,99 (d, *J*_{5,6} = 8,0 Hz, 1H, *H*5), 7,43 (d, *J*_{2,6} = 1,4 Hz, 1H, *H*2), 7,45 (dd, *J*_{5,6} = 8,0, *J*_{2,6} = 1,4 Hz, 1H, *H*6), 9,85 (s, 1H, CHO); δ_C (100 MHz, CDCl₃) 19,4, 56,2, 67,0, 70,3, 79,8, 110,9, 111,2, 127,1, 130,1, 148,4, 154,9, 190,7; ν_{max} 1015, 1124, 1231, 1586, 1675, 2821, 3305 cm⁻¹.

Ácido (E)-2-[[3-(3-(But-3-inilo)-4-metoxifenilo)-1-oxo-2-propenilo]amino]benzoico (3 8)

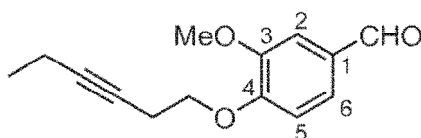
[0187]



[0188] Se añadió piperidina (0,17 mL, 1,7 mmol) a una suspensión de 4-metoxi-3-(but-1-inilo)benzaldehído (0,35 g, 1,7 mmol) y ácido 2-[(carboxiacetilo)amino]benzoico (0,35 g, 1,6 mmol) en tolueno (5 mL) y se trató de acuerdo con el Procedimiento 2, acidificando con 1 M HCl. El producto bruto se recrystalizó en EtOH/agua proporcionando ácido (*E*)-2-[[3-(3-(but-3-inilo)-4-metoxifenilo)-1-oxo-2-propenilo]amino]benzoico (0,40 g, 70%) como un sólido cristalino incoloro; pf 197-198 °C; δ_{H} (400 MHz, DMSO- d_6) 2,65 (dt, $J = 6,8, 2,4$ Hz, 2H, CH_2CCH), 2,90 (t, $J = 2,4$ Hz, 1H, CCH), 3,80 (s, 3H, OCH_3), 4,13 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H, OCH_2), 6,80 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H, $\text{CH} = \text{CHCO}$), 7,00 (d, $J_{5,6} = 8,0$ Hz, 1H, $H5'$), 7,16 (t, $J_{3,4} = J_{4,5} = 8,0$ Hz, 1H, $H4$), 7,26 (d, $J_{5,6} = 8,0$ Hz, 1H, $H6'$), 7,40 (s, 1H, $H2'$), 7,55 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H, $\text{CH} = \text{CHCO}$), 7,61 (t, $J_{4,5} = J_{5,6} = 8,0$ Hz, 1H, $H5$), 7,99 (d, $J_{3,4} = 8,0$ Hz, 1H, $H3$), 8,61 (d, $J_{5,6} = 8,0$ Hz, 1H, $H6$), 11,27 (s, 1H, NH), 13,58 (br s, 1H, CO_2H); δ_{C} (100 MHz, DM SO- d_6) 19,0, 55,6, 66,6, 72,5, 81,4, 111,9, 111,9, 116,6, 120,0, 120,3, 122,7, 123,0, 127,3, 131,1, 134,0, 141,0, 141,5, 147,8, 150,7, 164,2, 169,4; HRMS (ESI) calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{NO}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 366.1335, encontrado 366.1337; ν_{max} 753, 1263, 1512, 1581, 1671, 2833, 3250 cm^{-1} .

4-(Hex-3-inilo)-3-metoxibenzaldehído

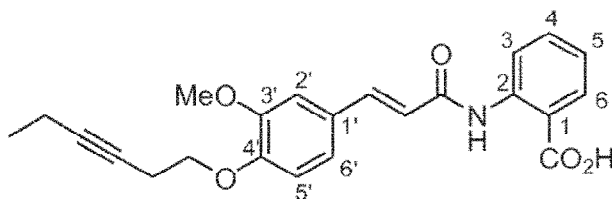
[0189]



[0190] Se trataron cloruro de 4-metilbencenosulfonilo (5,7 g, 30 mmol), 3-hexino-1-ol (1,5 mL, 20 mmol) y piridina (3,2 mL, 40 mmol) en CH_2Cl_2 (20 mL) de acuerdo con el Procedimiento 4 dando hex-3-inilo 4-metilbencenosulfonato (3,8 g, 75%) como un aceite incoloro. La vainillina (0,76 g, 5,0 mmol) se alquiló con 4-metilbencenosulfonato de hex-3-inilo (1,9 g, 7,5 mmol) de acuerdo con el Procedimiento 4 y el producto bruto se recrystalizó en EtOAc/petróleo para proporcionar 4-(hex-3-inilo)-3-metoxibenzaldehído (0,45 g, 39%) como un sólido cristalino incoloro; pf 80-81 °C; δ_{H} (400 MHz, CDCl_3) 1,12 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H, CH_3), 2,17 (tq, $J = 7,6, 2,4$ Hz, 2H, CH_2CH_2), 2,73 (tt, $J = 7,6, 2,4$ Hz, 2H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{C}$), 3,92 (s, 3H, OCH_3), 4,19 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H, OCH_2), 7,00 (d, $J_{5,6} = 8,0$ Hz, 1H, $H5$), 7,41 (d, $J_{2,6} = 1,6$ Hz, 1H, $H2$), 7,44 (dd, $J_{5,6} = 8,0, J_{2,6} = 1,6$ Hz, 1H, $H6$), 9,85 (s, 1H, CHO); δ_{C} (100 MHz, CDCl_3) 12,4, 14,0, 19,5, 56,0, 67,6, 74,3, 84,0, 109,5, 111,8, 126,6, 130,3, 149,9, 153,5, 190,8; ν_{max} 1023, 1134, 1263, 1586, 1680, 2877, 2972 cm^{-1} .

Ácido (*E*)-2-[[3-(4-(Hex-3-inilo)-3-metoxifenilo)-1-oxo-2-propenilo]amino]benzoico (39)

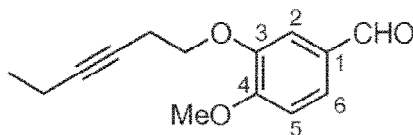
[0191]



[0192] Se añadió piperidina (0,17 mL, 1,7 mmol) a una suspensión de 3-metoxi-4-(hex-3-inilo)benzaldehído (0,40 g, 1,7 mmol) y ácido 2-[(carboxiacetilo)amino]benzoico (0,35 g, 1,6 mmol) en tolueno (5 mL) y se trató de acuerdo con el Procedimiento 2, acidificando con 1 M HCl. El producto bruto se recrystalizó en EtOH proporcionando ácido (*E*)-2-[[3-(4-(hex-3-inilo)-3-metoxifenilo)-1-oxo-2-propenilo]amino]benzoico (0,40 g, 65%) como un sólido incoloro de color cristalino; pf 165-166 °C; δ_{H} (400 MHz, DMSO- d_6) 1,04 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H, CH_3), 2,14 (q, $J = 7,6$ Hz, 2H, CH_2CH_2), 2,61 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{C}$), 3,83 (s, 3H, OCH_3), 4,05 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H, OCH_2), 6,79 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H, $\text{CH} = \text{CHCO}$), 6,99 (d, $J_{5,6} = 8,0$ Hz, 1H, $H5'$), 7,16 (t, $J_{3,4} = J_{4,5} = 8,0$ Hz, 1H, $H4$), 7,22 (d, $J_{5,6} = 8,0$ Hz, 1H, $H6'$), 7,38 (s, 1H, $H2'$), 7,55 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H, $\text{CH} = \text{CHCO}$), 7,61 (t, $J_{4,5} = J_{5,6} = 8,0$ Hz, 1H, $H5$), 7,99 (d, $J_{3,4} = 8,0$ Hz, 1H, $H3$), 8,61 (d, $J_{5,6} = 8,0$ Hz, 1H, $H6$), 11,27 (s, 1H, NH), 13,57 (br s, 1H, CO_2H); δ_{C} (100 MHz, DMSO- d_6) 11,7, 14,0, 19,2, 55,7, 66,9, 76,1, 83,0, 110,9, 113,0, 116,6, 120,1, 120,3, 122,5, 122,6, 127,6, 131,1, 134,0, 141,0, 141,5, 149,1, 149,5, 164,1, 169,4; HRMS (ESI) calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{NO}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 394.1649, encontrado 394.1647; ν_{max} 755, 1235, 1510, 1601, 1669, 3234, 3563 cm^{-1} .

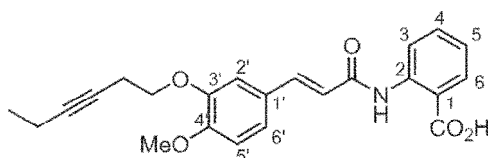
3-(Hex-3-inilo)-4-metoxibenzaldehído

[0193]



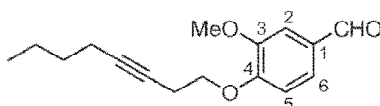
[0194] Se alquiló isovanilina (0,76 g, 5,0 mmol) con 4-metilbencenosulfonato de hex-3-inilo (1,9 g, 7,53 mmol) de acuerdo con el Procedimiento 4. El producto bruto se recrystalizó en EtOAc/petróleo para proporcionar 3-(hex-3-iniloxi)-4-metoxibenzaldehído (0,58 g, 50%) como un sólido cristalino incoloro; pf 86,5-87,5 °C; δ_{H} (400 MHz, CDCl_3) 1,13 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H, CH_3), 2,17 (tq, $J = 7,6, 2,4$ Hz, 2H, CH_2CH_2), 2,72 (tt, $J = 7,6, 2,4$ Hz, 2H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{C}$), 3,95 (s, 3H, OCH_3), 4,17 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H, OCH_2), 6,98 (d, $J_{5,6} = 8,0$ Hz, 1H, H_5), 7,44 (d, $J_{2,6} = 1,6$ Hz, 1H, H_2), 7,47 (dd, $J_{5,6} = 8,0, J_{2,6} = 1,6$ Hz, 1H, H_6), 9,85 (s, 1H, CHO); δ_{C} (100 MHz, CDCl_3) 12,4, 14,1, 19,6, 56,2, 67,6, 74,5, 83,9, 110,8, 111,0, 126,9, 130,1, 148,6, 154,8, 190,8; ν_{max} 1019, 1134, 1265, 1586, 1683, 2841, 2977 cm^{-1} .

Ácido (E)-2-[[3-(3-(Hex-3-iniloxi)-4-m-etoxifenilo)-1-oxo-2-propenilo]amino]benzoico (40)



[0196] Se añadió piperidina (0,21 mL, 2,2 mmol) a una suspensión de 4-metoxi-3-(hex-3-iniloxi)benzaldehído (0,50 g, 2,2 mmol) y ácido 2-[(carboxiacetilo)amino]benzoico (0,44 g, 2,0 mmol) en tolueno (5 mL) y se trató de acuerdo con el Procedimiento 2, acidificando con 1 M HCl. El producto bruto se recrystalizó en EtOH proporcionando ácido (E)-2-[[3-(3-(hex-3-iniloxi)-4-metoxifenilo)-1-oxo-2-propenilo]amino]benzoico (0,58 g, 75%) como un sólido cristalino amarillo; pf 163-165 °C; δ_{H} (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 1,05 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H, CH_3), 2,15 (q, $J = 7,6$ Hz, 2H, CH_2CH_2), 2,62 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{C}$), 3,80 (s, 3H, OCH_3), 4,09 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H, OCH_2), 6,80 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H, $\text{CH} = \text{CHCO}$), 6,99 (d, $J_{5',6'} = 8,0$ Hz, 1H, $H_{5'}$), 7,16 (t, $J_{3,4} = J_{4,5} = 8,0$ Hz, 1H, H_4), 7,25 (d, $J_{5',6'} = 8,0$ Hz, 1H, $H_{6'}$), 7,40 (s, 1H, $H_{2'}$), 7,55 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H, $\text{CH} = \text{CHCO}$), 7,60 (t, $J_{4,5} = J_{5,6} = 8,0$ Hz, 1H, H_5), 8,00 (d, $J_{3,4} = 8,0$ Hz, 1H, H_3), 8,61 (d, $J_{5,6} = 8,0$ Hz, 1H, H_6), 11,26 (s, 1H, NH), 13,58 (br s, 1H, CO_2H); δ_{C} (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 11,8, 14,0, 19,3, 55,6, 67,0, 76,2, 83,0, 111,9, 112,0, 116,6, 120,0, 120,3, 122,6, 123,0, 127,3, 131,1, 134,0, 141,0, 141,6, 147,9, 150,8, 164,2, 169,4; HRMS (ESI) calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{NO}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 394.1649, encontrado 394.1648; ν_{max} 755, 1253, 1510, 1604, 1657, 3238, 3524 cm^{-1} .

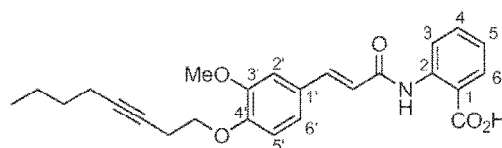
3-Metoxi-4-(oct-3-iniloxi)benzaldehído



[0198] Se trataron cloruro de 4-metilbencenosulfonilo (5,70 g, 30 mmol), 3-octin-1-ol (1,52 mL, 20 mmol) y piridina (3,24 mL, 40 mmol) en CH_2Cl_2 (20 mL) de acuerdo con el Procedimiento 4 dando 4-metilbencenosulfonato de oct-3-inilo (5,21 g, 93%) como un aceite incoloro. La vainillina (0,90 g, 5,94 mmol) se alquiló con 4-metilbencenosulfonato de oct-3-inilo (2,50 g, 8,92 mmol) de acuerdo con el Procedimiento 4 y el producto bruto se recrystalizó purificándolo por cromatografía flash con EtOAc al 10%/petróleo como eluyente para dar 3-metoxi-4-(oct-3-iniloxi)benzaldehído (0,25 g, 16%) como un sólido cristalino incoloro; pf 64,5-65,5 °C; δ_{H} (400 MHz, CDCl_3) 0,86 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H, CH_3), 1,32-1,44 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2,12 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H, CH_2), 2,69 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 3,88 (s, 3H, OCH_3), 4,15 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H, OCH_2), 6,96 (d, $J_{5,6} = 8,0$ Hz, 1H, H_5), 7,37 (s, 1H, H_2), 7,39 (d, $J_{5,6} = 8,0$ Hz, 1H, H_6), 9,80 (s, 1H, CHO); δ_{C} (100 MHz, CDCl_3) 13,5, 18,3, 19,5, 21,8, 30,8, 55,9, 67,5, 74,8, 82,5, 109,4, 111,7, 126,4, 130,2, 149,7, 153,4, 190,7; ν_{max} 1020, 1132, 1262, 1508, 1584, 1684, 2931 cm^{-1} .

Ácido (E)-2-[[3-(3-metoxi-4-(oct-3-iniloxi)fenilo)-1-oxo-2-propenilo]amino]benzoico (41)

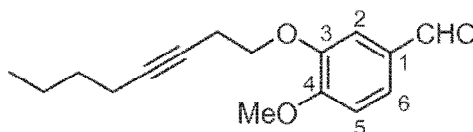
[0199]



[0200] Se añadió piperidina (95 mL, 0,96 mmol) a una suspensión de 3-metoxi-4-(oct-3-iniloxy)benzaldehído (0,25 g, 0,96 mmol) y ácido 2-[(carboxiacetilo)amino]benzoico (0,20 g, 0,90 mmol) en tolueno (5 mL) y se trató de acuerdo con el Procedimiento 2, acidificando con 20% de AcOH. El producto bruto se recrystalizó en EtOH/agua proporcionando ácido (*E*)-2-[[3-(3-metoxi-4-(oct-3-iniloxy)fenilo)-1-oxo-2-propenilo]amino]benzoico (0,30 g, 79%) como un sólido cristalino incoloro; pf 169-170 °C; δ_{H} (400 MHz, DMSO- d_6) 0,85 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H, CH_3), 1,31-1,42 (m, 4H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2,13 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H, CH_2), 2,60 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 3,83 (s, 3H, OCH_3), 4,05 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H, OCH_2), 6,76 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H, $\text{CH} = \text{CHCO}$), 7,00 (d, $J_{5,6} = 8,0$ Hz, 1H, H_5'), 7,15 (t, $J_{3,4} = J_{4,5} = 8,0$ Hz, 1H, H_4), 7,22 (dd, $J_{5,6} = 8,0$, $J_{2,6} = 1,6$ Hz, 1H, H_6'), 7,37 (d, $J_{5,6} = 1,6$ Hz, 1H, H_2'), 7,55 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H, $\text{CH} = \text{CHCO}$), 7,60 (t, $J_{4,5} = J_{5,6} = 8,0$ Hz, 1H, H_5), 8,00 (d, $J_{3,4} = 8,0$ Hz, 1H, H_3), 8,62 (d, $J_{5,6} = 8,0$ Hz, 1H, H_6), 11,30 (s, 1H, NH), 13,55 (br s, 1H, CO_2H); δ_{C} (100 MHz, DMSO- d_6) 13,4, 17,7, 19,2, 21,3, 30,4, 55,7, 67,0, 76,7, 81,6, 110,9, 113,0, 116,7, 120,1, 120,3, 122,5, 122,6, 127,6, 131,1, 133,9, 141,0, 141,5, 149,1, 149,5, 164,1, 169,4; HRMS (ESI) calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{NO}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 421,1962, encontrado 421,1962; ν_{max} 757, 1143, 1220, 1514, 1601, 1652, 1690, 2939 cm^{-1} .

4-Metoxi-3-(oct-3-iniloxy)benzaldehído

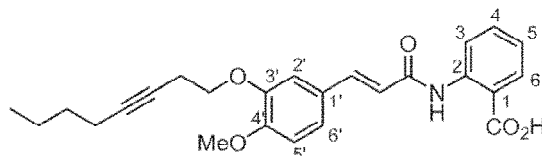
[0201]



[0202] Se alquiló isovanilina (0,90 g, 5,9 mmol) con 4-metilbencenosulfonato de oct-3-inilo (2,5 g, 8,9 mmol) de acuerdo con el Procedimiento 2. El producto bruto se recrystalizó en purificación por cromatografía flash con EtOAc al 10%/petróleo como eluyente para dar 4-metoxi-3-(oct-3-iniloxy)benzaldehído (0,52 g, 34%) en forma de un sólido cristalino incoloro; pf 42-43 °C; δ_{H} (400 MHz, CDCl_3) 0,90 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H, CH_3), 1,37-1,49 (m, 4H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2,16 (tt, $J = 7,2$, 2,4 Hz, 2H, CH_2), 2,72 (tt, $J = 7,2$, 2,4 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 3,95 (s, 3H, OCH_3), 4,17 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H, OCH_2), 6,98 (d, $J_{5,6} = 8,0$ Hz, 1H, H_5), 7,44 (d, $J_2 = 6 = 2,0$ Hz, 1H, H_2), 7,47 (dd, $J_{5,6} = 8,0$, $J_{2,6} = 2,0$ Hz, 1H, H_6), 9,85 (s, 1H, CHO); δ_{C} (100 MHz, CDCl_3) 13,6, 18,4, 19,7, 21,9, 30,9, 56,2, 67,6, 75,1, 82,5, 110,8, 111,0, 126,9, 130,1, 148,6, 154,9, 190,8; ν_{max} 1019, 1132, 1262, 1508, 1585, 1684, 2932 cm^{-1} .

Ácido (*E*)-2-[[3-(4-metoxi-3-(oct-3-iniloxy)fenilo)-1-oxo-2-propenilo]amino]benzoico (42)

[0203]

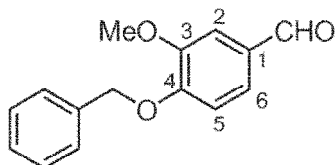


[0204] Se añadió piperidina (190 mL, 1,9 mmol) a una suspensión de 4-metoxi-3-(oct-3-iniloxy)benzaldehído (0,50 g, 1,9 mmol) y ácido 2-[(carboxiacetilo)amino]benzoico (0,39 g, 1,7 mmol) en tolueno (5 mL) y se trató de acuerdo con el Procedimiento 2, acidificando con AcOH al 20%. El producto bruto se recrystalizó en EtOH/agua proporcionando ácido (*E*)-2-[[3-(4-metoxi-3-(oct-3-iniloxy)fenilo)-1-oxo-2-propenilo]amino]benzoico (0,60 g, 82%) como un sólido cristalino incoloro; pf 157-158 °C; δ_{H} (400 MHz, DMSO- d_6) 0,85 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H, CH_3), 1,32-1,42 (m, 4H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2,14 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H, CH_2), 2,62 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 3,80 (s, 3H, OCH_3), 4,10 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H, OCH_2), 6,80 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H, $\text{CH} = \text{CHCO}$), 7,00 (d, $J_{5,6} = 8,0$ Hz, 1H, H_5'), 7,16 (t, $J_{3,4} = J_{4,5} = 8,0$ Hz, 1H, H_4), 7,25 (d, $J_{5,6} = 8,0$ Hz, 1H, H_6'), 7,40 (s, 1H, H_2'), 7,55 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H, $\text{CH} = \text{CHCO}$), 7,61 (t, $J_{4,5} = J_{5,6} = 8,0$ Hz, 1H, H_5), 8,00 (d, $J_{3,4} = 8,0$ Hz, 1H, H_3), 8,62 (d, $J_{5,6} = 8,0$ Hz, 1H, H_6), 11,27 (s, 1H, NH), 13,58 (br s, 1H, CO_2H).

CO₂H); δ_c (100 MHz, DMSO-*d*₆) 13,4, 17,8, 19,3, 21,3, 30,5, 55,6, 67,1, 76,9, 81,5, 111,9, 112,1, 116,6, 120,0, 120,3, 122,6, 122,9, 127,3, 131,1, 134,0, 141,0, 141,5, 147,9, 150,8, 164,2, 169,4; HRMS (ESI) calculado para C₂₅H₂₇NO₅ [M+H]⁺ 421,1962, encontrado 421,1962; $\nu_{\max}$ 757, 1131, 1259, 1515, 1582, 1671, 2954, 3335 cm⁻¹.

5 4-Benciloxi-3-metoxibenzaldehído

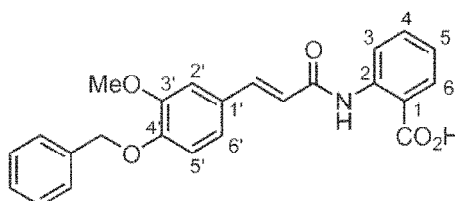
[0205]



[0206] Se añadió bromuro de bencilo (1,2 mL, 9,9 mmol) a una suspensión de vainillina (1,0 g, 6,6 mmol) y carbonato de potasio (2,7 g, 20 mmol) en acetona (10 mL) y se trató de acuerdo con el Procedimiento 3. El producto bruto se recrystalizó en EtOH para dar 4-benciloxi-3-metoxibenzaldehído (1,0 g, 64%) en forma de un sólido cristalino incoloro; pf 61-62 °C; δ_H (400 MHz, CDCl₃) 3,95 (s, 3H, OCH₃), 5,25 (s, 2H, OCH₂), 6,99 (d, $J_{5,6}$ = 8,0 Hz, 1H, H₅), 7,32-7,45 (m, 7H, H₂, H₆, Ph), 9,84 (s, 1H, CHO); δ_c (100 MHz, CDCl₃) 56,1, 70,8 109,3, 112,4, 126,6 127,2, 128,2, 128,7, 130,3, 136,0, 150,1, 153,6, 190,9; $\nu_{\max}$ 9 88, 1133, 1259, 1505, 1583, 1672 cm⁻¹.

Ácido (E)-2-[[3-(4-benciloxi-3-metoxifenilo)-1-oxo-2-propenilo]amino]benzoico (43)

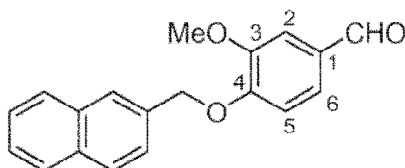
[0207]



[0208] Se añadió piperidina (0,20 mL, 2,1 mmol) a una suspensión de 4-benciloxi-3-metoxibenzaldehído (0,50 g, 2,1 mmol) y ácido 2-[(carboxiacetilo)amino]benzoico (0,42 g, 1,9 mmol) en tolueno (5 mL) y se trató de acuerdo con el Procedimiento 2, acidificando con 20% de AcOH. El producto bruto se recrystalizó en EtOH proporcionando (E)-2-[[3-(4-benciloxi)-3-metoxifenilo)-1-oxo-2-propenilo]amino]benzoico (0,48 g, 63%) como un sólido cristalino amarillo; pf 197-199 °C; δ_H (400 MHz, DMSO-*d*₆) 3,84 (s, 3H, OCH₃), 5,13 (s, 2H, OCH₂), 6,79 (d, J = 15,6 Hz, 1H, CH = CHCO), 7,07 (d, $J_{5',6'}$ = 8,0 Hz, 1H, H_{5'}), 7,16 (t, $J_{3,4}$ = $J_{4,5}$ = 8,0 Hz, 1H, H₄), 7,22 (d, $J_{5',6'}$ = 8,0 Hz, 1H, H_{6'}), 7,31-7,46 (m, 6H, H_{2'}, Ph), 7,55 (d, J = 15,6 Hz, 1H, CH = CHCO), 7,61 (t, $J_{4,5}$ = $J_{5,6}$ = 8,0 Hz, 1H, H₅), 8,00 (d, $J_{3,4}$ = 8,0 Hz, 1H, H₃), 8,62 (d, $J_{5,6}$ = 8,0 Hz, 1H, H₆), 11,28 (s, 1H, NH), 13,60 (br s, 1H, CO₂H); δ_c (100 MHz, DMSO-*d*₆) 55,7, 69,8, 110,7, 113,1, 116,6, 120,0, 120,3, 122,5, 122,7, 127,5, 127,8, 127,9, 128,4, 131,1, 134,0, 136,8, 141,1, 141,6, 149,3, 149,6, 164,2, 169,5; HRMS (ESI) calculado para C₂₄H₂₁NO₅ [M-H]⁻ 402,1336, encontrado 402,1342; $\nu_{\max}$ 697,1133, 1233, 1516, 1599, 1673, 1697, 3035 cm⁻¹.

3-Metoxi-4-(naft-2-ilmetoxi)benzaldehído

[0209]

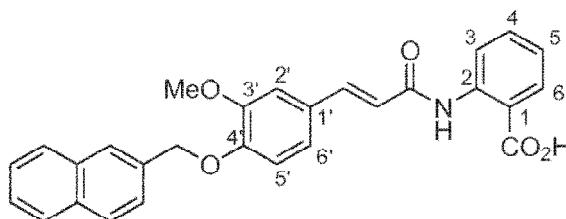


[0210] Se añadió 2-(bromometilo)naftaleno (1,3 g, 5,9 mmol) a una suspensión de vainillina (0,60 g, 3,9 mmol) y carbonato de potasio (1,6 g, 12 mmol) en acetona (10 mL) y se trató de acuerdo al Procedimiento 3. El producto

bruto se recrystalizó en EtOAc/petróleo proporcionando 3-metoxi-4-(naft-2-ilmetoxi)benzaldehído (0,87 g, 75%) en forma de un sólido cristalino coloreado; pf 107-108 °C; δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) 3,97 (s, 3H, OCH_3), 5,41 (s, 2H, OCH_2), 7,38 (m, 1H, naft-H), 7,44 (d, $J_{2,6} = 1,6$ Hz, 1H, H_2), 7,48-7,50 (m, 3H, H_6 , Naft-H), 7,55 (m, 1H, Naft-H), 7,83-7,89 (m, 4H, Naft-H), 9,84 (s, 1H, CHO); δ_C (100 MHz, $CDCl_3$) 56,3, 71,3 109,7, 112,8, 125,1 126,4, 126,5, 126,6, 126,8, 128,0, 128,2, 128,9, 130,6, 133,4, 133,5, 133,7, 150,4, 153,8, 191,1; ν_{max} 991, 1131, 1263, 1505, 1580, 1672, 2884 cm^{-1} .

Ácido (E)-2-[[3-(3-metoxi-4-(naft-2-ilmetoxi)fenilo)-1-oxo-2-propenilo]amino]benzoico (44)

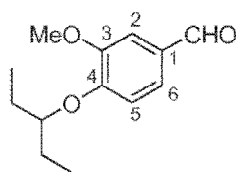
[0211]



[0212] Se añadió piperidina (0,27 mL, 2,7 mmol) a una suspensión de 3-metoxi-4-(naft-2-ilmetoxi)benzaldehído (0,80 g, 2,7 mmol) y ácido 2-[(carboxiacetilo)amino]benzoico (0,55 g, 2,5 mmol) en tolueno (5 mL) y se trató de acuerdo con el Procedimiento 2, acidificando con AcOH al 20%. El producto bruto se recrystalizó en EtOH proporcionando (E)-2-[[3-(3-metoxi-4-(naft-2-ilmetoxi)fenilo)-1-oxo-2-propenilo]amino]benzoico (0,74 g, 66%) como un sólido cristalino amarillo; pf 197-200 °C; δ_H (400 MHz, DMSO - d_6) 3,86 (s, 3H, OCH_3), 5,30 (s, 2H, OCH_2), 6,76 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H, $CH = CHCO$), 7,00 (d, $J_{5',6'} = 8,0$ Hz, 1H, H_5'), 7,15 (t, $J_{3,4} = J_{4,5} = 8,0$ Hz, 1H, H_4), 7,22 (dd, $J_{5',6'} = 8,0$, $J_{2',6'} = 1,6$ Hz, 1H, H_6'), 7,37 (d, $J_{2',6'} = 1,6$ Hz, 1H, H_2'), 7,50-7,63 (m, 5H, $CH = CHCO$, H_5 , Naft-H), 7,91-8,01 (m, 5H, H_3 , Naft-H), 8,63 (d, $J_{5,6} = 8,0$ Hz, 1H, H_6), 11,31 (s, 1H, NH), 13,59 (br s, 1H, CO_2H); δ_C (100 MHz, DMSO- d_6) 55,7, 70,1, 110,8, 113,4, 116,6, 120,1, 120,3, 122,5, 122,7, 125,9, 126,2, 126,4, 126,6, 127,6, 127,7, 127,8, 128,1, 131,2, 132,6, 132,7, 134,0, 134,5, 141,1, 141,6, 149,3, 149,6, 164,2, 169,5; HRMS (ESI) calculado para $C_{28}H_{23}NO_5$ [M-H]⁻ 452,1493, encontrado 452,1495; ν_{max} 1135, 1260, 1511, 1584, 1668, 3055 cm^{-1} .

3-Metoxi-4-(pent-3-iloxi)benzaldehído

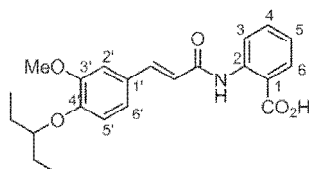
[0213]



[0214] Se añadió 3-bromopentano (1,2 mL, 9,9 mmol) a una suspensión de vainillina (1,0 g, 6,6 mmol), carbonato de potasio (2,7 g, 20 mmol) en EtOH (10 mL) y se trató de acuerdo con el Procedimiento 3. El producto bruto se purificó por cromatografía flash con 10% de EtOAc/petróleo como eluyente para dar 3-metoxi-4-(pent-3-iloxi)benzaldehído (0,69 g, 47%) como un aceite amarillo pálido; δ_H (400 MHz, $CDCl_3$) 0,96 (t, $J = 7,2$ Hz, 6H, CH_3), 1,73 (m, 4H, CH_2), 3,88 (s, 3H, OCH_3), 4,23 (m, 1H, OCH), 6,94 (d, $J_{5,6} = 8,0$ Hz, 1H, H_5), 7,40 (s, 1H, H_2), 7,41 (d, $J_{5,6} = 8,0$ Hz, 1H, H_6), 9,81 (s, 1H, CHO); δ_C (100 MHz, $CDCl_3$) 9,6, 26,1, 56,0, 81,9, 109,8, 113,1, 126,5, 129,7, 150,5, 154,0, 190,7; ν_{max} 1133, 1263, 1504, 1582, 1682, 2967 cm^{-1} .

Ácido (E)-2-[[3-(3-metoxi-4-(pent-3-iloxi)fenilo)-1-oxo-2-propenilo]amino]benzoico (45)

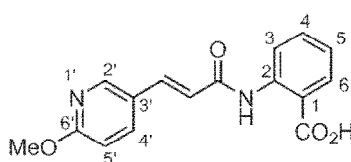
[0215]



[0216] Se añadió piperidina (220 μ L, 2,2 mmol) a una suspensión de 3-metoxi-4-(pent-3-iloxi)benzaldehído (0,50 g, 2,2 mmol) y ácido 2-[(carboxiacetilo)amino]benzoico (0,46 g, 2,1 mmol) en tolueno (5 mL) y se trató de acuerdo con el Procedimiento 2, acidificando con AcOH al 20%. El producto bruto se recrystalizó en EtOH/agua proporcionando ácido (E)-2-[[3-(3-metoxi-4-(pent-3-iloxi)fenilo)-1-oxo-2-propenilo]amino]benzoico (0,52 g, 66%) como un sólido cristalino amarillo; pf 82-85 °C; δ_H (400 MHz, DMSO- d_6) 0,88 (t, J = 7,2 Hz, 6H, CH₃), 1,60 (p, J = 7,2 Hz, 4H, CH₂), 3,82 (s, 3H, OCH₃), 4,25 (t, J = 7,2 Hz, 1H, OCH), 6,76 (d, J = 15,6 Hz, 1H, CH = CHCO), 6,98 (d, $J_{5',6'} = 8,0$ Hz, 1H, H5'), 7,15 (t, $J_{3,4} = J_{4,5} = 8,0$ Hz, 1H, H4), 7,20 (dd, $J_{5',6'} = 8,0$, $J_{2',6'} = 1,6$ Hz, 1H, H6'), 7,36 (d, $J_{2',6'} = 1,6$ Hz, 1H, H2'), 7,55 (d, J = 15,6 Hz, 1H, CH = CHCO), 7,60 (t, $J_{4,5} = J_{5,6} = 8,0$ Hz, 1H, H5), 8,00 (d, $J_{3,4} = 8,0$ Hz, 1H, H3), 8,62 (d, $J_{5,6} = 8,0$ Hz, 1H, H6), 11,28 (s, 1H, NH), 13,58 (br s, 1H, CO₂H); δ_C (100 MHz, DMSO- d_6) 9,3, 25,5, 55,7, 80,1, 111,2, 114,5, 116,6, 119,8, 120,3, 122,5, 122,6, 127,1, 131,1, 134,0, 141,1, 141,6, 149,6, 149,9, 164,2, 169,5; HRMS (ESI) calculado para C₂₂H₂₅NO₅ [M-H]⁻ 382.1555, encontrado 382.1649; ν_{max} 749, 1139, 1259, 1505, 1584, 1650, 2934 cm⁻¹.

Ácido (E)-2-[[3-(6-metoxipiridin-3-ilo)-1-oxo-2-propenilo]amino]benzoico (46)

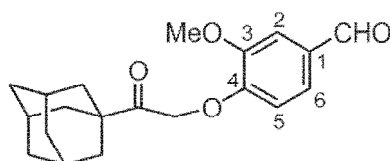
[0217]



[0218] Se añadió piperidina (220 μ L, 2,2 mmol) a una suspensión de 6-metoxi-3-piridina carboxaldehído (0,30 g, 2,2 mmol) y ácido 2-[(carboxiacetilo)amino]benzoico (0,44 g, 2,1 mmol) en tolueno (5 mL) y tratado de acuerdo con el Procedimiento 2, acidificando con 20% de AcOH. El producto bruto se recrystalizó en EtOH proporcionando ácido (E)-2-[[3-(6-metoxipiridina-3-ilo)-1-oxo-2-propenilo]amino]benzoico (0,33 g, 56%) como un sólido cristalino incoloro; pf 209-211 °C; δ_H (400 MHz, DMSO- d_6) 3,85 (s, 3H, OCH₃), 6,82 (d, J = 15,6 Hz, 1H, CH = CHCO), 6,85 (d, $J_{5',6'} = 8,0$ Hz, 1H, H5'), 7,13 (t, $J_{3,4} = J_{4,5} = 8,0$ Hz, 1H, H4), 7,57 (d, J = 15,6 Hz, 1H, CH = CHCO), 7,58 (t, $J_{4,5} = J_{5,6} = 8,0$ Hz, 1H, H5), 7,98 (d, $J_{3,4} = 8,0$ Hz, 1H, H3), 8,14 (dd, $J_{5',6'} = 8,0$, $J_{2',6'} = 1,6$ Hz, 1H, H6'), 8,43 (d, $J_{2',6'} = 1,6$ Hz, 1H, H2'), 8,57 (d, $J_{5,6} = 8,0$ Hz, 1H, H6), 11,29 (s, 1H, NH), 13,58 (br s, 1H, CO₂H); δ_C (100 MHz, DMSO- d_6) 53,5, 111,0, 116,7, 120,3, 121,4, 122,8, 124,2, 131,1, 134,0, 137,3, 138,0, 140,9, 148,4, 163,7, 164,4, 169,4; HRMS (ESI) calculado para C₁₆H₁₄N₂O₄ [M-H]⁻ 297,0870, encontrado 297,0877; ν_{max} 749, 1249, 1591, 1683, 3246 cm⁻¹.

3-Metoxi-4-(adaman-2-ilo-2-oxoetoxi)benzaldehído

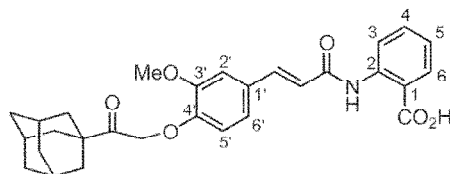
[0219]



[0220] Se añadió 1-adamantilo bromometilo cetona (300 mg, 1,19 mmol) a una suspensión de vainillina (120 mg, 0,791 mmol), carbonato de potasio (329 mg, 2,38 mmol) en acetona (5 mL) y se trató de acuerdo con el Procedimiento 3. El producto bruto se recrystalizó en EtOAc/petróleo para dar 3-metoxi-4-(adaman-2-ilo-2-oxoetoxi)benzaldehído (0,210 g, 81%) como un aceite amarillo pálido; δ_H (400 MHz, CDCl₃) 1,73-1,81 (m, 6H, CH₂), 1,93 (d, J = 2,0 Hz, 6H, CH₂), 2,09 (s, 3H, CH), 3,95 (s, 3H, OCH₃), 5,05 (s, 2H, OCH₂), 6,70 (d, $J_{5,6} = 7,4$ Hz, 1H, H5), 7,38 (dd, $J_{5,6} = 7,4$, $J_{2,6} = 1,6$ Hz, 1H, H6), 7,43 (d, $J_{2,6} = 1,6$ Hz, 1H, H2), 9,85 (s, 1H, CHO); δ_C (100 MHz, CDCl₃) 27,9, 36,6, 38,3, 45,8, 56,3, 69,4, 109,9, 112,0, 126,4, 130,9, 150,1, 153,1, 190,1, 207,9; ν_{max} 1001, 1133, 1259, 1507, 1587, 1680, 2850, 2904 cm⁻¹.

Ácido (E)-2-[[3-(3-metoxi-4-(adaman-2-ilo-2-oxoetoxi)fenilo)-1-oxo-2-propenilo]amino]benzoico (47)

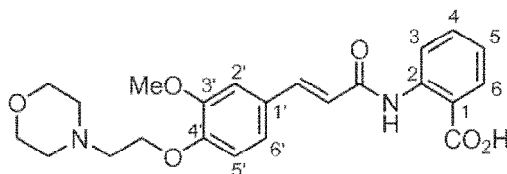
[0221]



[0222] Se añadió piperidina (63 mL, 0,64 mmol) a una suspensión de 3-metoxi-4-(adaman-2-ilo-2-oxoetoxi)benzaldehído (0,21 g, 0,64 mmol) y ácido 2-[(carboxiacetilo)amino]benzoico (0,13 g, 0,58 mmol) en tolueno (5 mL) y se trató de acuerdo con el Procedimiento 2, acidificando con AcOH al 20%. El producto bruto se recrystalizó en EtOH proporcionando ácido (E)-2-[[3-(3-metoxi-4-(adaman-2-ilo-2-oxoetoxi)fenilo)-1-oxo-2-propenilo]amino]benzoico (0,17 g, 59%) como un color menos sólido cristalino; pf 112-114 °C; δ_H (400 MHz, DMSO- d_6) 1,66-1,72 (m, 6H, CH₂), 1,85-1,86 (m, 6H, CH₂), 2,00 (s, 3H, CH₃), 3,84 (s, 3H, OCH₃), 5,12 (s, 2H, OCH₂), 6,74 (d, $J_{5,6'} = 8,0$ Hz, 1H, H_{5'}), 6,77 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H, CH = CHCO), 7,14-7,18 (m, 2H, H₄, H_{6'}), 7,37 (d, $J_{2',6'} = 1,6$ Hz, 1H, H_{2'}), 7,54 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H, CH = CHCO), 7,60 (t, $J_{4,5} = J_{5,6} = 8,0$ Hz, 1H, H₅), 8,00 (d, $J_{3,4} = 8,0$ Hz, 1H, H₃), 8,62 (d, $J_{5,6} = 8,0$ Hz, 1H, H₆), 11,28 (s, 1H, NH), 13,53 (br s, 1H, CO₂H); δ_C (100 MHz, DMSO- d_6) 28,0, 36,6, 37,8, 45,4, 56,5, 69,5, 111,7, 113,4, 117,3, 120,7, 121,0, 123,0, 123,4, 128,2, 131,8, 134,7, 141,8, 142,3, 149,7, 150,0, 164,9, 170,2, 209,4; HRMS (ESI) calculado para C₂₉H₃₁NO₆ [M+Na]⁺ 512,2044 encontrado 512,2045; ν_{max} 749, 1143, 1249, 1508, 1588, 1687, 1712, 2848, 2908, 3380 cm⁻¹.

Ácido (E)-2-[[3-(3-metoxi-4-(2-morfolinoetoxi)fenilo)-1-oxo-2-propenilo]amino]benzoico (48)

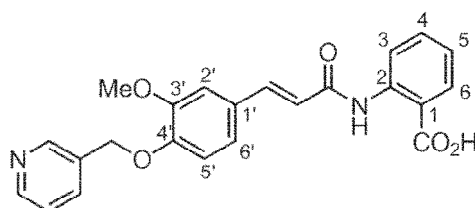
[0223]



[0224] Se añadió piperidina (75 μ L, 0,75 mmol) a una suspensión de 3-metoxi-4-(adaman-2-ilo-2-oxoetoxi)benzaldehído (0,20 g, 0,75 mmol) y ácido 2-[(carboxiacetilo)amino]benzoico (0,15 g, 0,69 mmol) en tolueno (5 mL) y se trató de acuerdo con el Procedimiento 2, neutralizando con 20% de AcOH. La fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂, se lavó con agua, se le dio, se secó y se concentró. El producto bruto se recrystalizó en MeOH proporcionando ácido (E)-2-[[3-(3-metoxi-4-(2-morfolinoetoxi)fenilo)-1-oxo-2-propenilo]amino]benzoico (65 mg, 22 %) como un sólido marrón pálido; pf 195-201 °C; δ_H (400 MHz, DMSO- d_6) 2,62 (m, 4H, CH₂N), 2,83 (t, $J = 4,4$ Hz, 4H, CH₂), 3,61 (t, $J = 3,3$ Hz, 4H, OCH₂), 3,81 (s, 3H, OCH₃), 4,15 (t, $J = 4,4$ Hz, 2H, OCH₂), 6,74 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H, CH = CHCO), 7,00 (d, $J_{5,6'} = 8,0$ Hz, 1H, H_{5'}), 7,12 (t, $J_{3,4} = J_{4,5} = 8,0$ Hz, 1H, H₄), 7,20 (d, $J_{5,6'} = 8,0$ Hz, 1H, H_{6'}), 7,35 (s, 1H, H_{2'}), 7,53 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H, CH = CHCO), 7,55 (t, $J_{4,5} = J_{5,6} = 8,0$ Hz, 1H, H₅), 8,00 (d, $J_{3,4} = 8,0$ Hz, 1H, H₃), 8,62 (d, $J_{5,6} = 8,0$ Hz, 1H, H₆), 11,81 (s, 1H, NH); δ_C (100 MHz, DMSO- d_6) 53,4, 55,7, 56,6, 65,7, 110,7, 113,0, 118,0, 120,0, 120,3, 122,4, 122,5, 127,6, 131,2, 133,3, 141,1, 141,3, 149,2, 149,6, 164,1, 168,7; HRMS (ESI) calculado para C₂₃H₂₆N₂O₆ [M+H]⁺ 427,1864 encontrado 427,1864; ν_{max} 764, 1139, 1249, 1502, 1583, 1621, 1676, 2964 cm⁻¹.

Ácido (E)-2-[[3-(3-metoxi-4-(piridina-3-ilmetoxi)fenilo)-1-oxo-2-propenilo]amino]benzoico (49)

[0225]

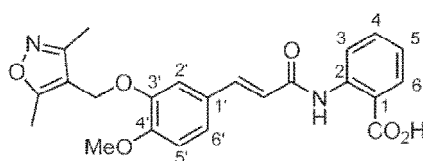


[0226] Se añadió 3-bromometilpiridina (0,30 mg, 1,2 mmol) a una suspensión de vainillina (0,12 g, 0,79 mmol),

carbonato de potasio (0,33 g, 2,4 mmol) en acetona (5,0 mL) y se trató de acuerdo con el Procedimiento 3. Se obtuvo 3-metoxi-4-(piridina-3-ilmetoxi)benzaldehído (88 mg, 46%) como un aceite marrón. Se añadió piperidina (36 mL, 0,36 mmol) a una suspensión de 3-metoxi-4-(piridina-3-ilmetoxi)benzaldehído (0,88 mg, 0,36 mmol) y ácido 2-[(carboxiacetilo)amino]benzoico (73 mg, 0,33 mmol) en tolueno (5 mL) y se trató de acuerdo con el Procedimiento 2, acidificando con AcOH al 20%. Se obtuvo ácido (*E*)-2-[[3-(3-metoxi-4-(piridina-3-ilmetoxi)fenilo)-1-oxo-2-propenilo]amino]benzoico (58 mg, 44%) como sólido cristalino marrón puro; pf 245-251 °C; δ_{H} (400 MHz, DMSO- d_6) 3,84 (s, 3H, OCH₃), 5,18 (s, 2H, OCH₂), 6,80 (d, J = 15,6 Hz, 1H, CH = CHCO), 7,12 (d, $J_{5',6'} = 8,0$ Hz, 1H, $H_{5'}$), 7,16 (t, $J_{3,4} = J_{4,5} = 8,0$ Hz, 1H, H_4), 7,24 (d, $J_{5',6'} = 8,0$ Hz, 1H, $H_{6'}$), 7,40-7,45 (m, 2H, $H_{2'}$, Ar-H), 7,56 (d, J = 15,6 Hz, 1H, CH = CHCO), 7,60 (t, $J_{4,5} = J_{5,6} = 8,0$ Hz, 1H, H_5), 7,87 (d, J = 8,0 Hz, 1H, Ar-H), 8,00 (d, $J_{3,4} = 8,0$ Hz, 1H, H_3), 8,55-8,67 (m, 3H, H_6 , Ar-H), 11,32 (s, 1H, NH); δ_{C} (100 MHz, DMSO- d_6) 55,7, 67,6, 110,8, 113,4, 116,7, 120,2, 120,3, 122,4, 122,7, 123,6, 127,9, 131,1, 132,4, 133,9, 135,9, 141,0, 141,5, 149,1, 149,2, 149,3, 164,2, 169,5; HRMS (ESI) calculado para C₂₃H₂₃N₂O₅ [M+H]⁺ 404,1445 encontrado 404,1445; ν_{max} 758, 1257, 1509, 1586, 1671, 2931 cm⁻¹.

Ácido (*E*)-2-[[3-((3-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)metoxi)-4-metoxifenilo)-1-oxo-2-propenilo]amino]benzoico (50)

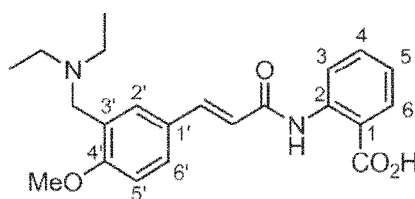
[0227]



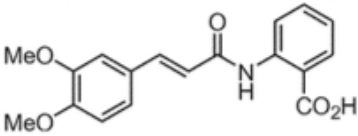
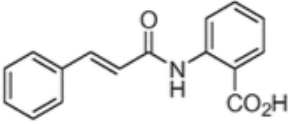
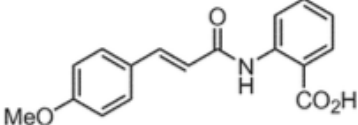
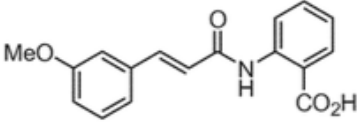
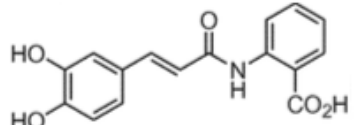
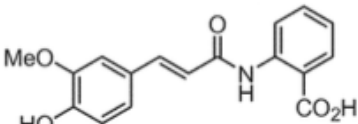
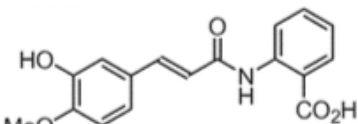
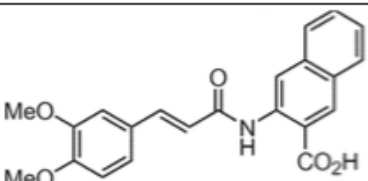
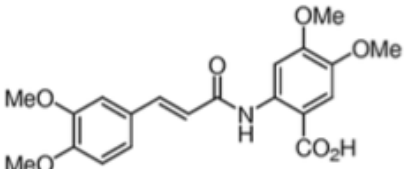
[0228] Se añadió piperidina (97 mL, 0,99 mmol) a una suspensión de 3-((3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)metoxi)-4-metoxibenzaldehído (0,26 g, 0,99 mmol) y ácido 2-[(carboxiacetilo)amino]benzoico (0,20 g, 0,90 mmol) en tolueno (5 mL) y tratado de acuerdo con el Procedimiento 2, acidificando con AcOH al 20%. El producto bruto se recrystalizó en EtOH/agua proporcionando ácido (*E*)-2-[[3-((3-(3,5-dimetilisoxazol-4-ilo)metoxi)-4-metoxifenilo)-1-oxo-2-propenilo]amino]benzoico (0,21 g, 54%) como un sólido cristalino naranja/marrón; pf 227-229 °C; δ_{H} (400 MHz, DMSO- d_6) 2,21 (s, 3H, CH₃), 2,38 (s, 3H, CH₃), 3,82 (s, 3H, OCH₃), 4,94 (s, 2H, OCH₂), 6,81 (d, J = 15,6 Hz, 1H, CH = CHCO), 7,10 (d, $J_{5',6'} = 8,0$ Hz, 1H, $H_{5'}$), 7,16 (t, $J_{3,4} = J_{4,5} = 8,0$ Hz, 1H, H_4), 7,26 (d, $J_{5',6'} = 8,0$ Hz, 1H, $H_{6'}$), 7,39 (s, 1H, $H_{2'}$), 7,57 (d, J = 15,6 Hz, 1H, CH = CHCO), 7,61 (t, $J_{4,5} = J_{5,6} = 8,0$ Hz, 1H, H_5), 8,00 (d, $J_{3,4} = 8,0$ Hz, 1H, H_3), 8,63 (d, $J_{5,6} = 8,0$ Hz, 1H, H_6), 11,31 (s, 1H, NH), 13,62 (br s, 1H, CO₂H); δ_{C} (100 MHz, DMSO- d_6) 10,3, 11,2, 56,4, 60,5, 111,0, 111,6, 114,9, 117,3, 121,0, 123,0, 123,3, 128,8, 131,8, 134,6, 141,7, 142,2, 149,8, 150,3, 160,3, 164,8, 168,2, 170,1; HRMS (ESI) calculado para C₂₃H₂₂N₂O₆ [M+Na]⁺ 445,1370, encontrado 445,1369; ν_{max} 1141, 1256, 1511, 1584, 1665, 2940, 3326 cm⁻¹.

Ácido (*E*)-2-[[3-((dietilamino)metilo)-4-metoxifenilo)-1-oxo-2-propenilo]amino]benzoico (51)

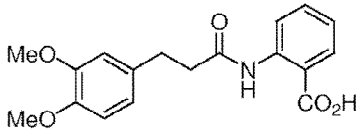
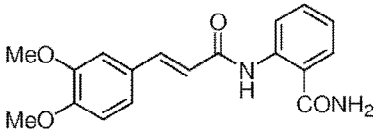
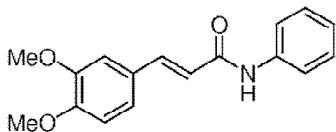
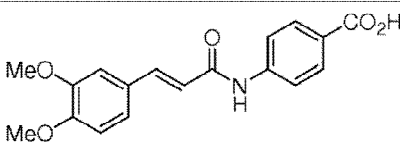
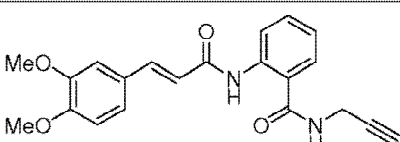
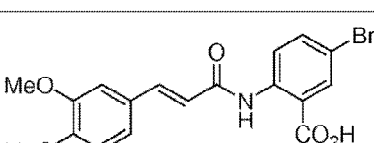
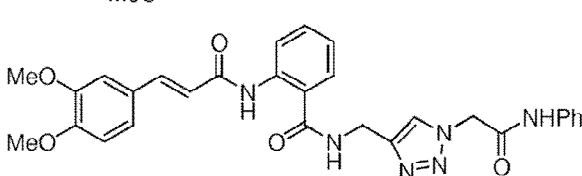
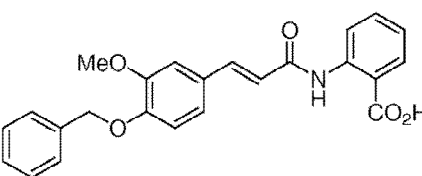
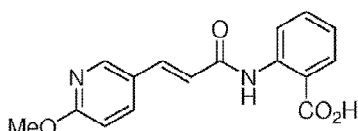
[0229]



[0230] Se añadió piperidina (97 mL, 0,99 mmol) a una suspensión de 3-((dietilamino)metilo)-4-metoxibenzaldehído (0,22 g, 0,99 mmol) y ácido 2-[(carboxiacetilo)amino]benzoico (0,20 g), 0,90 mmol en tolueno (5 mL) y se trató de acuerdo con el Procedimiento 2, neutralizando con 20% de AcOH. El precipitado resultante se filtró y se lavó con agua proporcionando ácido (*E*)-2-[[3-((dietilamino)metilo)-4-metoxifenilo)-1-oxo-2-propenilo]amino]benzoico (0,17 g), 50%) como un sólido cristalino incoloro; pf 202-205 °C; δ_{H} (400 MHz, DMSO- d_6) 1,14 (t, J = 7,2 Hz, 4H, CH₂CH₃), 2,87 (q, J = 7,2 Hz, 6H, CH₂CH₃), 3,79 (s, 3H, OCH₃), 3,98 (s, 2H, NCH₂), 6,51 (d, J = 15,6 Hz, 1H, CH = CHCO), 6,98 (t, $J_{3,4} = J_{4,5} = 8,0$ Hz, 1H, H_4), 7,03 (d, $J_{5',6'} = 8,0$ Hz, 1H, $H_{5'}$), 7,34 (t, $J_{4,5} = J_{5,6} = 8,0$ Hz, 1H, H_5), 7,46 (d, J = 15,6 Hz, 1H, CH = CHCO), 7,57 (dd, $J_{5',6'} = 8,0$, $J_{2',6'} = 1,6$ Hz, 1H, $H_{6'}$), 7,76 (d, $J_{2',6'} = 1,6$ Hz, 1H, $H_{2'}$), 7,98 (d, $J_{3,4} = 8,0$ Hz, 1H, H_3), 8,54 (d, $J_{5,6} = 8,0$ Hz, 1H, H_6), 13,34 (br s, 1H, CO₂H); δ_{C} (100 MHz, DMSO- d_6) 9,38, 46,4, 49,8, 55,6, 111,4, 118,9, 121,2, 121,5, 122,1, 126,9, 130,2, 130,8, 130,9, 139,2, 140,7, 158,8, 163,3, 169,7; HRMS (ESI) calculado para C₂₂H₂₆N₂O₄ [M+H]⁺ 383,1965, encontrado 383,1964; ν_{max} 823, 1264, 1366, 1500, 1579, 1609, 1674, 2943, 3478 cm⁻¹.

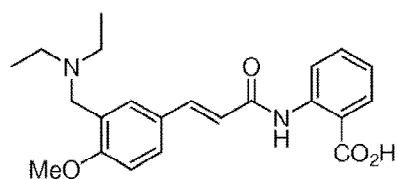
Estructuras comparativas		
N° de FT	Estructura	Fórmula y peso molecular
001		$C_{16}H_{17}NO_5$ 327.33
002		$C_{16}H_{13}NO_3$ 267.28
003		$C_{17}H_{15}NO_4$ 297.31
004		$C_{17}H_{15}NO_4$ 297.31
005		$C_{16}H_{13}NO_5$ 299.28
006		$C_{17}H_{15}NO_5$ 313.30
007		$C_{17}H_{15}NO_5$ 313.30
008		$C_{22}H_{19}NO_5$ 377.39
009		$C_{20}H_{21}NO_7$ 387.38

(continúa)

010		$C_{16}H_{19}NO_5$ 329.35
012		$C_{16}H_{18}N_2O_4$ 326.35
013		$C_{17}H_{17}NO_3$ 283.32
014		$C_{16}H_{17}NO_5$ 327.33
015		$C_{21}H_{20}N_2O_4$ 364.39
016		$C_{18}H_{16}BrNO_5$ 406.23
032		$C_{29}H_{28}N_6O_5$ 540.57
043		$C_{24}H_{21}NO_5$ 403.43
046		$C_{16}H_{14}N_2O_4$ 298.29

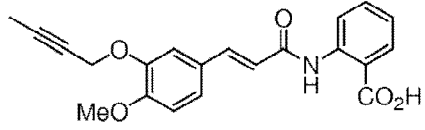
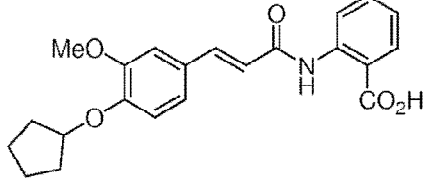
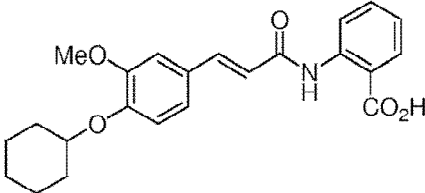
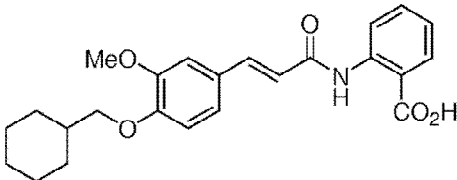
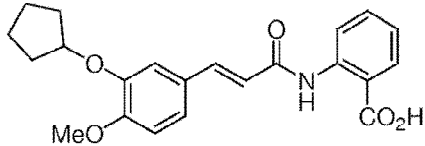
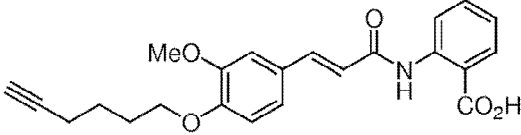
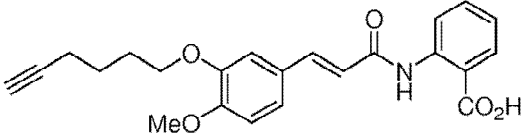
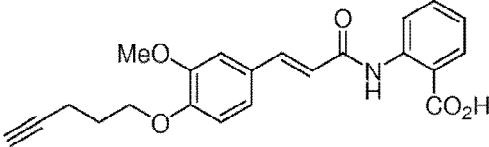
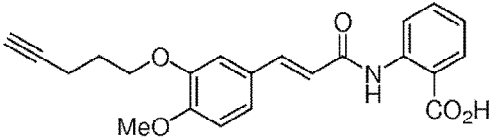
(continúa)

051

 $C_{22}H_{26}N_2O_4$ 382.45

N° de FT	Estructuras comparativas Estructura	Fórmula y peso molecular
011		$C_{20}H_{17}NO_5$ 351.35
017		$C_{20}H_{17}NO_5$ 353.35
018		$C_{22}H_{21}NO_5$ 379.41
019		$C_{22}H_{21}NO_5$ 379.41
020		$C_{28}H_{25}N_5O_6$ 527.53
021		$C_{28}H_{25}N_5O_6$ 527.53
022		$C_{21}H_{19}NO_5$ 365.38

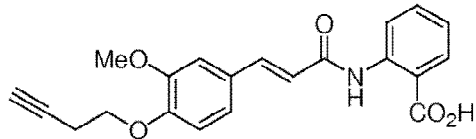
(continúa)

023		$C_{21}H_{19}NO_5$ 365.38
026		$C_{22}H_{23}NO_5$ 381.42
027		$C_{23}H_{25}NO_5$ 395.45
028		$C_{24}H_{27}NO_5$ 409.47
029		$C_{22}H_{23}NO_5$ 381.42
033		$C_{23}H_{23}NO_5$ 393.43
034		$C_{23}H_{23}NO_5$ 393.43
035		$C_{22}H_{21}NO_5$ 379.41
036		$C_{22}H_{21}NO_5$ 379.41

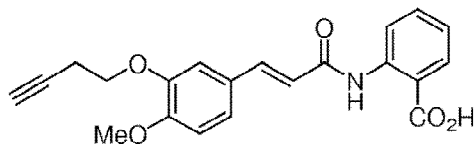
(continúa)

037 $C_{21}H_{19}NO_5$ 365.38

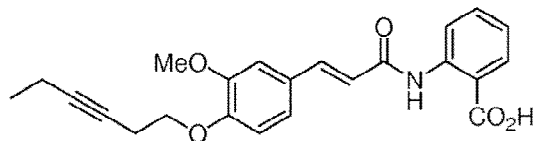
5

038 $C_{21}H_{19}NO_5$ 365.38

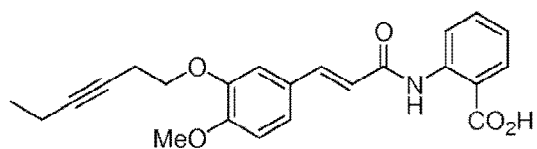
10

039 $C_{23}H_{23}NO_5$ 393.43

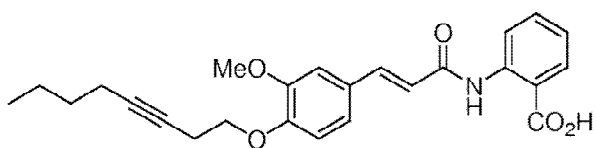
15

040 $C_{23}H_{23}NO_5$ 393.43

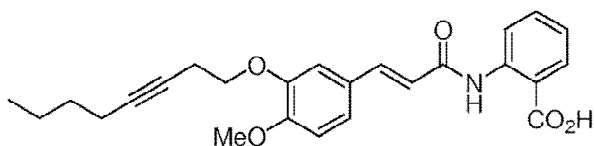
20

041 $C_{25}H_{27}NO_5$ 421.49

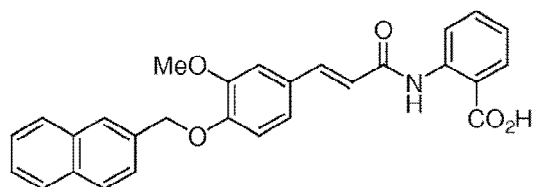
25

042 $C_{25}H_{27}NO_5$ 421.49

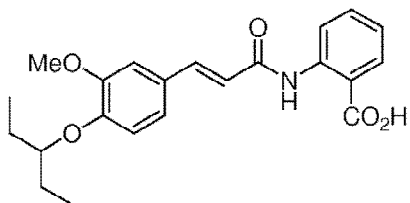
30

044 $C_{28}H_{23}NO_5$ 453.49

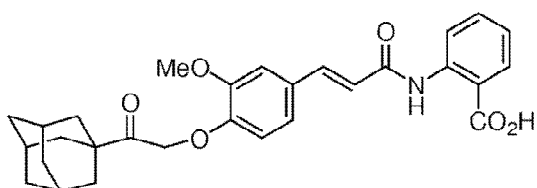
35

045 $C_{22}H_{25}NO_5$ 383.44

40

047 $C_{29}H_{31}NO_6$ 489.56

45



50

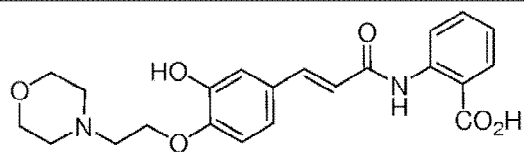
55

60

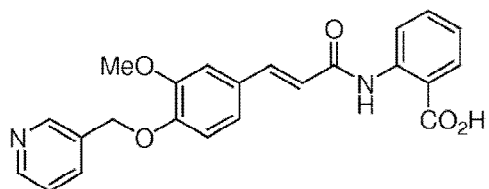
65

(continúa)

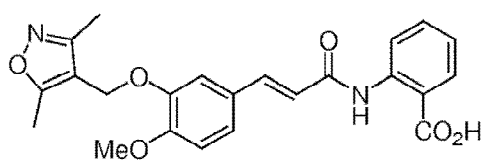
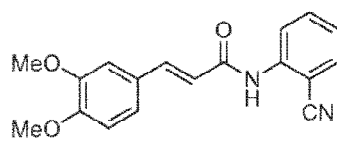
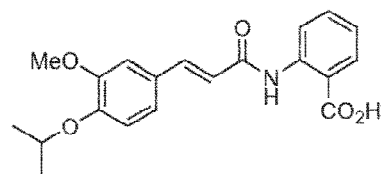
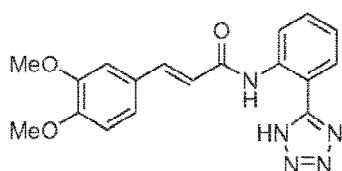
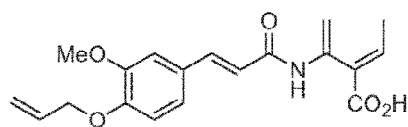
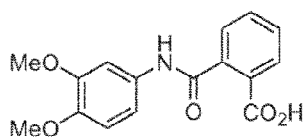
048

 $C_{23}H_{26}N_2O_6$ 426.46

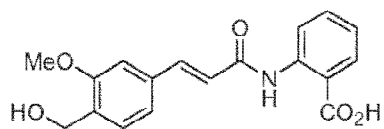
049

 $C_{23}H_{20}N_2O_5$ 404.42

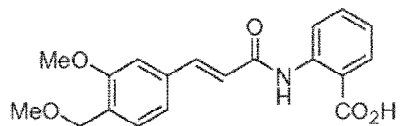
050

 $C_{23}H_{22}N_2O_6$ 422.43**Compuestos propuestos****[0231]**

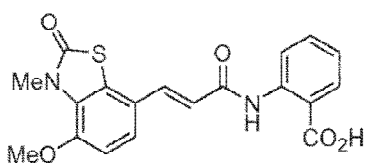
5



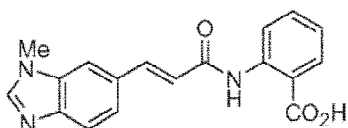
10



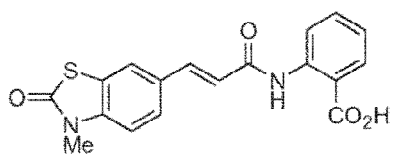
15



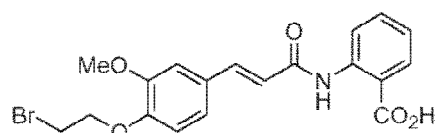
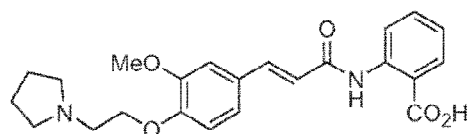
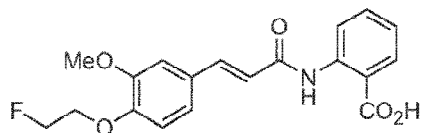
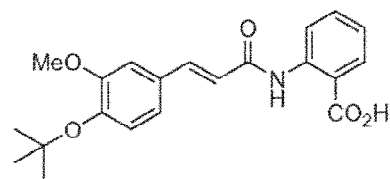
20



25



30



35

40

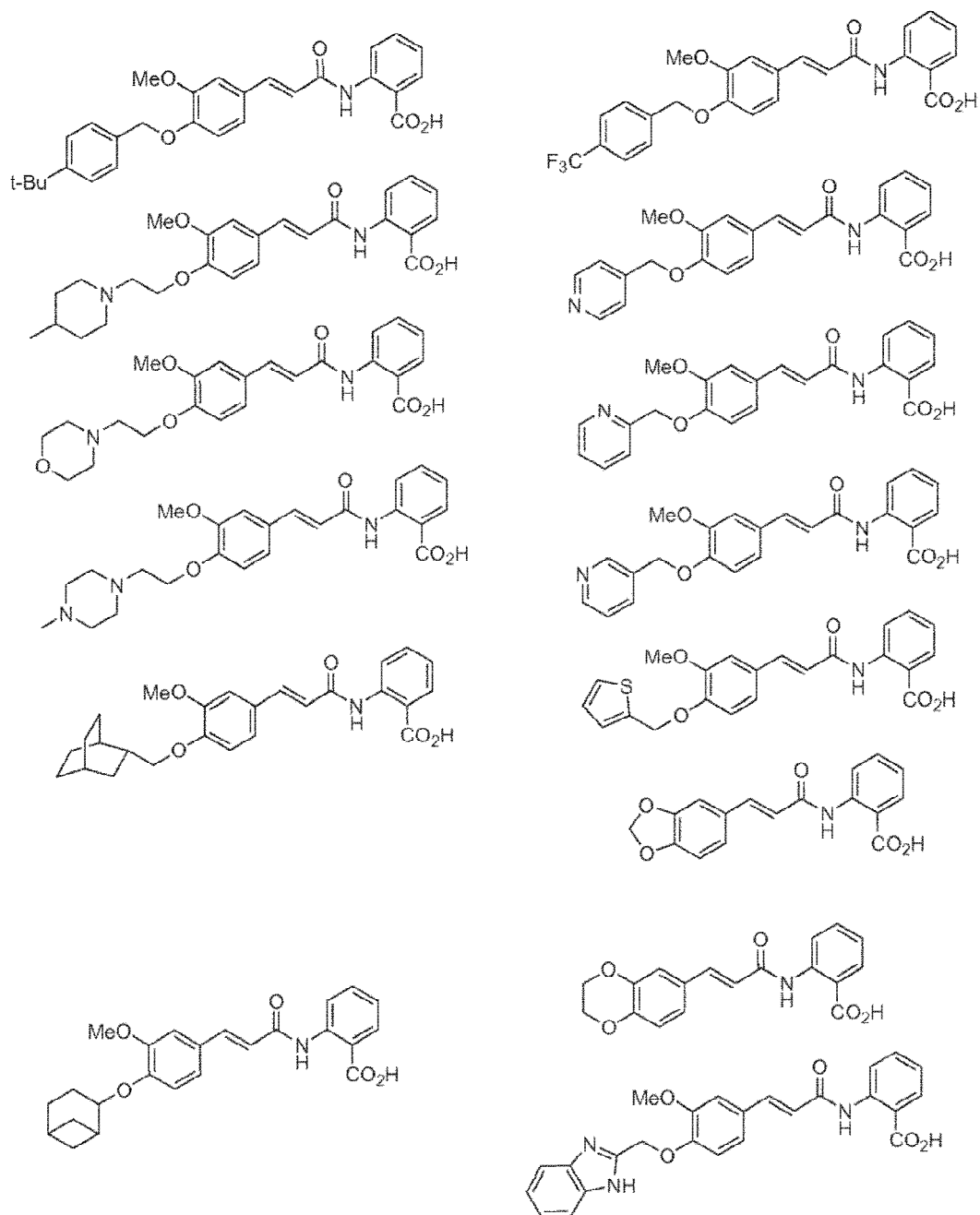
45

50

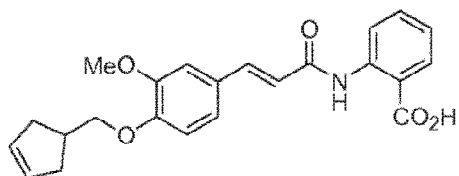
55

60

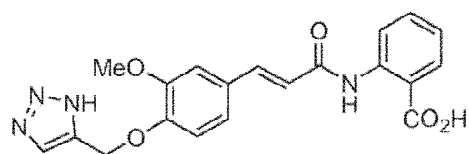
65



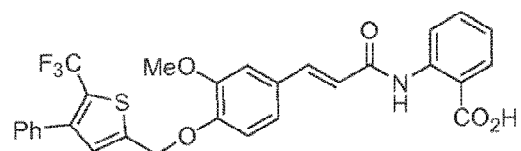
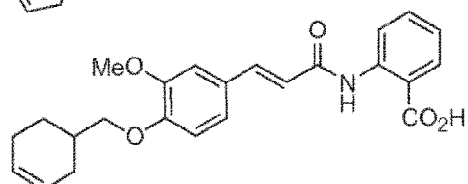
5



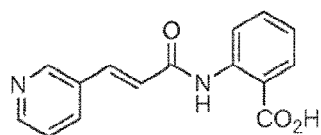
10



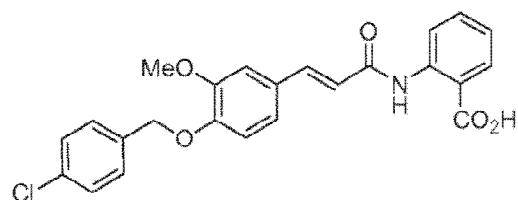
15



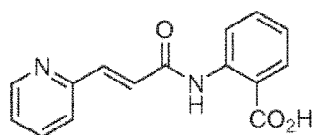
20



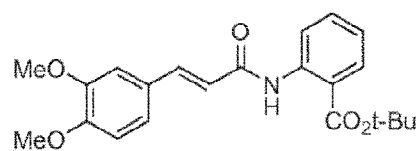
25



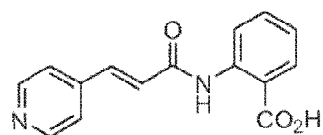
30



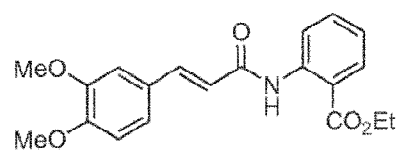
35



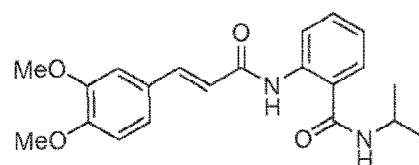
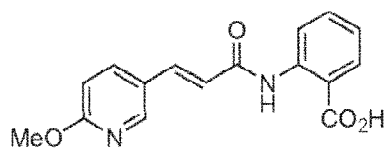
40



45



50

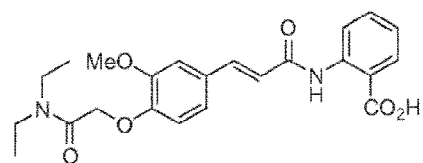
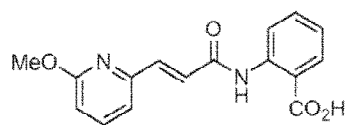


55

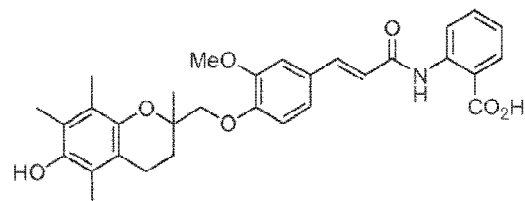
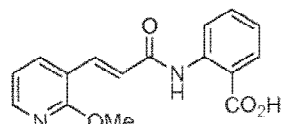
60

65

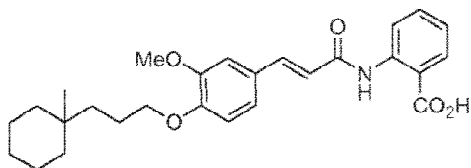
5



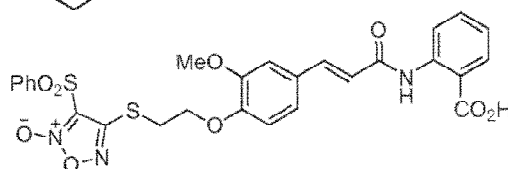
10



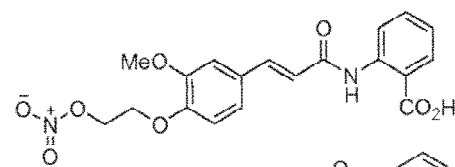
15



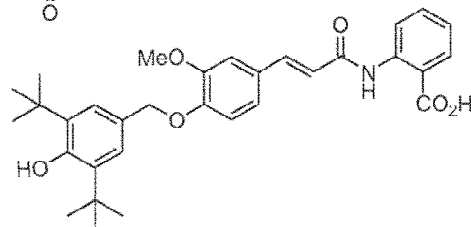
20



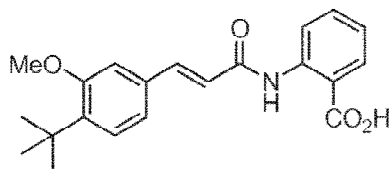
25



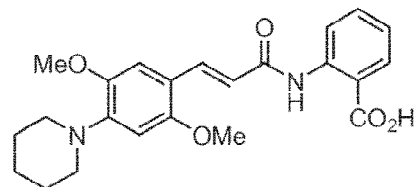
30



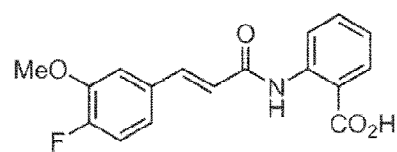
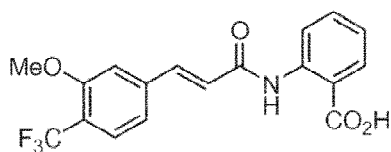
35



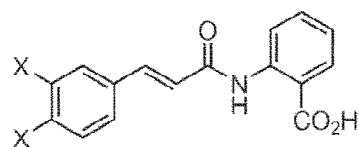
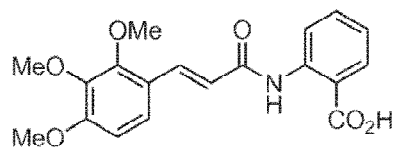
40



45

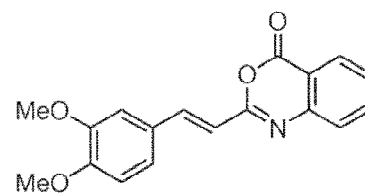
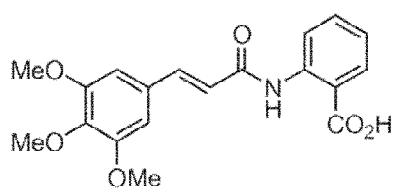


50



X = F, Cl, Br

55



60

65

Ejemplo 2**Estudios de cultivo celular - transformación de la estimulación del factor de crecimiento β**

5 **[0232]** Los efectos antifibróticos del 3-metoxi-4-propargiloxibenzaldehído (FT011) en una línea celular renal se ensayaron midiendo la incorporación de prolina después de transformar la estimulación del factor de crecimiento β .

10 **[0233]** Se utilizó una línea celular mesangial clonada y bien caracterizada (1097) aislada de ratas Sprague-Dawley [30] entre los pasos 30 y 40. Las células se cultivaron en medio de Eagle modificado de Dulbecco (DME) (Invitrogen, Grand Island, NY) con suero bovino fetal inactivado por calor (FBS), penicilina 100 u/ml y estreptomicina 100ug/ml en una atmósfera humidificada al 5% de CO₂ a 37 °C.

15 **[0234]** Para comparar los efectos de tranilast y FT011 en la producción de colágeno *in vitro*, se utilizó la incorporación de prolina tritiada [40]. Las células mesangiales se sembraron a baja densidad en placas de cultivo de 24 pocillos en DME/FBS al 5% y se dejaron adherir durante la noche. Las células subconfluentes pasaron hambre durante la noche en DME/0,5% de FBS y 150 mM de ácido L-ascórbico (Sigma-Aldrich). Luego se añadió Tranilast o FT011 a los pocillos, seguido 4 horas después por L-[2,3,4,5-³H]-prolina, 0,5 μ Ci/pocillo (Amersham) y TGF- β 1, 5 ng/ml (R & D Systems). Las células mesangiales se recogieron 48 horas después de la estimulación, se lavaron tres veces con PBS helado y se incubaron con ácido tricloroacético (TCA) al 10% durante 30 minutos en hielo, seguido de un lavado en TCA al 10% enfriado con hielo. Las células se solubilizaron a continuación en 750 ml de 1M NaOH. El recuento de centelleo se realizó en alícuotas de 500 mL de células solubilizadas neutralizadas con 500 mL de 1 M HCl en 10 mL de centelleador Instagel Plus (Perkin-Elmer, Boston, MA).

25 **[0235]** Los datos mostrados en las Figuras 1 y 2 sugieren que en las células mesangiales renales, tanto tranilast como FT011 reducen significativamente la incorporación de prolina de 30 a 100 μ M. El grado de incorporación de prolina *in vitro* se relaciona con el grado de fibrosis *in vivo*.

Ejemplo 3

30 **[0236]** La síntesis de la matriz puede ser estimulada por el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF). En consecuencia, las células mesangiales incubadas con PDGF demostrarán la incorporación de prolina, que es un indicador de la síntesis de la matriz y por lo tanto un modelo para la fibrosis.

35 **[0237]** Para evaluar el efecto de FT011 sobre la síntesis de matriz estimulada con PDGF, las células mesangiales (preparadas como se describe en el Ejemplo 2) se incubaron con FT011 o tranilast en presencia de PDGF. Los resultados de este análisis se proporcionaron en la Figura 3. Como se muestra en la Figura 3, FT011 inhibe la síntesis de matriz estimulada por PDGF (mostrada por la incorporación reducida de prolina) a concentraciones de 30 y 100 μ M. A concentraciones de 30 μ M, FT011 es más potente para reducir la incorporación de prolina que el tranilast.

Ejemplo 4

45 **[0238]** La síntesis de la matriz puede ser estimulada tanto por la angiotensina II como por el factor de crecimiento transformante beta (TGF- β). Por consiguiente, los fibroblastos cardíacos neonatales incubados con angiotensina II o TGF- β demostrarán la incorporación de prolina, que es un indicador de la síntesis de la matriz y, por lo tanto, un modelo para la fibrosis.

50 **[0239]** Se aislaron los fibroblastos cardíacos de rata SD neonatales (NCF) a partir de cachorros de un día con digestión enzimática. Los NCF se purificaron mediante gradiente de percoll y se sembraron con DMEM en la presencia de 1% de antibiótico/antimicótico (AB/AM) y 10% de suero bovino mortal (FBS). Los NCF luego se subcultivaron cuando tienen una confluencia de alrededor del 80%. El segundo pase de NCF se utilizó para los ensayos.

55 **[0240]** Se sembraron NCF a 25.000 células/pocillo en placas de 12 pocillos y se incubaron a 37°C y CO₂ al 5% durante la noche en DMEM con 1% de AB/AM y 10% de FBS. Las células se lavaron luego con DMEM y luego se reemplazó la medicación con DMEM/F12 con AB/AM al 1%, albúmina de suero bovino al 0,5% (BSA) y vitamina C, antes de incubar a 37°C y CO₂ al 5% durante 24 horas.

60 **[0241]** Se investigó el efecto de FT011 sobre la fibrosis estimulada por TGF- β o angiotensina II en fibroblastos cardíacos de rata SD neonatal. Como se muestra en la Figura 4, FT011 inhibió la fibrosis estimulada por TGF- β (indicada por la incorporación de prolina) en fibroblastos cardíacos neonatales de rata. Como se muestra en la Figura 3, FT011 inhibió la fibrosis estimulada por angiotensina II (indicada por la incorporación de prolina) en fibroblastos cardíacos neonatales.

Ejemplo 5

Compuestos FT en células mesangiales renales y fibroblastos cardíacos neonatales.**Metodología****5 Incorporación de prolina:**

[0242] Se cultiva una línea celular mesangial de rata clonada bien caracterizada [30] (obsequio de D Nikolic-Patterson) en DMEM con FBS, 100 U/mL de penicilina y 100ug/mL de estreptomicina en una atmósfera humidificada al 5% de CO₂ a 37 °C. Las células se cultivan en placas de cultivo de 24 pocillos en DMEM/10% de FBS a baja densidad y se dejan adherir durante la noche. Las células se usan entre pasajes 20 y 40. Las células subconfluentes pasan hambre durante la noche en DMEM/0,1% de FBS que contiene 150 µM de ácido L-ascórbico, antes de 4 horas de pretratamiento con o sin tranilast o los compuestos de FT, seguido de la adición de 5ng/mL de rhTGF-β₁ (R&D Systems) y 1uCi/mL de L-(2,3,4,5-³H)-prolina. Los pocillos de control tienen los compuestos pero no se añadió TGF-β₁. Las células se incuban durante 44 horas más, durante cuyo tiempo se controla visualmente su aspecto. Después, las células se lavan tres veces en PBS enfriado en hielo, dos veces en TCA al 10% enfriado en hielo y se solubilizan en 750 µL de 1M NaOH durante 45 minutos a 37 °C o durante la noche a 4 °C. Se neutraliza una alícuota de 500µL con 500 µL de 1 M HCl y se añaden 10 mL de líquido de centelleo (Instagel Plus - Perkin-Elmer). Los recuentos se realizan en un contador beta.

[0243] Para normalizar los recuentos de incorporación de prolina para tener en cuenta los efectos proliferativos de TGF-β₁, se realiza un ensayo de proteína BioRad en una alícuota de 100-150 µL de las células solubilizadas restantes. La muestra se neutraliza con una cantidad igual de 1 M HCl antes del ensayo. Los estándares de BSA utilizados para construir la curva estándar tienen la misma cantidad de 1M NaOH y 1 M HCl agregados que están presentes en las muestras para el ensayo.

[0244] La incorporación de prolina se expresa como cpm/ug proteína. Con el fin de comparar los resultados entre ensayos, la incorporación se expresa como la reducción porcentual de la incorporación de prolina estimulada por TGF, donde TGF solo proporciona una reducción del 0% y el control cero proporciona una reducción del 100%.

30 Ensayo MTT:

[0245] Las células mesangiales se plaquean a 15.000 células por pocillo en placas de cultivo de 96 pocillos en DMEM/FBS al 10% y se dejan adherir durante la noche. Las células subconfluentes se privaron de la noche a la mañana en DMEM/0,1% de FBS, antes de 4 horas de pretratamiento con o sin tranilast o los compuestos de FT. Después de la adición de 5 ng/mL de rhTGF-β₁, las células se incuban en una atmósfera humidificada al 5% de CO₂ a 37 °C durante 44 horas. Los pocillos de control tienen los compuestos pero no se añadió TGF-β₁. El medio de cultivo se elimina de cada pocillo y se añaden 100µL de MTT (0,5 mg/ml) en medio muerto a cada pocillo. Las placas se incuban durante 4 horas más a 37 °C. El medio de cultivo se retira y se reemplaza con 100 µL de isopropanol y se incuba a 37 °C durante 20 a 30 minutos, hasta que los cristales azules de formazan se hayan disuelto. La absorbancia se mide a una longitud de onda de 570 nm con una resta de fondo de 690 nm.

[0246] Los compuestos en negrita tienen un efecto mínimo sobre la apariencia y viabilidad de las células.

[0247] El resultado de MTT suprimido indica una viabilidad celular reducida

Análogo	Formula Peso Mol.	% reducción de estimulación TGF- β _prolina inc.	Ensayo de células mesangiales TGF-β Síntesis de colágeno	Efecto en la aparición de células mesangiales	Ensayo de MTT en células mesangiales TGF-β
1	Tranilast C ₁₈ H ₁₇ NO ₅ 327,33	<20-50% @30μM 50-70% @ 100μM	=T	Bien, cierto estrés @ 100μM	
11	C ₂₀ H ₁₇ NO ₅ 351,35	15%@3μM 20-50% @10μM 50-75% @30μM 60-100% @ 100μM	>T	Bien, cierto estrés @ 100μM	
16	C ₁₈ H ₁₆ BrNO ₅ 406,23	<20%@3μM<50% @ 10μM	>>FT11	Bien, levantamiento @ 10μM	Suprimido @ 30μM
17	C ₂₀ H ₁₇ NO ₅ 353,35	<20-50% @ 10μM <55% @ 30μM	>=FT11	Bien	Bien
18	C ₂₂ H ₂₁ NO ₅ 379,41	<55%@3μM<70% @ 10μM	>>FT11	Bien, levantamiento @ 30μM	Bien
19	C ₂₂ H ₂₁ NO ₅ 379,41	<80%@ 10μM 100%@ 30μM	>FT11	Cierta muerte con aumento de concentración	Bien
23	C ₂₁ H ₁₉ NO ₅ 365,38	< 12%@3μM,30 - 60% @10μM 70- 80% @30μM <80% @ 100μM	>=FT11	Bien, cierto estrés @ 100μM	Bien

(continúa)

Análogo	Formula Peso Mol.	% reducción de estimulación TGF-β _prolina inc.	Ensayo de células mesangiales TGF-β Síntesis de colágeno	Efecto en la aparición de células mesangiales	Ensayo de MTT en células mesangiales TGF-β
26	C ₂₂ H ₂₃ NO ₅ 381,42	< 13%@1μM 30%@3μM 85% @ 10μM, 93% @ 30μM	>FT11	Bien, dispersas @ 30μM levantamiento @ 100μM	Bien
27	C ₂₃ H ₂₅ NO ₅ 395,45	< 18%@1μM 40%@3μM 75- 90% @ 10μM	>FT11	Disperso @ 10 μM enfermas @ 30μM levantamiento @ 100μM	Suprimido @ 30μM
29	C ₂₂ H ₂₃ NO ₅ 381,42	< 8%@1μM 40%@3μM < 90% @ 10μM	>FT11	Dispersas @ 10 & 30 μM Estresadas @ 30 y 100μM	Suprimido @ 30μM
33	C ₂₃ H ₂₃ NO ₅ 393,437	< 15%@1μM 40%@3μM 60%@10μM 80%@30μM	>FT11	Aspecto negativo @ 30μM	Gravemente suprimido @ 10μM
34	C ₂₃ H ₂₃ NO ₅ 393,437	<80%@ 10μM 94%@30μM	>FT11	Aspecto negativo @ 30μM	Suprimido @ 30μM
35	C ₂₂ H ₂₁ NO ₅ 379,41	< 25%@3μM 50%@ 10μM 60-100% @30μM	=>FT11	Aspecto negativo @ 30μM	Suprimido @ 10μM
36	C ₂₂ H ₂₁ NO ₅ 379,41	<50%@ 10μM 80%@30μM	=>FT11	Cristales o células muertas @30μM	Gravemente suprimido @ 30μM
39	C ₂₃ H ₂₃ NO ₅ 393,43	<70%@ 10μM 100%@ 30μM	>FT11	Aspecto negativo @ 30μM	Bien
40	C ₂₃ H ₂₃ NO ₅ 393,43	<70%@ 10μM 100%@ 30μM	>FT11	Bien, muerte @ 100μM	Bien

Células mesangiales

[0248] Derivados para el análisis de la actividad estructural (26/02/07): (NT = no ensayado)
N.B resultado de MTT suprimido indica una viabilidad celular reducida

Análogo	Formula Peso Mol.	% reducción de estimulación TGF-β _prolina inc.	Ensayo de células mesangiales TGF-β Síntesis de colágeno	Efecto en la aparición de células mesangiales	Ensayo de MTT en células mesangiales TGF-β
2	C ₁₆ H ₁₃ NO ₃ 267,28		<<T	Bien	NT
3	C ₁₇ H ₁₅ NO ₄ 297,31		<<T	Bien	NT
4	C ₁₇ H ₁₅ NO ₄ 297,31		<<T	Bien	NT
5	C ₁₆ H ₁₃ NO ₅ 299,28		Pueden ser tóxicas	Células parecen malas y dispersas	NT
6	C ₁₇ H ₁₅ NO ₅ 313,30	20%@10μM 45%@50μM	<=T	Bien	NT
7	C ₁₇ H ₁₅ NO ₅ 313,30	<50%@ 10μM 80%@50μM	>or =T	células estresadas	NT
8	C ₂₂ H ₁₉ NO ₅ 377,39		Tóxicas	Muy vacuoladas	NT

(continúa)

Análogo	Formula Peso Mol.	% reducción de estimulación TGF-β _prolina inc.	Ensayo de células mesangiales TGF-β Síntesis de colágeno	Efecto en la aparición de células mesangiales	Ensayo de MTT en células mesangi ales TGF-β
9	C ₂₀ H ₂₁ NO ₇ 387,38		<<T		NT
10	C ₁₈ H ₁₉ NO ₅ 329,35		<<T		NT
12	C ₁₈ H ₁₈ N ₂ O ₄ 326,35	<13%@ 10μM 20%@ 30μM 36%@ 100μM	<FT11	Bien, células dispersas @ 100μM	NT
13	C ₁₇ H ₁₇ NO ₃ 283,32	<20% @ 30μM < 55%@100μM	<FT11	Bien, células dispersas @ 100μM	NT
14	C ₁₈ H ₁₇ NO ₅ 327,33	<30% @ 100μM	<FT11	Bien	NT
15	C ₂₁ H ₂₀ N ₂ O ₄ 364,39	<24%@ 10μM 36%@30μM 75%@ 100μM	<FT11	Bien, células dispersas @ 30 & 100μM	NT
20	C ₂₈ H ₂₅ N ₅ O ₆ 527,53	30%@ 10μM 50%@30μM 90%@ 100μM	=FT11	Bien, muertas @ 100μM	Bien
21	C ₂₈ H ₂₅ N ₅ O ₆ 527,53	<20%@ 10μM <65% @ 30μM	=FT11	Bien, necróticas @ 100μM	Suprimid o @ 30μM
22	C ₂₁ H ₁₉ NO ₅ 365,38	<37%@ 3μM 56%@10μM <70% @ 30μM	=FT11	Bien, muertas @ 100μM	Bien
24	C ₃₉ H ₄₂ N ₆ O ₈ 722,79	<44%@10μM 68%@ 30μM	=FT11	Bien, muertas @ 100μM	NT
25	C ₃₈ H ₄₂ N ₆ O ₇ S 726,84	<70% @ 10μM	=FT11	"disueltas" @ 30μM	NT
28	C ₂₄ H ₂₇ NO ₅ 409,47	<40% @ 10μM 173% @ 30μM	<FT11	Estresadas @ 30 μM, Muertas @ 100μM	Mortal@ 10μM
30	C ₄₀ H ₄₅ N ₇ O ₇ 735,83	< 28%@10μM 50- 70%@30μM	Tóxicas	Muertas @ 30μM	NT
31	C ₃₉ H ₄₅ N ₇ O ₆ S 739,88	<50%@ 10μM	Tóxicas	Muertas @ 30μM	NT
32	C ₂₉ H ₂₈ N ₆ O ₅ 540,57	<26%@ 10 μM 62%@30μM	Tóxicas	Muertas	NT
37	C ₂₁ H ₁₉ NO ₅ 365,38	<50%@ 10μM 70%@30μM	=FT11	Algunas muertas @ 100μM	Bien
38	C ₂₁ H ₁₉ NO ₅ 365,38	<40%@ 10μM 65%@30μM	=FT11	Algunas muertas @ 100μM	Bien
41	C ₂₅ H ₂₇ NO ₅ 421,49		Tóxicas	Células dañadas @ todas las concentraciones	NT
42	C ₂₅ H ₂₇ NO ₅ 421,49		Tóxicas	Células dañadas @ todas las concentraciones	NT
43	C ₂₄ H ₂₁ NO ₅ 403,43	48%@10μM 70%@30μM		Enfermas @ 30 y 100μM	NT

(continúa)

Análogo	Formula Peso Mol.	% reducción de estimulación TGF- β _prolina inc.	Ensayo de células mesangiales TGF- β Síntesis de colágeno	Efecto en la aparición de células mesangiales	Ensayo de MTT en células mesangi ales TGF- β
44	C ₂₈ H ₂₃ NO ₅ 453,49		Tóxicas	Células dañadas @ todas las concentraciones	NT
45	C ₂₂ H ₂₅ NO ₅ 383,44	80%@ 10 μ M 142%@ 30 μ M	>FT11	Células dañadas @ 100 μ M	NT
46	C ₁₆ H ₁₄ NO ₄ 298,29		<<FT11	Bien	NT

Ejemplo 6**Métodos****Miocardiocitos de rata neonatal y cultivos de fibroblastos**

[0249] Se aislaron miocitos cardiacos de rata SD neonatales (NCM) y fibroblastos (NCF) de crías de un día de edad con digestión enzimática como se describió en detalle previamente [20,21]. Los NCF se sembraron y se mantuvieron en medio de Eagle de Dulbecco (DMEM) modificado con alto contenido de glucosa (25 mmol/L) (Invitrogen Mount Waverley, Vic, Australia) en presencia de antibiótico/antimicótico al 1% (AB/AM) y suero fetal bovino al 10% (FBS) (JRH Biosciences, Kansas, EE.UU.). NCFs se utilizaron en el paso 2 [31]. Los NCM purificados se sembraron (1.000 células/mm²) en placas de 6 pocillos y luego se mantuvieron en DMEM libre de suero (Invitrogen, NY, EE.UU.) Complementado con insulina y transferrina como se describió previamente (4). Se incluyó bromodesoxiuridina durante los primeros 3 días. 50 mmol/L KCl se añadió al medio para evitar la característica de contracción espontánea de la NCMs [32].

Medición de la hipertrofia de los cardiomiocitos de rata neonatal

[0250] Estudios de hipertrofia NCM se realizaron como se describió anteriormente [22]. Cuatro horas después del tratamiento con los compuestos (concentraciones diferentes de 1 a 30 μ M), se usó ANG II (10⁻⁷ mol/l) para estimular la hipertrofia. Después de 60 horas de estimulación, las células se recogieron y la hipertrofia se definió como un aumento significativo en el contenido de proteína (ensayo de Bradford) en ausencia de cualquier cambio significativo en el contenido de ADN (ensayo de Burton) [33].

Medición de la síntesis y la proliferación de colágeno y la viabilidad celular en fibroblastos cardíacos de rata neonatal

[0251] Ensayos de síntesis de colágeno de NCF se realizaron como se describió anteriormente [31]. Brevemente, NCF se platearon a una densidad de 50.000 células/pocillo en una placa de 12 pocillos y se incubaron durante la noche. NCF fueron entonces privados de suero durante 24 horas en DMEM de alta glucosa. Las células se preincubaron luego durante 30 minutos en presencia o ausencia de compuestos (1 a 30 mM) en DMEM/F12 recién preparado antes de la estimulación con 2x10⁻¹⁰ mol/L de TGF- β ₁ o 10⁻⁷ mol/L de ANG II.

[0252] Para la síntesis de colágeno, se añadió 1 μ Ci de [³H]-prolina a cada pocillo y se incubó durante 48 horas más antes de la recolección. Las células se recogieron mediante precipitación con TCA al 10% en hielo durante 30 minutos, antes de la solubilización con 0,75 mL de 1M mol/l de NaOH durante la noche a 4°C. Las muestras se neutralizaron luego con 1 mol/L de HCl y el nivel de 3H se contaron con 10 ml de fluido de centelleo en un contador beta para determinar la incorporación de [³H]-prolina.

[0253] Para estudios de proliferación, los NCF se trataron con 1 μ Ci de [³H]-timidina añadida a cada pocillo 2 horas antes de la cosecha. Las células se recogieron mediante precipitación de TCA como se describe para la síntesis de colágeno antes de determinar la incorporación de [³H]-timidina.

RESULTADOS**[0254]**

Fibroblastos cardiacos neonatales

Análogo	Formula Peso Mol.	Síntesis de colágeno de NCF TGF- β
1	Tranilast C ₁₈ H ₁₇ NO ₅ 327,33	NT
11	C ₂₀ H ₁₇ NO ₅ 351,35	32% @ 30 μ M 87% @ 100 μ M
17	C ₂₀ H ₁₇ NO ₅ 353,35	<70% at 30 μ M
26	C ₂₂ H ₂₃ NO ₅ 381,42	28% at 10 μ M
29	C ₂₂ H ₂₃ NO ₅ 381,42	10% @ 10 μ M 25% @ 30 μ M

Ejemplo 7**Tratamiento FT011 post infarto miocárdico o nefropatía diabética****FT011 es antiinflamatorio y antifibrótico****Métodos****Animales**

[0255] Los estudios en animales se llevaron a cabo con la aprobación del Comité de Bienestar y Ética Animal del Hospital de San Vicente y la Fundación Nacional de Salud e Investigación Médica de Australia. Todas las ratas recibieron alimento normal para ratas (Certified Rodent Diet 5002, LabDiet, EE.UU.) y agua potable ad libitum. Todos los animales se alojaron en un entorno estable mantenido a 22 ± 1 °C con un ciclo de luz/oscuridad de 12 horas que comenzó a las 6 de la mañana.

Estudio piloto (evaluación de toxicidad)

[0256] Un total de veinte ratas macho Sprague-Dawley (SD) con un peso de 200-250 g se aleatorizaron para FT011 (Fibrotech Therapeutics Pty Ltd, Melbourne, Australia) o Tranilast (Pharm Chemical, Shanghai Lansheng Corporation, China) a la dosis de 50 mg, 100 mg, 200 mg y 400 mg/kg/día por sonda dos veces al día (n = 2-3 por grupo). Un grupo de control de animales se introdujo por sonda con vehículo (carboximetilcelulosa al 1%). El estudio se realizó durante 2 semanas. Los animales se sangraron diariamente a la una, cuatro y ocho horas después de la administración oral para medir la concentración en plasma. También se recolectó suero para evaluar la función renal y hepática al final del estudio (creatina y urato en plasma, ALT y bilirrubina). Las ratas se alojaron individualmente en jaulas metabólicas al final del estudio, se habituaron durante 2 a 3 horas y la orina se recogió durante 24 horas. Los animales continuaron teniendo libre acceso al agua del grifo y al alimento estándar de laboratorio durante este período. Las pruebas bioquímicas realizadas en el departamento de patología, hospital de San Vicente. Se recogieron los órganos principales, incluyendo pulmón, corazón, hígado, bazo y riñón, se fijaron con formalina tamponada neutra al 10% y luego con parafina embebida para el posterior examen con microscopio óptico.

Ratas de infarto de miocardio

[0257] Se aleatorizaron cuarenta ratas SD macho que pesaban 200-250 g a dos grupos de 20 animales que se sometieron a cirugía cada uno. La anestesia se logró con 3% de isoflurano/97% de oxígeno en un volumen tidal de 1 ml/100 g de peso corporal, a una velocidad de 72 respiraciones/minuto. Veinte ratas se sometieron a ligadura de la arteria coronaria descendente anterior izquierda (LAD) para inducir el infarto de miocardio (IM) anterior. Brevemente, se realizó cirugía en condiciones asépticas sobre una mesa calentada (37 °C) para mantener el calor corporal durante el transcurso del procedimiento. El baúl se limpió con clorhexidina en etanol al 70% para desinfectar el área. Se realizó una incisión en la piel a la izquierda del esternón y las capas musculares subyacentes se rompen diseccionando. Se realizó una toracotomía a través del cuarto al quinto espacio intercostal y las costillas se mantuvieron abiertas usando retractores para permitir el acceso al corazón. El saco pericárdico que rodea el corazón se abrió y una sutura de prolene 6-0 se utilizó para ligar el LAD de inmediato. El blanqueamiento visible y la hipocinesia de la pared anterior del ventrículo izquierdo y la hinchazón de la aurícula izquierda son indicativos de una ligadura exitosa. Los grupos de control (simulación + vehículo, simulación + FT011) se sometieron a una operación simulada que consiste en el mismo procedimiento, excepto que la sutura pasó a través del miocardio debajo de la DAI sin ligadura [34].

[0258] Se realizó una ecocardiografía en todos los animales 2 días después de la cirugía y se asignó al azar a los grupos simulados e IM. Los animales se realeatorizaron el día 7 después de la cirugía (10 animales cada uno) para recibir: vehículo o FT011 (100 mg/kg por sonda). Todas las semanas, se determinó la presión arterial sistólica (PAS) en ratas conscientes precalentadas a través de pletismografía de manguito de cola utilizando un controlador de

presión arterial no invasiva (NIBP) y Powerlab (AD instruments, NSW, Australia). La función cardíaca se evaluó mediante ecocardiografía y cateterización cardíaca antes de sacrificio el día 35 después de la cirugía para todos los animales [34].

5 Ratas diabéticas (mRen-2)27

[0259] Se asignaron ratas hembras, heterocigotas (mRen-2)27 de cuarenta y seis semanas de edad (St. Vincent's Hospital Animal House, Melbourne, Australia) para recibir 55 mg/kg de STZ (Sigma, St. Louis, EE.UU.) diluido en 0,1 M de tampón de citrato, pH 4,5 o tampón de citrato solo (no diabético) mediante inyección en la vena de la cola después de un ayuno nocturno. Los grupos de control y diabéticos fueron luego aleatorizados en 2 grupos (n = 10), recibiendo tratamiento con: el FT 011 (100 mg/kg por sonda, Fibrotech Therapeutics Pty Ltd, Melbourne, Australia), o ningún tratamiento durante 16 semanas. El tratamiento comenzó dentro de las 24 horas posteriores a la inyección de STZ o tampón de citrato. Cada semana, se pesaron ratas y se midieron sus niveles de glucosa en sangre (Accu-check Advantage II Blood Glucose Monitor, Roche Diagnostics, EE.UU.) y solo se consideraron animales diabéticos tratados con STZ con glucosa sanguínea >15 mmol/L. Cada 4 semanas, se determinó la presión arterial sistólica (PAS) en ratas conscientes precalentadas mediante pletismografía de manguito de cola utilizando un controlador de presión arterial no invasiva (NIBP) y Powerlab (AD instruments, NSW, Australia). La hemoglobina A1c (HbA1c) se midió por HPLC al final del estudio. Las ratas diabéticas recibieron una inyección diaria de insulina (2-4 unidades por vía intraperitoneal; Humulin NPH, Eli Lilly and Co., Indianápolis, IN) para reducir la mortalidad y promover el aumento de peso [37, 39].

Función del corazón

Ecocardiografía

[0260] La ecocardiografía, que incluía el examen Doppler, se realizó utilizando un ecocardiógrafo Vivid 7 Dimension (GE Vingmed, Horten, Noruega) con una sonda de red en fase de 10 MHz. Los datos electrocardiográficos se adquirieron simultáneamente. La diástole final se definió como el pico de la onda R, y la sístole final se definió como el final de la onda T.

[0261] Los animales se anestesiaron con inyección i.p. de 60 mg/kg de pentobarbitona sódica. Los animales se sometieron a una interrogación ecocardiográfica en la posición de decúbito prono izquierdo. La ecocardiografía en modo M se realizó utilizando una vista paraesternal de eje corto a nivel de los músculos papilares. El ventrículo izquierdo posterior (LVPW) y el grosor de la pared anterior (LVAW) se obtuvieron durante la diástole (d) y la sístole (s), como el diámetro interno del ventrículo izquierdo al final de la diástole (LVIDd) y la sístole final (LVID). Desde la vista del eje corto paraesternal, se midieron las áreas del fondo de la sangre de la sección transversal diastólica final y sistólica final. El cambio de área fraccional (FAC) se calculó de acuerdo con las fórmulas:

$$FAC = [(extremo-área diastólica-extremo-área sistólica)/extremo-área diastólica]*100.$$

[0262] La vista apical de 4 cámaras se usó para evaluar la velocidad de flujo diastólico máximo transmitral temprano y tardío (ondas E y A), usando una onda pulsada Doppler con un volumen de muestra de 2 mm colocado en las puntas de las valvas de la válvula mitral. Todos los espectros Doppler se registraron durante 10 ciclos cardíacos a una velocidad de barrido de 200 mm/s. Todos los parámetros se evaluaron utilizando un promedio de tres latidos, y los cálculos se realizaron de acuerdo con las directrices de la Sociedad Americana de ecocardiografía [41]. Todos los datos fueron adquiridos y analizados por un único observador ciego utilizando el procesamiento fuera de línea EchoPAC (GE Vingmed).

Cateterización cardíaca

[0263] Tras la ecocardiografía, los animales se colocaron en una almohadilla de calentamiento (37°C), se entubaron usando un catéter de calibre 14 y se ventilaron usando presión positiva con un volumen tidal de 10% de peso corporal a 70 respiraciones por minuto usando aire ambiente. Los animales se aseguraron en una posición reclinada y la vena yugular derecha se canuló con 0,9% de NaCl infundido a 100 µL por hora. La presión se calibró después de calentar el catéter (Model SPR-838 Millar instruments, Houston, TX) en NaCl al 0,9% a 37 °C durante 30 minutos. La carótida interna derecha se identificó y se ligó cranealmente. Se insertó un micromanómetro de catéter de conductancia combinado miniaturizado 2F en la arteria carótida para obtener la presión sanguínea aórtica, luego se avanzó al ventrículo izquierdo hasta que se obtuvieron lazos de volumen de presión estable (PV). Luego se abrió el abdomen y se identificaron la vena cava inferior y la vena porta. Se colocaron bandas elásticas alrededor de estos vasos para permitir una reducción rápida de la precarga cardíaca. Todos los bucles se obtuvieron con el ventilador apagado durante 5-10 segundos y el animal apeico.

[0264] Mediante el uso de los datos de conductancia de presión, se calcularon los parámetros funcionales (software de análisis Millar PVAN 3.4). Estos incluyeron la pendiente de la relación de volumen de presión diastólica final (EDPVR) y la pendiente de la relación de trabajo de carrera precapatoria reclutable (PRSW), definida como la relación entre el trabajo de carrera y el volumen diastólico final, donde el trabajo de carrera es el área de presión-volumen

para cada latido.

Función renal

- 5 **[0265]** Las ratas se alojaron individualmente en jaulas metabólicas a las 4, 8 12 y 16 semanas, se habituaron durante 2 a 3 horas, y la orina se recogió durante 24 horas. Los animales continuaron teniendo libre acceso al agua del grifo y al alimento estándar de laboratorio durante este período. Después de 24 horas en las jaulas metabólicas, se recogió una alícuota de orina (5 mL) de la muestra de orina de 24 horas y se almacenó a -70 °C para el posterior análisis de albúmina por radioinmunoensayo, como se realizó anteriormente [36]. Antes del sacrificio, la tasa de filtración glomerular (TFG) se determinó inyectando una única inyección de 99Tc-DTPA en la vena de la cola y muestreando la sangre después de 43 minutos, como se describió anteriormente [37].

Preparación de tejidos

- 15 **[0266]** Las ratas se anestesiaron (Nembutal 60 mg/kg peso corporal i.p. Boehringer-Ingelheim, Australia). Los pulmones, el ventrículo izquierdo (VI), el ventrículo derecho (VD) y las aurículas se separaron, se secaron y se pesaron, el VI se seccionó inmediatamente y el tejido se congeló en fresco, se almacenó congelado en OCT o se fijó en formalina tamponada neutra. Se extirparon los riñones, se decapsularon, se cortaron transversalmente, se retiró la mitad del riñón congelado para el ensayo de ARN tisular y se fijaron otros medios inmersos con formalina y se embebieron en parafina para su posterior evaluación con microscopio óptico.

Histopatología e inmunohistoquímica

- 25 **[0267]** Los cambios histopatológicos en riñón y corazón se evaluaron en un protocolo enmascarado. Las secciones se tiñeron con hematoxilina y eosina (H & E), tinción periódica de Schiff (PAS), rojo picrosirio y/o tricrómico modificado de Masson para demostrar la matriz de colágeno.

Tamaño del infarto

- 30 **[0268]** Los portaobjetos de corazón teñidos con rojo picrosirio se examinaron bajo microscopio óptico y se digitalizaron, luego se analizaron usando análisis de imágenes (AIS, Analytical Imaging Station versión 6,0, Ontario, Canadá). Los tamaños del infarto se evaluaron morfológicamente y se calcularon como la relación de circunferencias del endocardio y el epicardio con las circunferencias medias del VIV del endocardio y el epicardio, como se describió previamente.

Índice glomeruloesclerótico

- 35 **[0269]** En secciones de riñón de 4 µm teñidas con PAS, se examinaron 150 a 200 glomérulos de ratas en un protocolo enmascarado. La extensión de la esclerosis en cada glomérulo se graduó subjetivamente en una escala de 0 a 4, como se describió previamente [39] con grado 0, normal; Grado 1, área esclerótica hasta 25% (mínimo); Grado 2, área esclerótica 25-50% (moderada); Grado 3, área esclerótica 50-75% (moderada a grave) y Grado 4, área esclerótica 75-100% (grave). Luego, se calculó un índice glomeruloesclerótico (GSI) usando la Fórmula (4):

4

$$GSI = \sum F_i (i)$$

i=0

donde F_i es el % de glomérulos en la rata con un puntaje dado (i).

55 Cuantificación de la deposición de la matriz

- 60 **[0270]** Para examinar la deposición de la matriz extracelular en las secciones del corazón se tiñeron con rojo picrosirio y luego se cuantificó la acumulación de la matriz dentro de la zona no infartada (ZNI) usando una modificación de la técnica descrita por Lal et al. (Lal et al., 2004) con ceguera. Brevemente, 5 secciones teñidas al azar del ventrículo izquierdo medio se capturaron digitalmente y luego se cargaron en una computadora IBM Pentium III. Para aislar la ZNI del infarto y la zona peri-infarto, se excluyeron el infarto y una zona de 2 mm a cada lado de la misma. Para evaluar la fibrosis tubulointersticial en las secciones de riñón se tiñeron con tricrómico de Masson modificado. Brevemente, se capturaron 5 campos aleatorios no superpuestos de 10 ratas por grupo y se digitalizaron utilizando un microscopio BX50 conectado a una cámara digital Fujix HC5000. Las imágenes digitales se cargaron luego en una computadora IBM Pentium III como se describió anteriormente. Se seleccionaron un área de rojo en el corazón y azul en el riñón en rojo picrosirio y sección teñida con tricromo, respectivamente, para su

rango de color y luego se cuantificó el área proporcional del tejido con este rango de color. El cálculo del área proporcional teñida de rojo y azul (matriz) se determinó mediante análisis de imágenes (AIS, Analytical Imaging Station versión 6,0, Ontario, Canadá) [37, 39].

5 Inmunohistoquímica

Subtipos de colágeno I y III

[0271] Se evaluaron los subtipos de colágeno I y III en el corazón usando anti-Colágeno I de cabra y ratón (Southern Bio-technology Associates, Inc. Birmingham, AL 35226 EE.UU.) y anticuerpo III (Biogenex, San Ramon Cal, 94583 EE.UU.). En resumen, se colocaron secciones de cuatro micras en histosol para eliminar la cera de parafina, se rehidrataron en etanol graduado y se sumergieron en agua del grifo antes de incubarlo durante 20 minutos con suero normal de cabra (NGS) diluido 1:10 con 0,1 mol/L PBS, pH 7,4. Las secciones eran anticuerpos primarios incubados respectivamente durante la noche (18 horas) a 4 °C. Al día siguiente las secciones se lavaron completamente en PBS (cambios de 3 x 5 minutos), se incubaron con peróxido de hidrógeno al 3% durante 10 minutos para bloquear el peróxido endógeno, luego se enjuagaron con PBS (2 x 5 min) y se incubaron con cerdos biotinilados - anticuerpo IgG de cabra o de ratón de cabra (DAKO, Carpinteria CA), diluido 1: 200 con PBS. Las secciones se enjuagaron luego con PBS (2 x 5 min) seguido de incubación con un complejo de avidina-biotina peroxidasa (Vector, Burlingame, CA), diluido 1: 200 con PBS. Después de enjuagar con PBS (2 x 5 min), se logró la localización de los conjugados de peroxidasa utilizando diaminobenzidina de tetrahidrocloruro como cromógeno, durante 1-3 minutos. Las secciones se enjuagaron en agua del grifo durante 5 minutos para detener la reacción y luego se contratiñeron en hematoxilina de Mayer, se diferenciaron en agua corriente de Scott, se deshidrataron, se aclararon y se montaron en Depex. Las secciones incubadas con 1:10 NGS, en lugar del antisuero primario, sirvieron como controles negativos. La acumulación de inmunotinción para colágeno I y III se cuantificó mediante análisis de imagen asistida por computadora. Brevemente, 10 campos aleatorios no superpuestos de 10 ratas por grupo fueron capturados y digitalizados como se describe anteriormente. Se seleccionó un área de color marrón en las secciones inmunoteñidas (Colágeno I y III) para sus rangos de color. Para corregir la variación debida a la contracción, se determinó el área de inmunotinción positiva (tejido de colágeno/área) en relación con el área total (matriz + miocitos) usando análisis de imágenes asistidas por computadora (AIS, Analytical Imaging Station Version 6,0, Ontario, Canadá), como se informó anteriormente [40].

Macrófagos

[0272] Se colocaron secciones de corazón de cuatro micras en histosol para eliminar la cera de parafina, se hidrataron en etanol graduado y se sumergieron en agua corriente antes de incubarlo durante 20 minutos con suero normal de cabra (NGS) diluido 1:10 con 0,1 M PBS a pH 7,4. A continuación, las secciones se incubaron durante 18 horas a 4 °C con marcador de macrófago de rata monoclonal primario específico (ED-1, Serotec 1: 200, Raleigh NC, EE.UU.). El número de macrófagos se estimó contando el número de macrófagos en 10 campos bajo microscopio óptico con una potencia x200 por animal de cada grupo (n = 10 por grupo) y se expresaron como números por campo [38].

Estadística

[0273] Los datos se expresan como medio $\pm$ sem a menos que se indique lo contrario. La significancia estadística fue determinada por un ANOVA de dos vías con una comparación post-hoc de Fishers. La albuminuria se distribuyó de forma sesgada y se analizó después de la transformación logarítmica y se presentó como factores geométricos de tolerancia $\times/4$. Los análisis se realizaron utilizando el paquete Statview II + Graphics (Abacus Concepts, Berkeley, California) en una computadora Apple Macintosh G4 (Apple Computer, Inc., Cupertino, California). Un valor de $p < 0,05$ se consideró estadísticamente significativo.

Resultados

Estudio piloto FT011 (evaluación de toxicidad)

[0274] En el estudio piloto *in vivo*, no hubo cambio en el peso corporal entre todos los grupos de animales (Tabla 1). Los niveles plasmáticos de creatinina y urato, ALT y bilirrubina fueron similares a las ratas de control en todas las dosis (Tabla 1). Después de la administración forzada de FT011, el nivel de FT011 medido en plasma aumentó de una manera dependiente de la dosis (Figura 1). También se midió un nivel significativo de FT011 en la orina de ratas tratadas con FT011 (Figura 2).

Tabla 1. Parámetros de bioquímica plasmática de ratas SD

Grupo	Peso corporal (Gram)	Plasma Creatinina (umol/L)	Plasma Urato (mmol/L)	ALT	Bilirubina (mmol/L)
Control	291 ± 11	39 ± 2,7	<0,09	42 ± 2	1,8 ± 0,16
Tranilast 50mg/kg/día	315 ± 19	43 ± 0,5	<0,09	40,5 ± 4,5	2 ± 0
FT011 50mg/kg/día	313 ± 24	38 ± 2	<0,09	41 ± 1	1 ± 0
Tranilast 100mg/kg/día	298 ± 21	43 ± 3,5	<0,09	41 ± 1	2 ± 0
FT011 100mg/kg/día	308 ± 22	39 ± 0,5	<0,09	44 ± 2	1,5 ± 0,5
Tranilast 200mg/kg/día	293 ± 10	45 ± 1	<0,09	41 ± 4,6	2,33 ± 0,33
FT011 200mg/kg/día	301 ± 8	37 ± 0,6	<0,09	36 ± 0,5	1,33 ± 0,33
Tranilast 400mg/kg/día	314 ± 13	49 ± 7,8	<0,09	40 ± 5	1,66 ± 0,33
FT011 400mg/kg/día	264 ± 29	36 ± 3,9	<0,09	32 ± 4,4	1,66 ± 0,33

Infarto post miocardio en ratas tratadas con FT011**Características de los animales**

[0275] En ratas post infarto de miocardio, se incrementó la relación RV y pulmón: peso corporal. El aumento en la relación pulmón: peso corporal, un marcador de edema pulmonar secundario a insuficiencia cardíaca izquierda se redujo significativamente con el tratamiento con FT011 (Tabla 2).

Tabla 2. Parámetros de animales de ratas SD

Grupo	BW(g)	LV/BW	RV/BW	Lung/BW
Simulación	378±11	0,19±0,004	0,04±0,001	0,33±0,015
Simulación +Vehículo	377±6	0,2±0,003	0,045±0,001	0,27±0,045
IM +Vehículo	424±6*	0,21±0,003	0,056±0,001*	0,39±0,016*
IM + FT011	382±6	0,22±0,004	0,048±0,002	0,32±0,011#
*P< 0,05 frente a simulaciones y #p <0,05 frente a IM + Vehículo.				

Estructura cardíaca

[0276] El tamaño del infarto de miocardio fue similar en los grupos IM tratados y no tratados (Figura 23; P = 0,36). En comparación con las ratas simuladas, las ratas IM mostraron fibrosis intersticial aumentada como lo demuestra la tinción con tricrómico de Masson (Figuras 24 y 25) y una mayor abundancia de subtipo colágeno fibrilar intersticial I y III dentro de la zona no infartada (ZNI, Figuras 26 y 27) Los animales con IM también mostraron evidencia de un aumento en la infiltración de macrófagos en ZNI (Figuras 28 y 29). Todos estos cambios fueron atenuados por el tratamiento con FT011, lo que indica una disminución en la remodelación adversa después del infarto de miocardio.

Ecocardiografía

[0277] Después de un infarto de miocardio, durante las 5 semanas de duración del estudio, la ecocardiografía demostró las características distintivas de la remodelación adversa del ventrículo izquierdo, que incluía la dilatación ventricular, como lo demuestra un aumento en LVIDd y LVID; alteración de la función sistólica y diastólica como se evidencia por una reducción en el porcentaje de cambio del área fraccional (FAC), y un aumento de la relación E: A y el tiempo de desaceleración, respectivamente (Tabla 3). Todos estos cambios se atenuaron significativamente con el tratamiento FT011 (Tabla 3).

Análisis de bucle de volumen de presión *in vivo*

[0278] Se usó el análisis de bucle de volumen de presión para evaluar las mediciones de la función sistólica y

diastólica tanto sensibles a la carga como insensibles a la carga.

[0279] El índice de trabajo de accidente cerebrovascular reclutable de precarga, utilizado para evaluar la función sistólica, se redujo significativamente en los animales IM en comparación con la simulación ($p < 0,05$). El tratamiento con FT011 conserva la función sistólica ($P < 0,05$) en los animales IM. (Tabla 3)

[0280] El cumplimiento de la cámara, medido por la relación pendiente del volumen de presión diastólica final, se incrementó en los animales IM en comparación con la simulación, lo que indica una función diastólica alterada. El tratamiento con FT011 restauró el cumplimiento en los animales con IM a niveles comparables con la simulación (Figura 30).

Tabla 3. Parámetros ecocardiográficos y de lazo de volumen de presión de ratas SD

Grupo	FAC %	LVED (ml)	LVES (ml)	LVIDd (cm)	LVIDs (cm)	Relación E:A	Tiempo de deceleración (ms)	Lodo PRSW (mmHg/ul)	Lodo EDPVR (mmHg/seg)
Simulación + Vehículo	66,40±1,52	0,43±0,04	0,08±0,01	0,83±0,02	0,46±0,03	2,45±0,17	34,75±1,49	72,77±6,70	0,66±0,19
IM + Vehículo	27,56±1,2**	0,90±0,08 [#]	0,48±0,04**	0,99±0,03 [#]	0,81±0,03**	3,46±0,52	50,09±1,78 [#]	53,49±4,66*	0,86±0,15
IM + FT011	42,69±2,3**	0,53±0,04 [#]	0,15±0,02**	0,92±0,03	0,70±0,03*	2,00±0,26*	38,64±1,2**	65,15±3,04*	0,51±0,05 [†]
*P<0,05, [#] p<0,01, **p<0,0001 y [†] P=0,06 (IM + Vehículo comparado con Simulación + Vehículo y IM+FT011 comparado con IM + Vehículo). PRSW=preload recruitable stroke work (trabajo de movimiento reclutable de precarga)									

Ratas diabéticas (mRen-2)27 tratadas con FT011**Características de los animales**

[0281] Las ratas diabéticas tenían un peso corporal reducido y todas fueron igualmente hiperglucémicas en la Tabla 4). Las ratas diabéticas habían aumentado la albuminuria y el FT011 atenuó significativamente el aumento de la albuminuria (Figura 11).

Tabla 4. Característica animal de las ratas Ren-2

Grupo	Peso corporal (Gram)	Glucosa de Plasma (mmol/L)	GFR (ml/min)
Control	294±11	5±0,2	3,77±0,23
Control+FT011	309±7	7±0,2	3,63±0,08
Diabético	281±22	33±0,2*	5,33±0,47*
Diabético+FT011	278±12	30±1,5*	5,90±0,20*

*p<0,01 cuando se compara al control

Conclusión

[0282] Los resultados anteriores sugerirían que el tratamiento con FT011 puede proporcionar un potencial en la enfermedad o afecciones caracterizadas por inflamación y/o enfermedades neoplásicas benignas o malignas.

[0283] Se entenderá que la invención descrita y definida en esta memoria descriptiva se extiende a todas las combinaciones alternativas de dos o más de las características individuales mencionadas o evidentes a partir del texto o dibujos. Todas estas combinaciones diferentes constituyen diversos aspectos alternativos de la invención.

REFERENCIAS

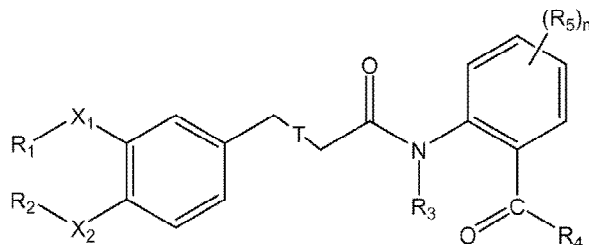
[0284]

- 1 Krum, H., et al., Lancet 2003; 362:147-58.
- 2 He, J., et al., Arch Intern Med 2001; 161:996-1002.
- 3 Gustafsson I., et al., Diabetes Care 2001; 24:3-4.
- 4 Poirier, P., et al., Diabetes Care 2001; 24:5-10.
- 5 Zabaloitia, M., et al., Am J Cardiol 2001; 87:320-3.
- 6 Bell, D.S., Diabetes Care 1995; 18:708-14.
- 7 Way, K.J., et al., Diabetes 2002; 51:2709-18.
- 8 Shigeki, S., et al., Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg 1997; 31:151-8.
- 9 Taniguchi, S., et al., Clin Exp Dermatol 1994; 19:391-3.
- 10 Miyazawa, K., et al., Atherosclerosis 1995; 118:213-21.
- 11 Yamada, H., et al., J Biochem (Tokyo) 1994; 116:892-7.
- 12 Border, W.A., et al., New Engl J Med 1994; 331:1286-392.
- 13 Pinto, Y.M., et al., Hypertension 2000; 36:747-54.
- 14 Mifsud, S., et al., Nephron 2003; 95:83-91.
- 15 Martin, J., et al., Cardiovascular Research 2005; 65:694-701.
- 16 Jugdutt, B.I., et al., Circulation 2003; 108:1395-403.
- 17 Border, W.A., et al., Contrib Nephrol 1994; 107:140-5.
- 18 Ikeda, H., et al., Biochem Biophys Res Commun 1996; 227:322-7.
- 19 Dannott, T.M. et al. The Pharmacogenomics Journal (2004) 4, 49-53
- 20 Still, W.C. et al., J. Org. Chem., 1978, 43, 2923-2924.

- 21 Jierujii, T. *et al.*, "Manufacture of N-(3',4'-dimethoxycinnamoyl)-aniline derivatives", Biogal Gyogyszergyar, JP 1016755, 1989.
- 22 Spoors, P. G., "Process and product", Smithkline Beecham Corp., WO 02055454, 2002.
- 23 Bassoli, A., *et al.*, "Use of amide derivatives as taste-modifying agents, flavouring compositions and products containing them", Univ degli studi Milano, WO 2006117602, 2006.
- 24 Harita, K. *et al.*, "Aromatic carboxylic amide derivatives", Kissei Pharmaceutical, US 3940422, 1976.
- 25 Iizuka, K. *et al.*, "Process for the production of nuclear substituted cinnamoylanthranilic acid derivatives", Kissei Pharmaceutical, US 4587356, 1986.
- 26 Noda, K. *et al.*, "Novel anthranilic acid derivatives", Husamitsu Pharmaceutical Co., JP 54132544, 1979.
- 27 Ono, S.; Ebihara, Y., "Novel aminobenzoic acid amide derivatives and production thereof", Maruko Pharmaceutical Co., JP 63295543, 1988.
- 28 Ahluwalia, G. S. *et al.*, J. Chem. Soc., 1931, 2059.
- 29 Twin, H.; Batey, R. A., Org. Lett., 2004, 6, 4913.
- 30 Kakizaki, Y., *et al.*, "Differential control of mesangial cell proliferation by interferon-gamma". Clin Exp Immunol 85: 157-163, 1991.
- 31 See, F. *et al.*, p38 mitogen-activated protein kinase inhibition improves cardiac function and attenuates left ventricular remodeling following myocardial infarction in the rat. J Am Coll Cardiol 44: 1679-1689, 2004.
- 32 Thomas, W.G. *et al.*, Adenoviral-directed expression of the type 1A angiotensin receptor promotes cardiomyocyte hypertrophy via transactivation of the epidermal growth factor receptor. Circ Res 90: 135-142, 2002.
- 33 Woodcock, E.A. *et al.*, Inositol polyphosphate 1-phosphatase is a novel antihypertrophic factor. J Biol Chem 277: 22734-22742, 2002.
- 34 Boyle, A.J. *et al.*, Inhibition of protein kinase C reduces left ventricular fibrosis and dysfunction following myocardial infarction. J Mol Cell Cardiol 39: 213-221, 2005.
- 35 Connelly, K.A., *et al.*, Load-sensitive measures may overestimate global systolic function in the presence of left ventricular hypertrophy: a comparison with load-insensitive measures. Am J Physiol Heart Circ Physiol 290: H1699-1705, 2006.
- 36 Kelly, D.J. *et al.*, Effects of endothelin or angiotensin II receptor blockade on diabetes in the transgenic (mRen-2)27 rat. Kidney Int 57: 1882-1894, 2000.
- 37 Kelly, D.J. *et al.*, A new model of diabetic nephropathy with progressive renal impairment in the transgenic (mRen-2)27 rat (TGR). Kidney Int 54: 343-352, 1998.
- 38 Kelly, D.J. *et al.*, Progression of tubulointerstitial injury by osteopontin-induced macrophage recruitment in advanced diabetic nephropathy of transgenic (mRen-2)27 rats. Nephrol Dial Transplant 17: 985-991, 2002.
- 39 Kelly, D.J. *et al.*, Protein kinase C beta inhibition attenuates the progression of experimental diabetic nephropathy in the presence of continued hypertension. Diabetes 52: 512-518, 2003.
- 40 Martin, J. *et al.*, Tranilast attenuates cardiac matrix deposition in experimental diabetes: role of transforming growth factor-beta. Cardiovasc Res 65: 694-701, 2005.
- 41 Schiller, N.B. *et al.*, Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. American Society of Echocardiography Committee on Standards, Subcommittee on Quantitation of Two-Dimensional Echocardiograms. J Am Soc Echocardiogr 2: 358-367, 1989.
- 42 Kelly, D.J. *et al.*, J. Am. Soc. Nephrol., 2004, 15, 2619-2629.
- 43 Hoher *et al.*, J. Hypertens., 2002, 20(4), 611-613.
- 44 Isaji *et al.*, Cardiovascular Drug Review, 1998, 16(3), 288-299

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula 2:



Formula 2

para uso en el tratamiento de la glomeruloesclerosis segmentaria focal;

en donde R_1 y R_2 , que pueden ser iguales o diferentes, se seleccionan del grupo que consiste en un C_1 a C_{10} alquilo, C_3 a C_{10} cicloalquilo, C_3 a C_{10} cicloalquilmetilo, C_3 a C_{10} alqueno, C_3 a C_{10} alquino y una cadena que contiene un anillo heterocíclico o fusionado, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido;

X_1 y X_2 son iguales o diferentes y se seleccionan del grupo que consiste en un enlace, O, N y S;

T es un enlace simple o doble;

R_3 se selecciona del grupo que consiste en H, C_3 a C_{10} alqueno, C_3 a C_{10} alquino y una cadena que contiene un anillo heterocíclico o fusionado, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido;

R_4 se selecciona del grupo que consiste en H, OH, OR_6 , NHR_6 y NR_6R_7 ;

R_5 se selecciona del grupo que consiste en H, NHR_6 , NR_6R_7 , OR, halógeno, C_3 a C_{10} alqueno, C_3 a C_{10} alquino y una cadena que consiste en un anillo heterocíclico o fusionado, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido;

R_6 y R_7 , que pueden ser iguales o diferentes, se seleccionan del grupo que consiste en H, C_1 a C_{10} alquilo, C_3 a C_{10} cicloalquilo, C_3 a C_{10} cicloalquilmetilo, C_3 a C_{10} alqueno, C_3 a C_{10} alquino, arilo, C_5 a C_{20} alcarilo, y una cadena hidrocarbonada que contiene un anillo heterocíclico o fusionado, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido;

R_8 se selecciona del grupo que consiste en H, C_1 a C_{10} alquilo, C_3 a C_{10} cicloalquilo, C_3 a C_{10} cicloalquilmetilo, C_3 a C_{10} alqueno, C_3 a C_{10} alquino, arilo, C_5 a C_{20} alcarilo y una cadena hidrocarbonada que contiene un heterociclo o anillo fusionado, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido; y

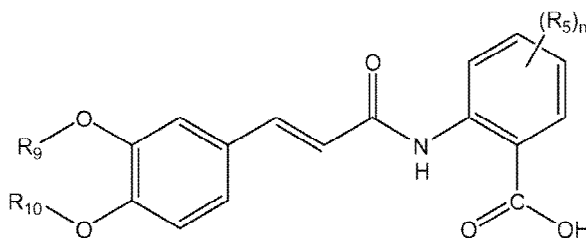
n es un número entero entre 0 y 4;

o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos;

con la condición de que cuando X_1 y X_2 son ambos O o un enlace, y uno de R_1 o R_2 es un alquilo de C_1 a C_4 , el otro de R_1 o R_2 es un alquilo de C_4 a C_{10} , cicloalquilo de C_3 a C_{10} , cicloalquilmetilo de C_3 a C_{10} , C_3 a C_{10} alquino, o una cadena que contiene un anillo heterocíclico o fusionado; y

con la condición de que el compuesto no sea Tranilast.

2. Un compuesto para su uso según la reivindicación 1 que tiene la Fórmula 3:



Formula 3

en donde R_9 o R_{10} , que pueden ser iguales o diferentes, se seleccionan del grupo que consiste en C_1 a C_{10} alquilo, C_3 a C_8 alquino o alquino no terminal, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclohexilmetilo y ciclopentilmetilo;

o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos;

con la condición de que cuando uno de R_9 o R_{10} es un alquilo de C_1 a C_4 , el otro de R_9 o R_{10} es un C_4 a C_{10} alquilo, C_3 a C_{10} cicloalquilo, C_3 a C_{10} cicloalquilmetilo, C_3 a C_{10} alquino o una cadena que contiene un heterociclo

o anillo fusionado, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido; y con la condición de que el compuesto no sea Tranilast.

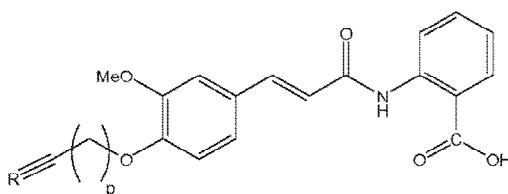
3. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que X_1 y X_2 son O.

4. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 3, en el que R_1 o R_2 es metilo.

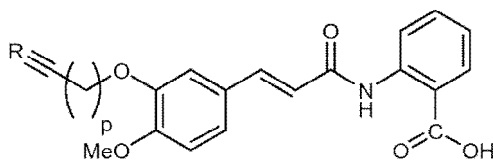
5. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 4, en el que R_3 es H.

6. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 3, en el que R_1 o R_2 es un alquino o una cadena que contiene un triazol.

7. Un compuesto para su uso según la reivindicación 1 que tiene la Fórmula 4 o Fórmula 5:



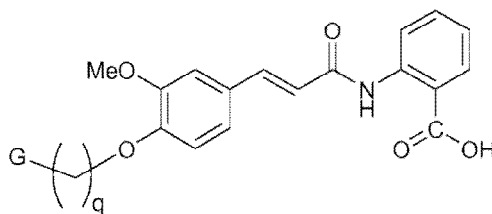
Formula 4



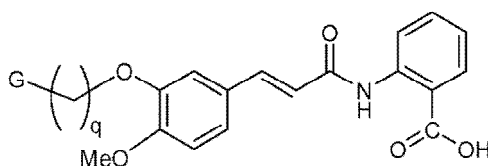
Formula 5

donde p es un número entero entre 1 y 10; y R se selecciona del grupo que consiste en H y C_1 a C_{10} alquilo; o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

8. Un compuesto para su uso según la reivindicación 1 que tiene la Fórmula 6 o Fórmula 7



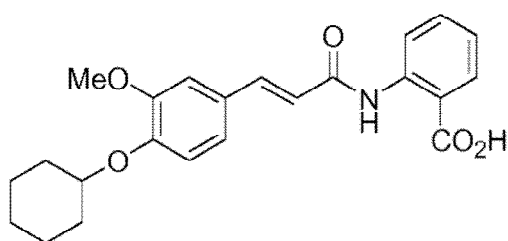
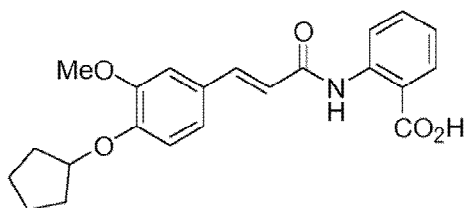
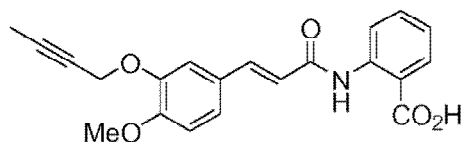
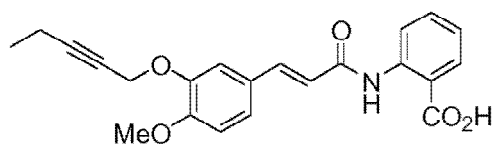
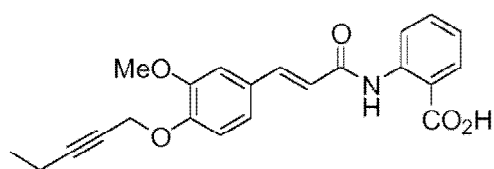
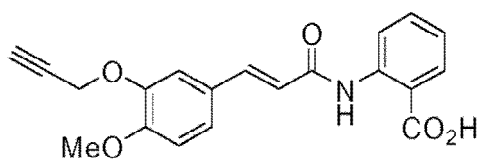
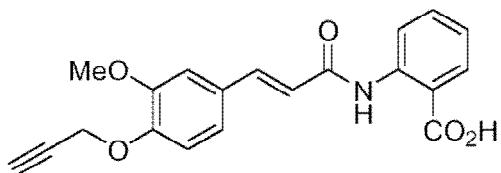
Formula 6



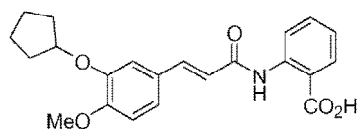
Formula 7

en donde G es un anillo de ciclopentilo, un anillo de ciclohexilo o un anillo de 1,2,3-triazol 1,4-disustituido; y q es un número entero entre 0 y 6; o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

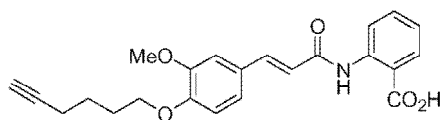
5 9. Un compuesto para su uso según la reivindicación 1, seleccionado del grupo que consiste en



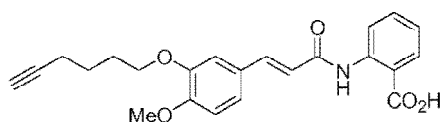
5



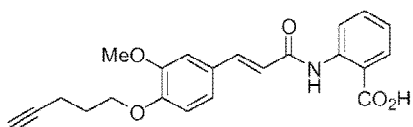
10



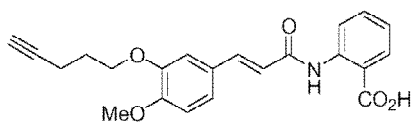
15



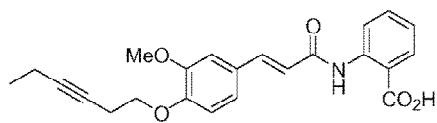
20



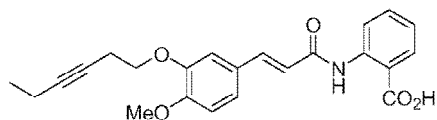
25



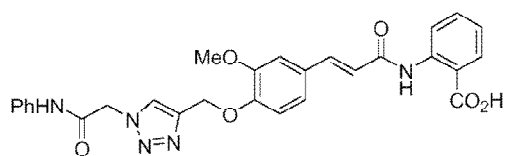
30



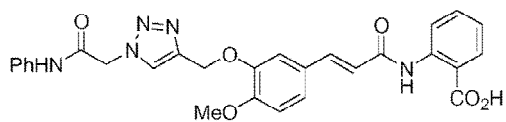
35



40

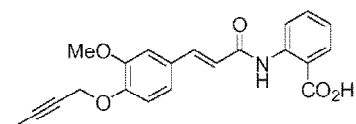


45

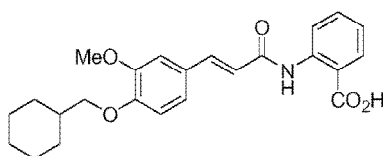


50

55

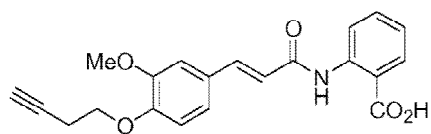


60

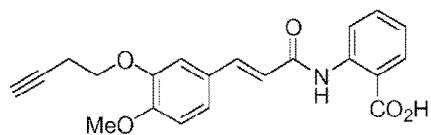


65

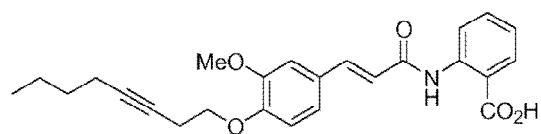
5



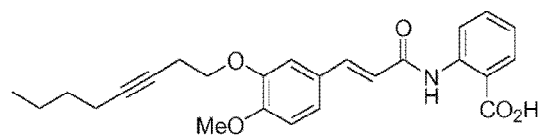
10



15

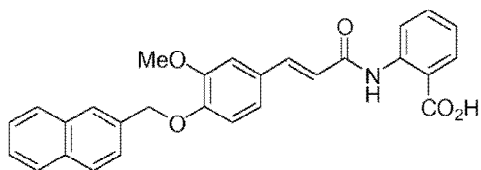


20

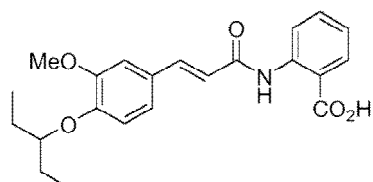


25

30

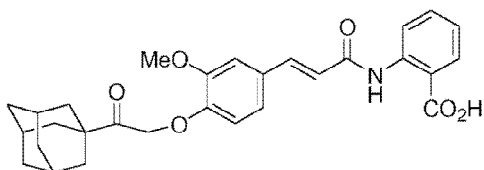


35



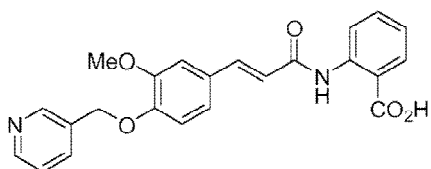
40

45



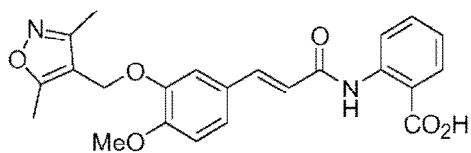
50

55



y

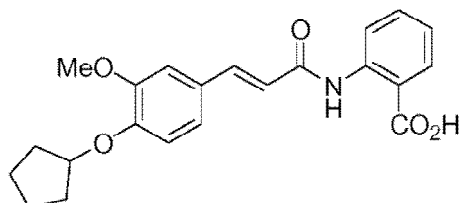
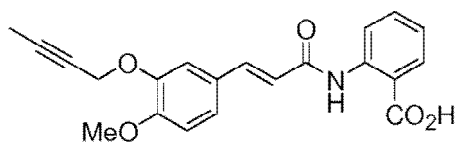
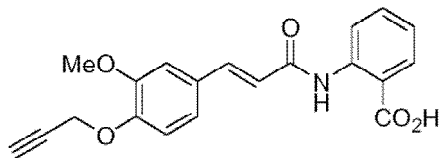
60



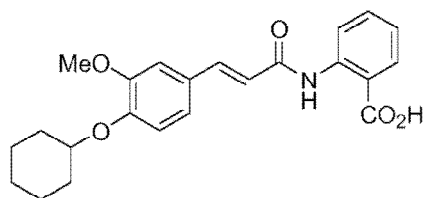
65

o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

10. Un compuesto para su uso según la reivindicación 1, seleccionado del grupo que consiste en

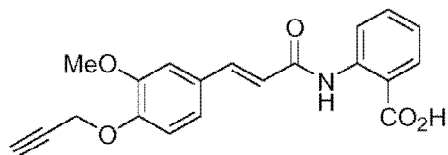


y



o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

11. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto tiene la fórmula:



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

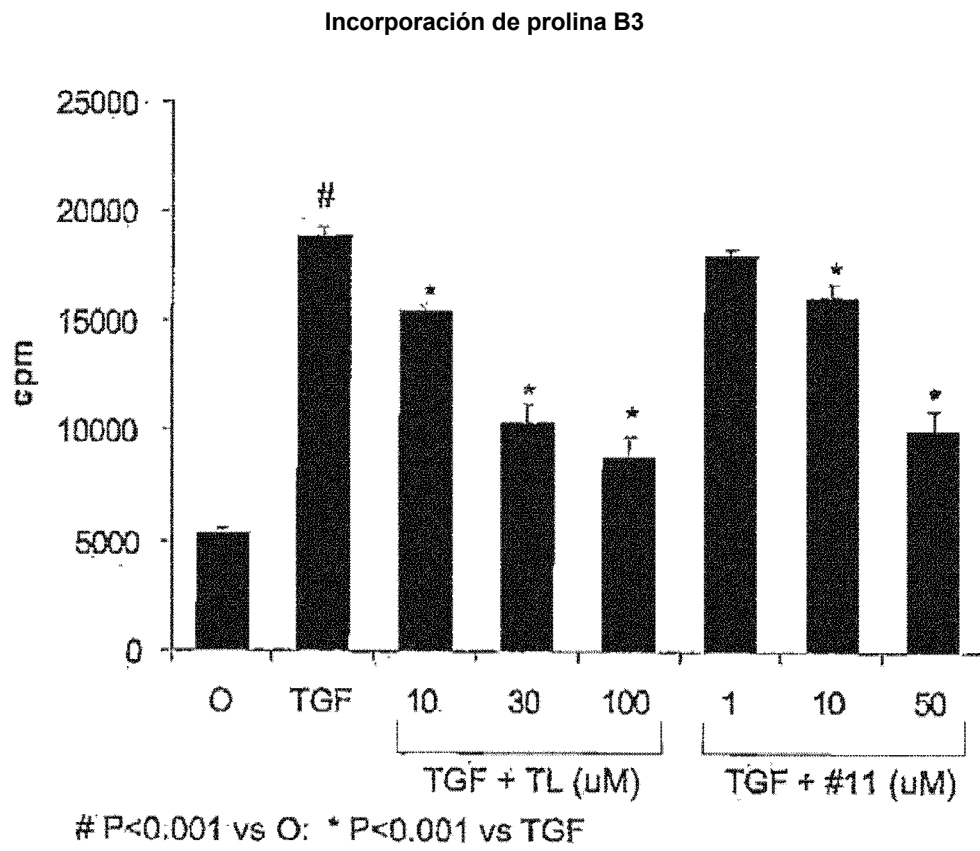


FIGURA 1

Incorporación de prolina B4

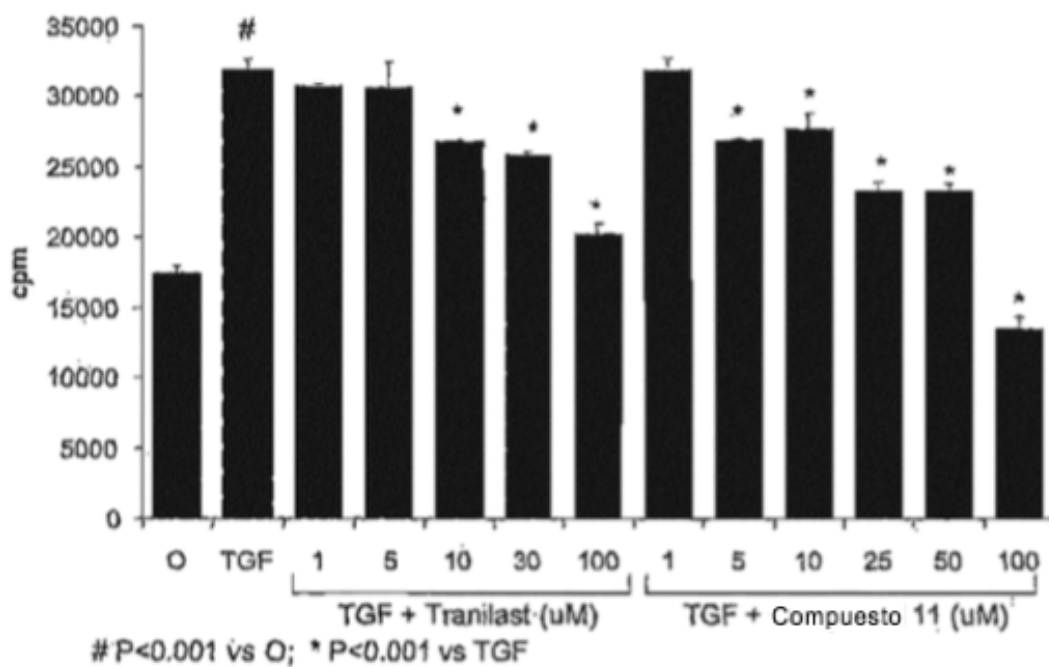


FIGURA 2

Incorporación de prolina B8

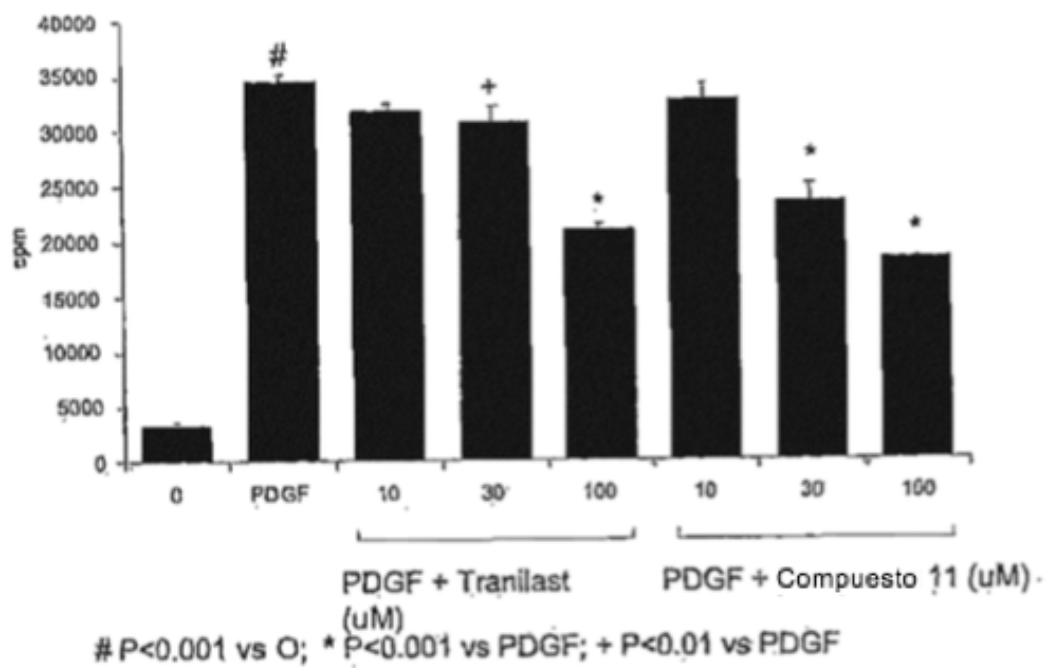


FIGURA 3

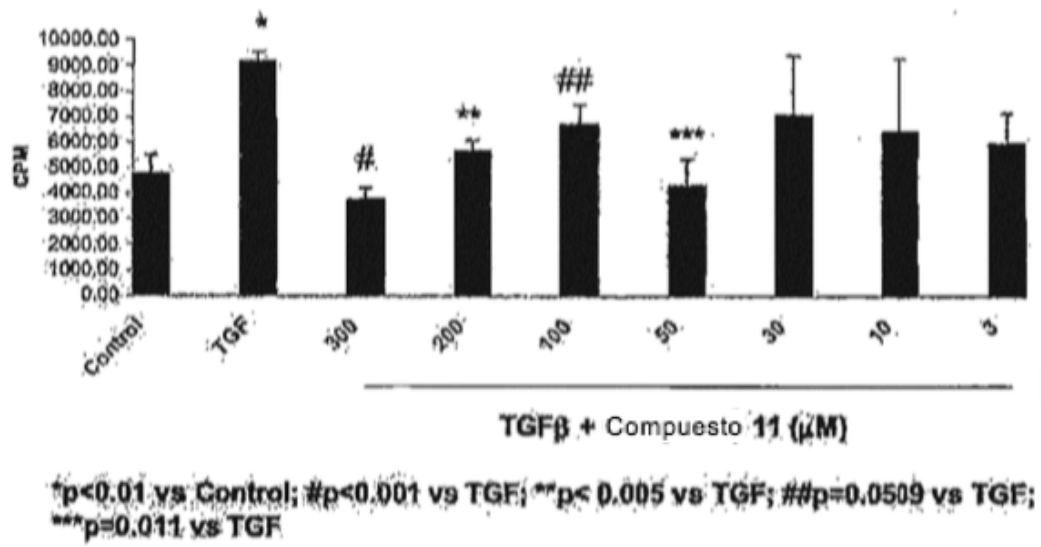


FIGURA 4

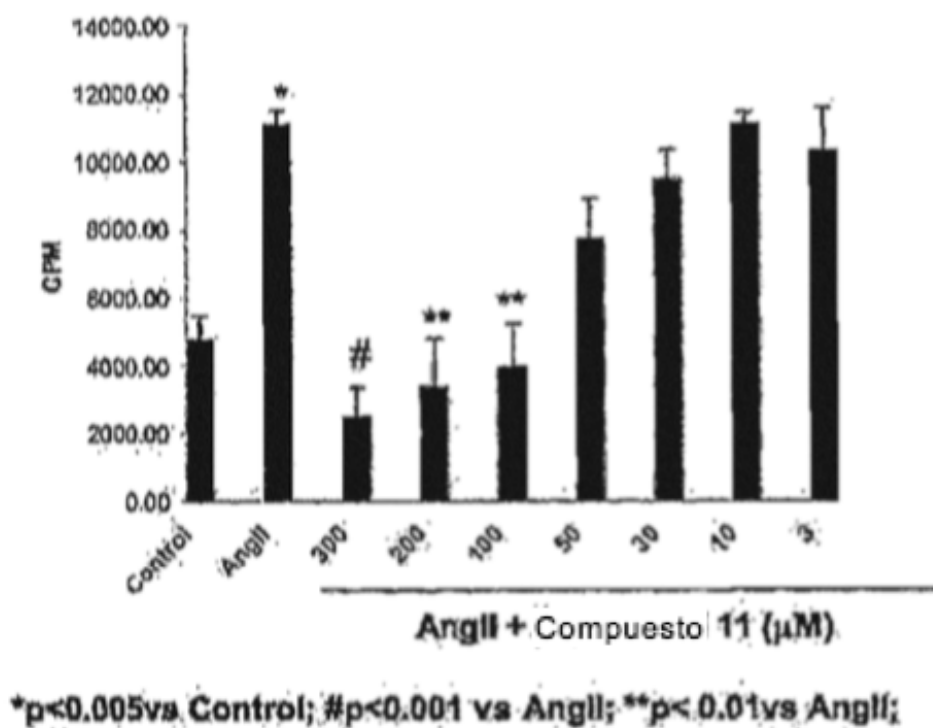


FIGURA 5

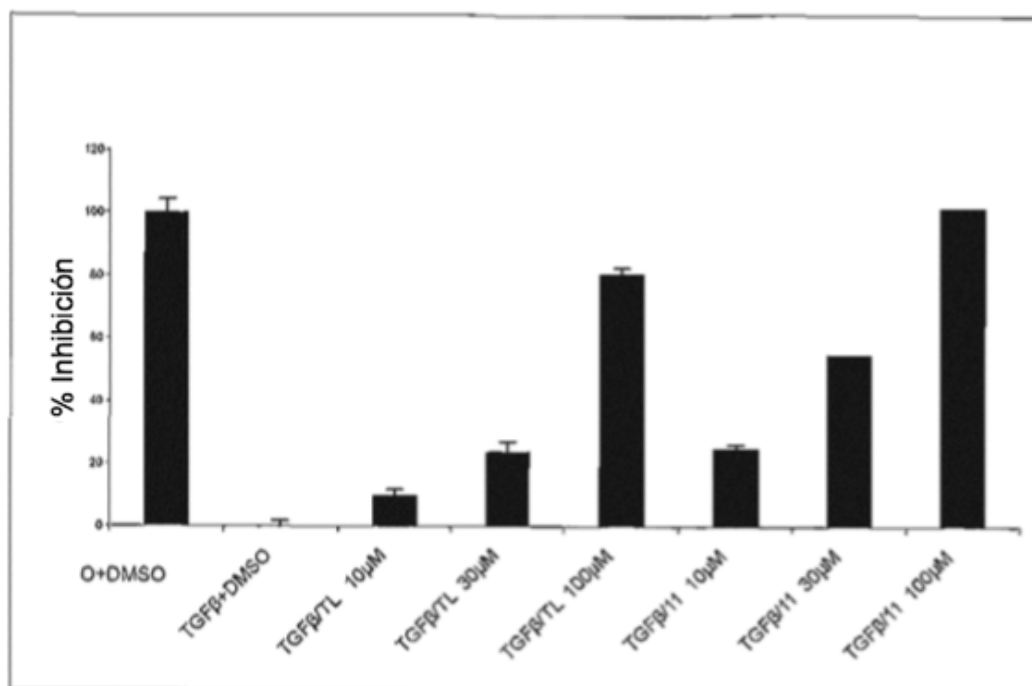


FIGURA 6

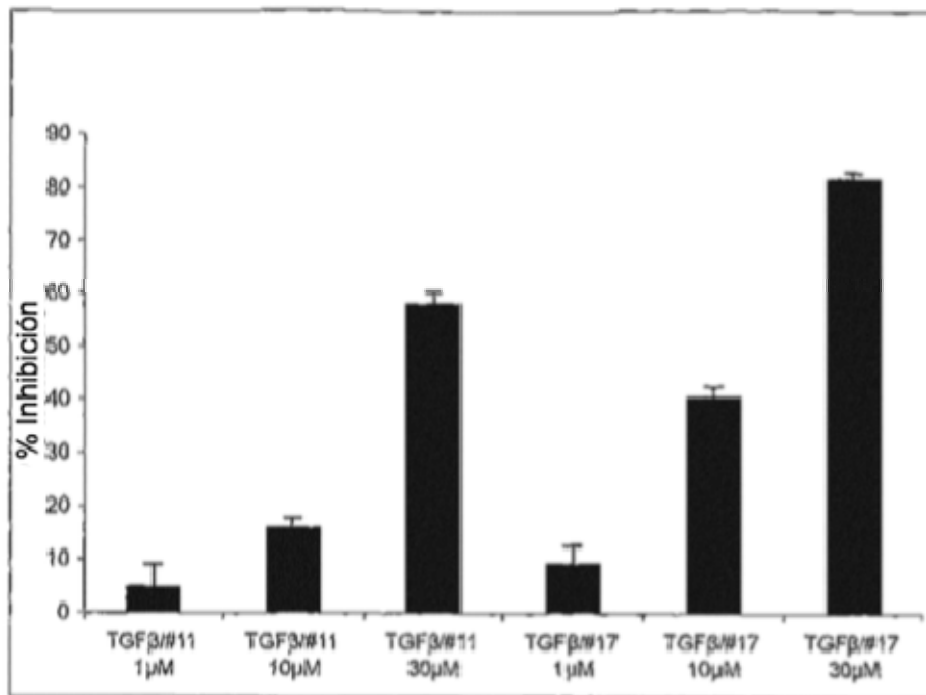


FIGURA 7

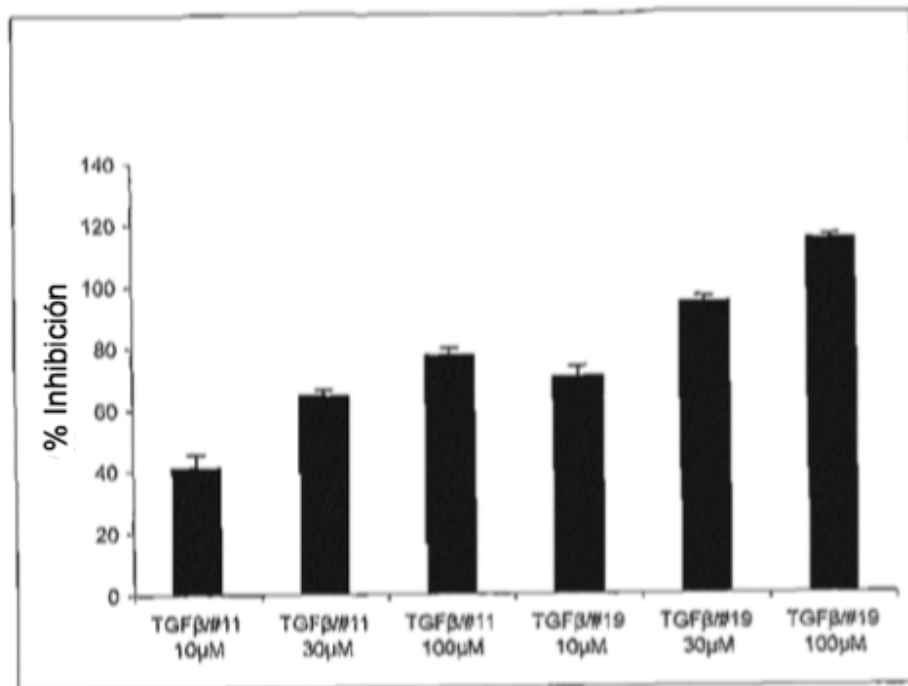


FIGURA 8

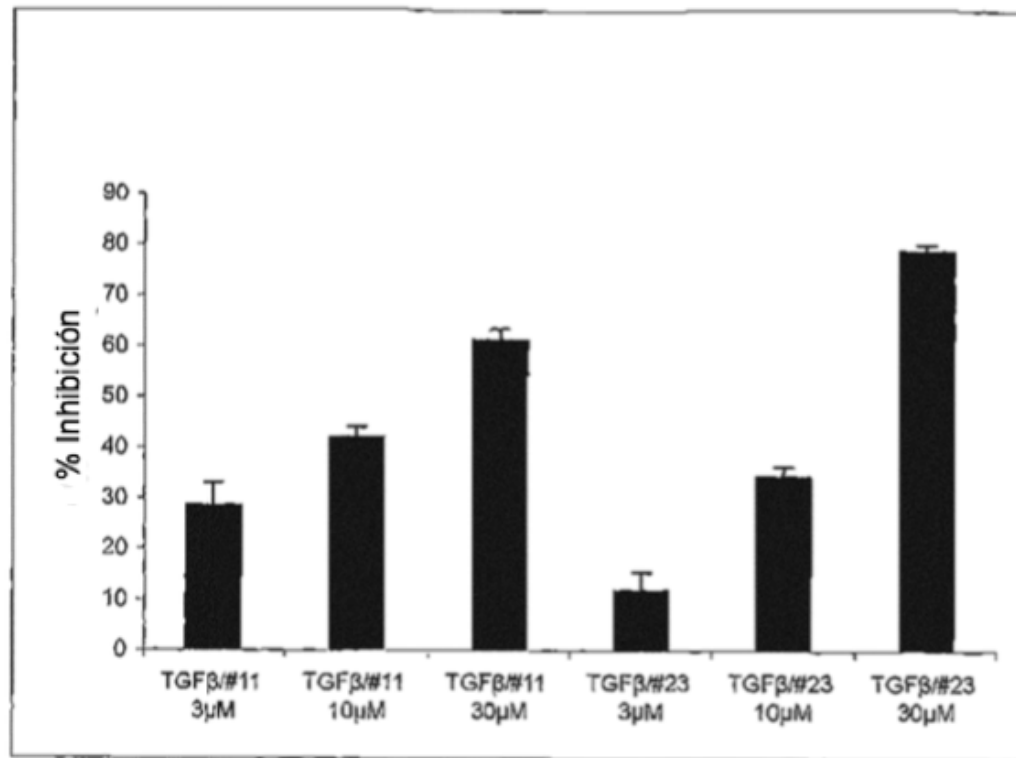


FIGURA 9

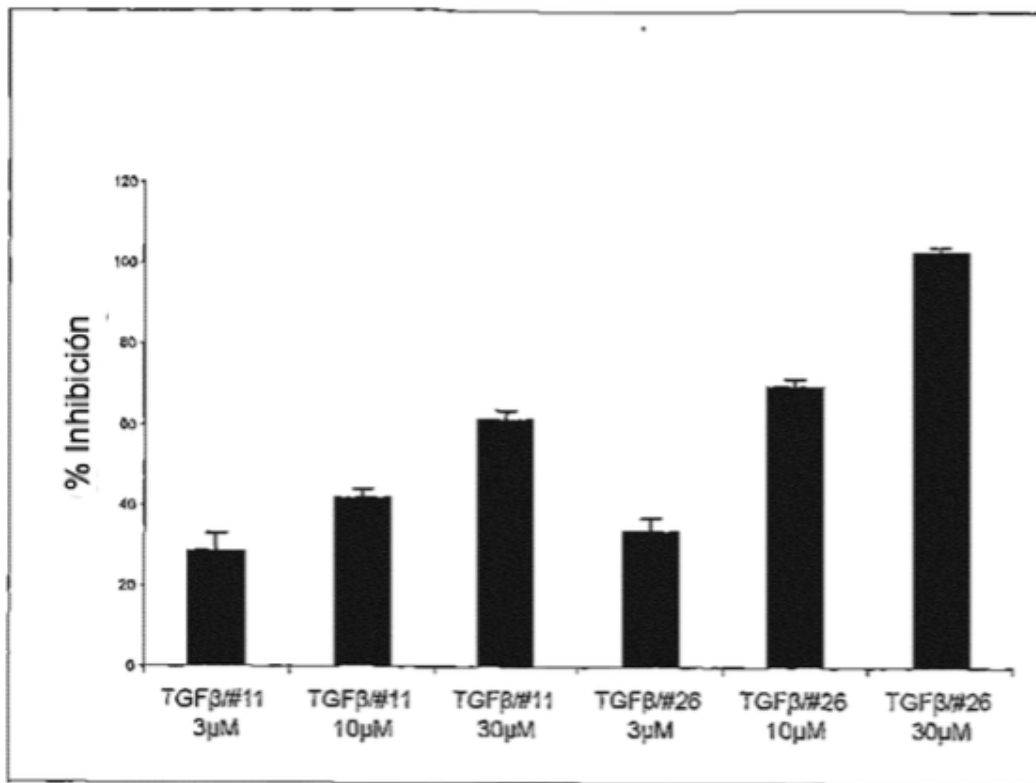


FIGURA 10

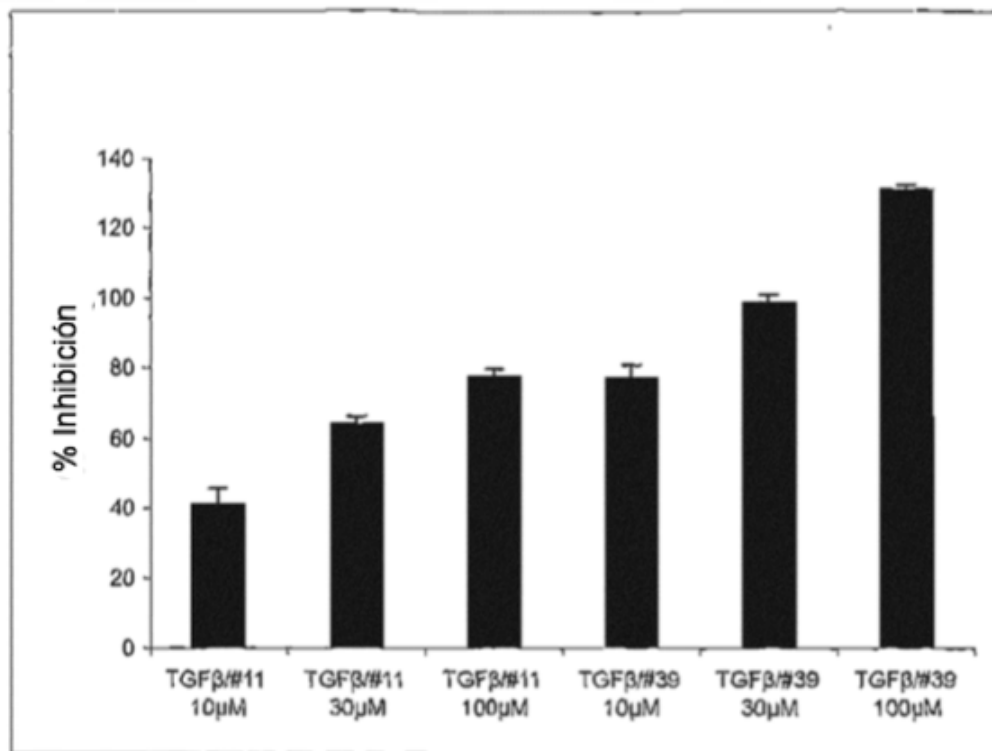


FIGURA 11

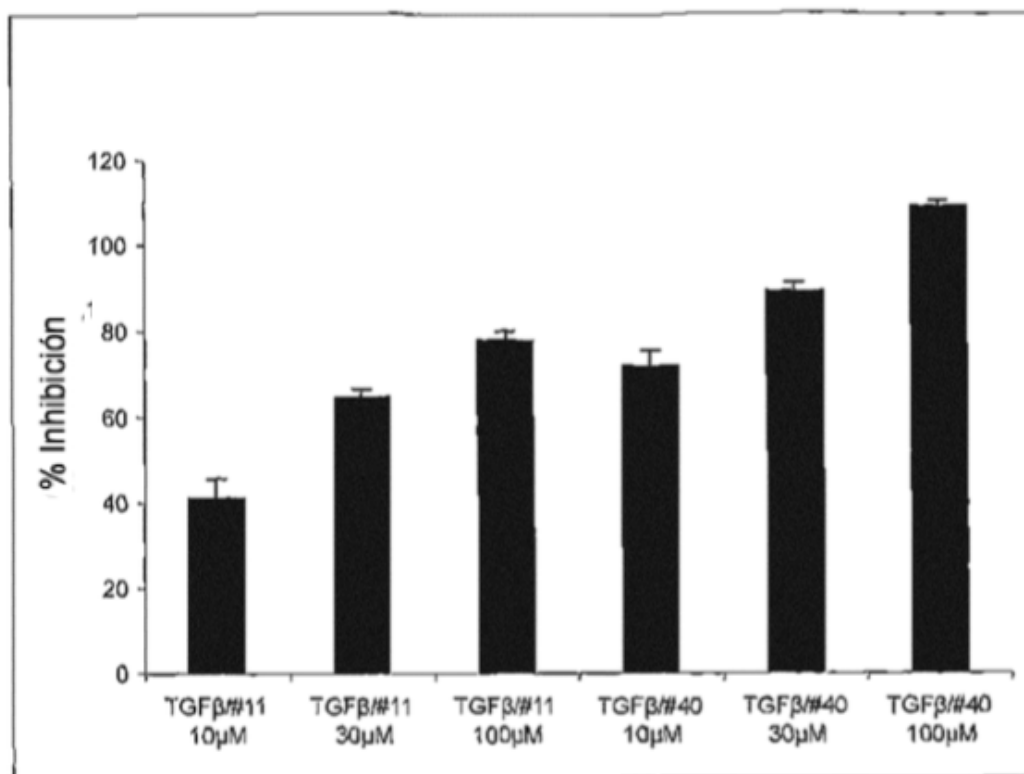


FIGURA 12

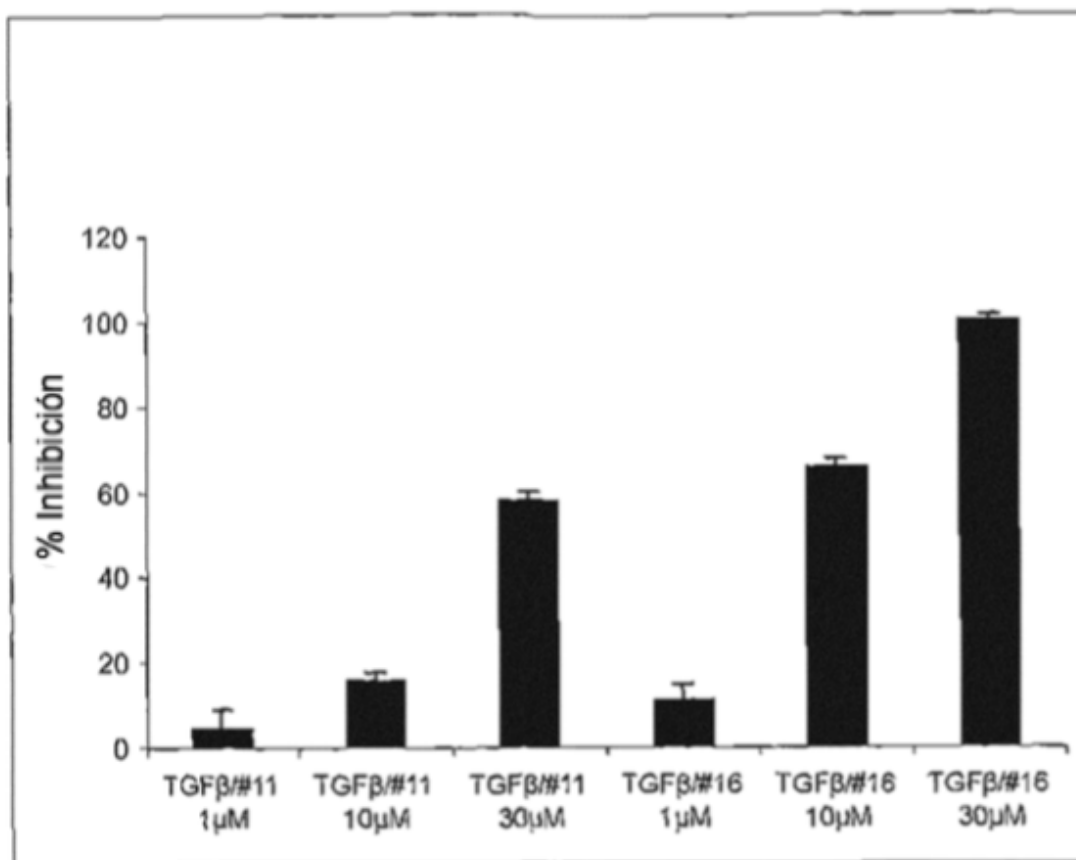


FIGURA 13

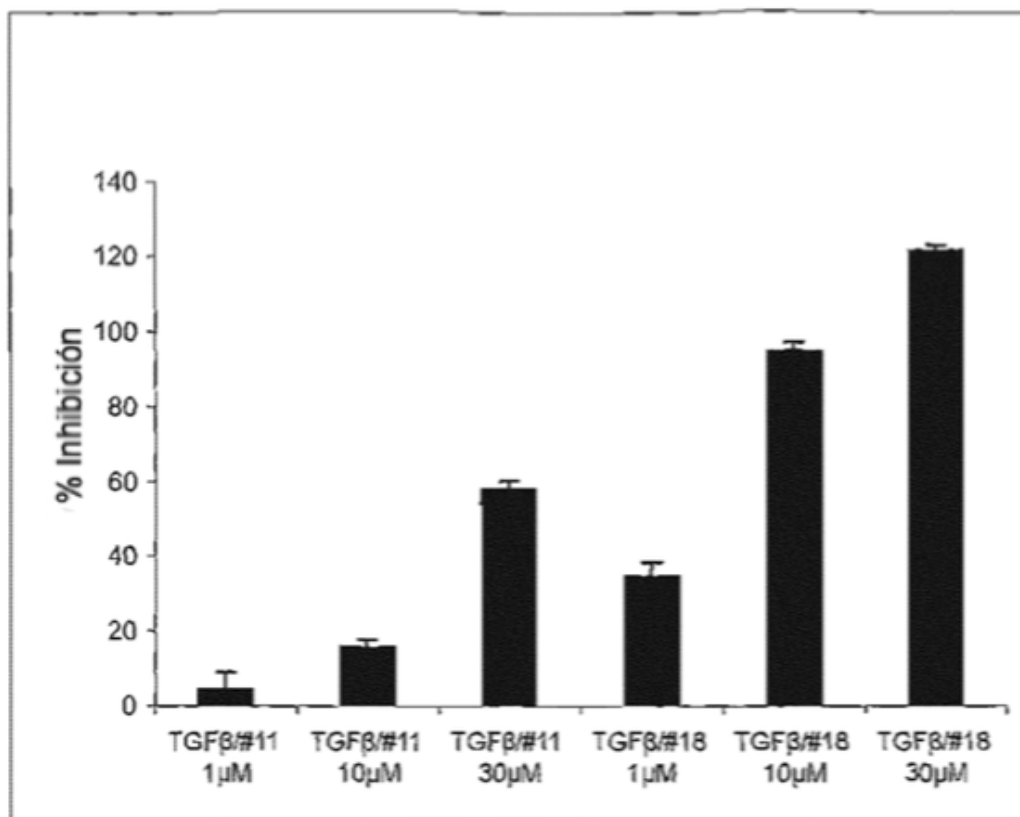
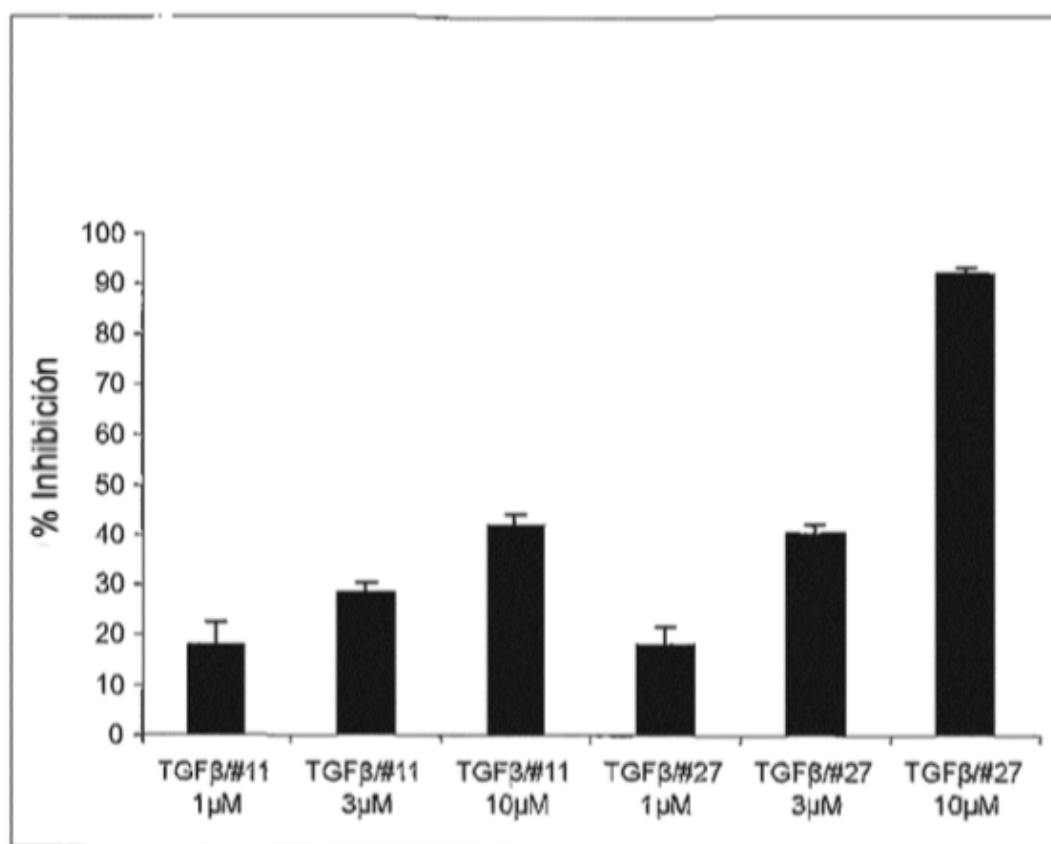


FIGURA 14

**FIGURA 15**

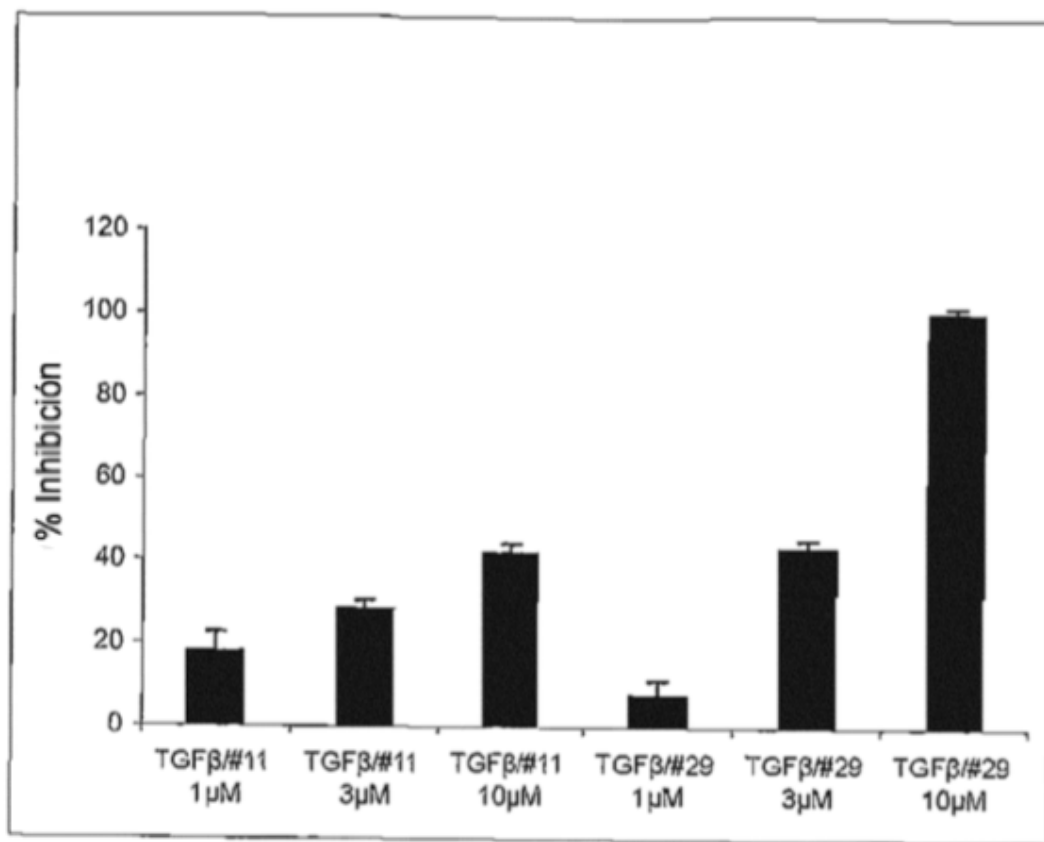


FIGURA 16

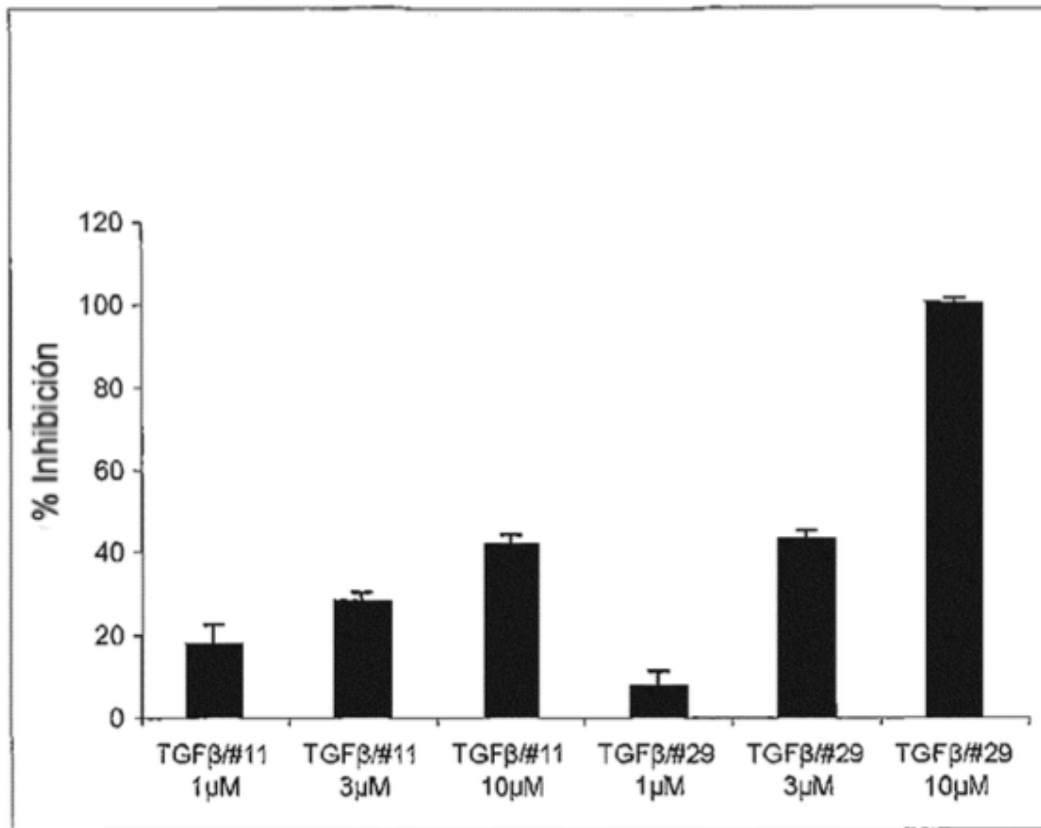


FIGURA 17

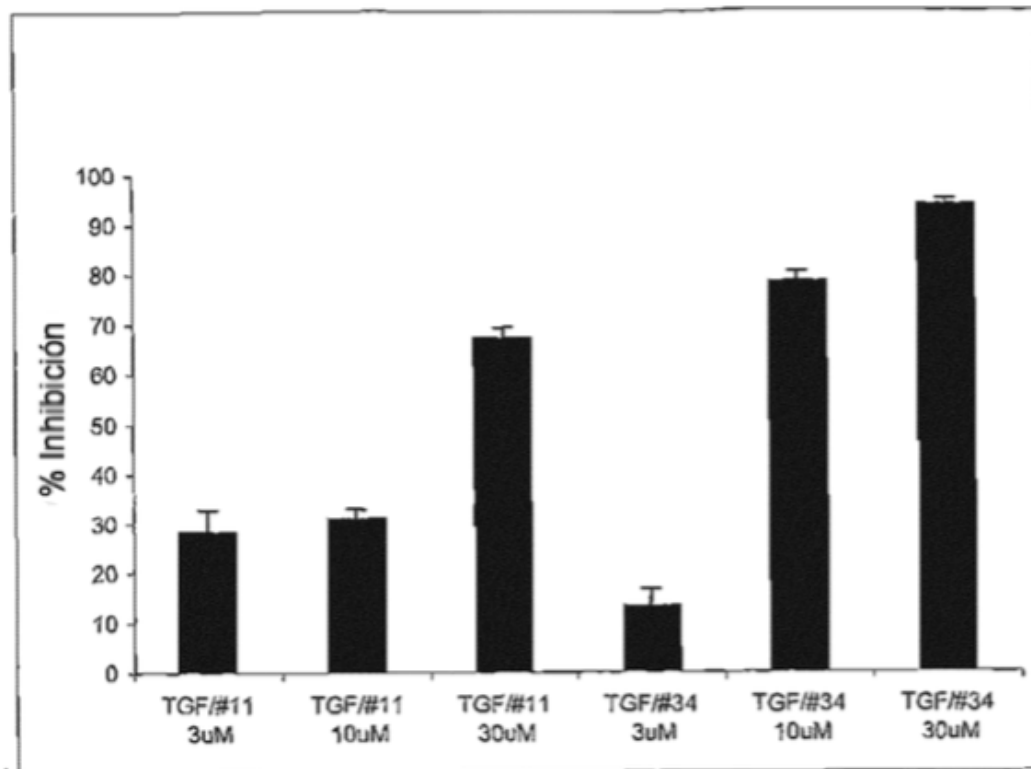


FIGURA 18

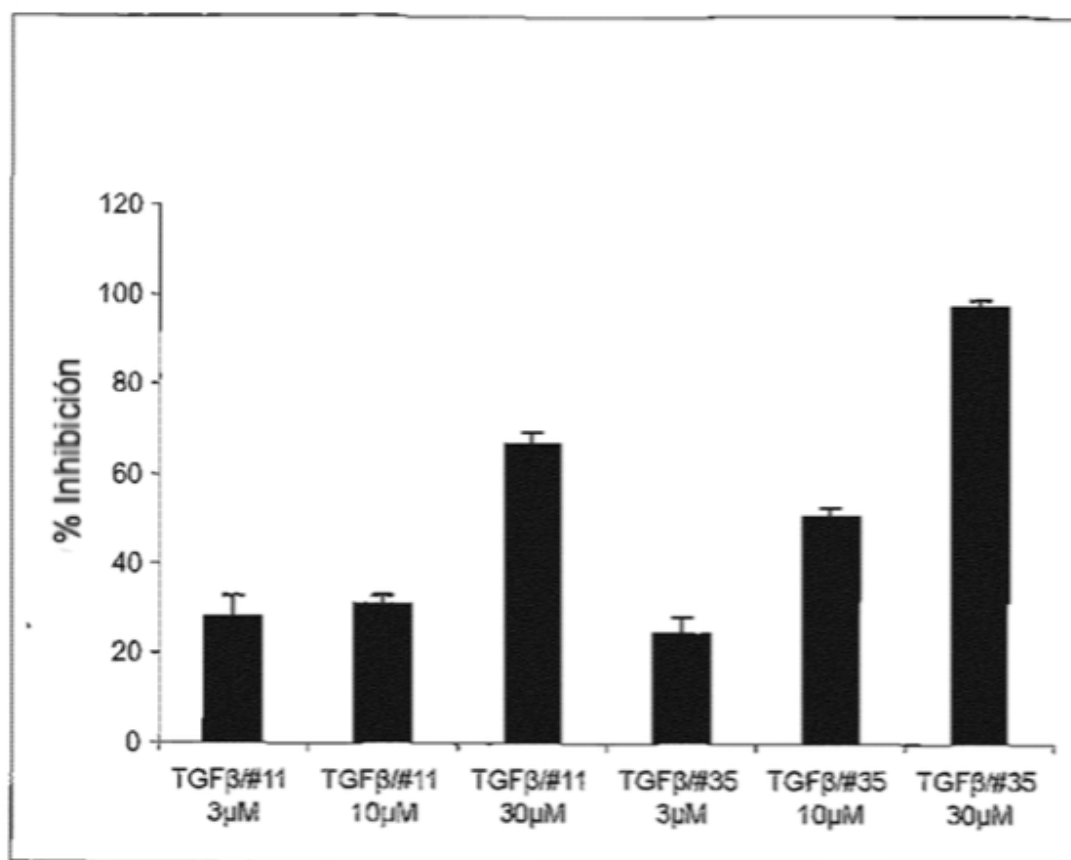


FIGURA 19

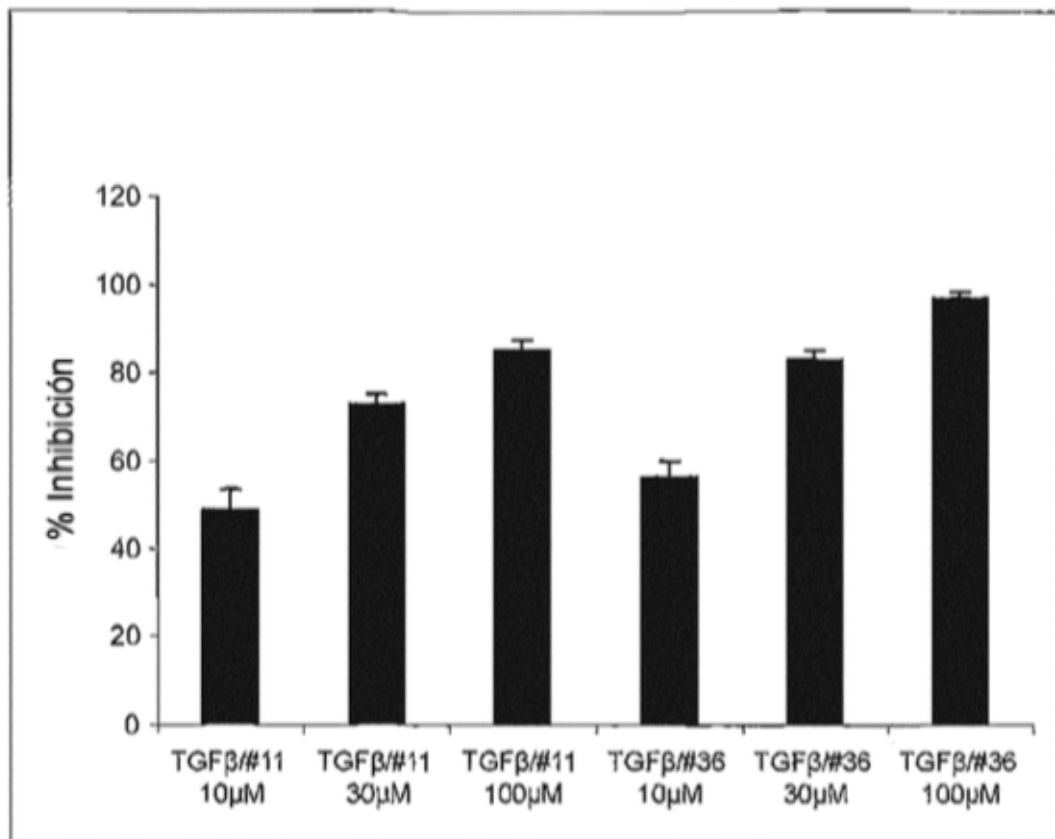


FIGURA 20

Concentración de plasma FT011

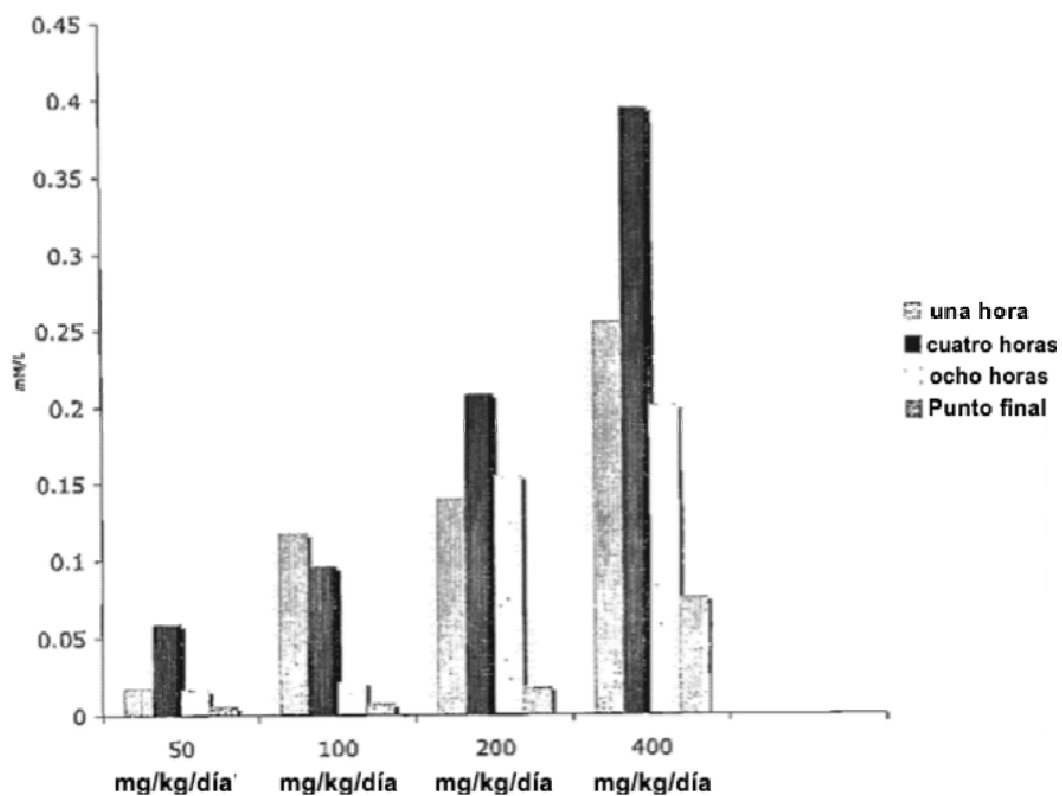


FIGURA 21

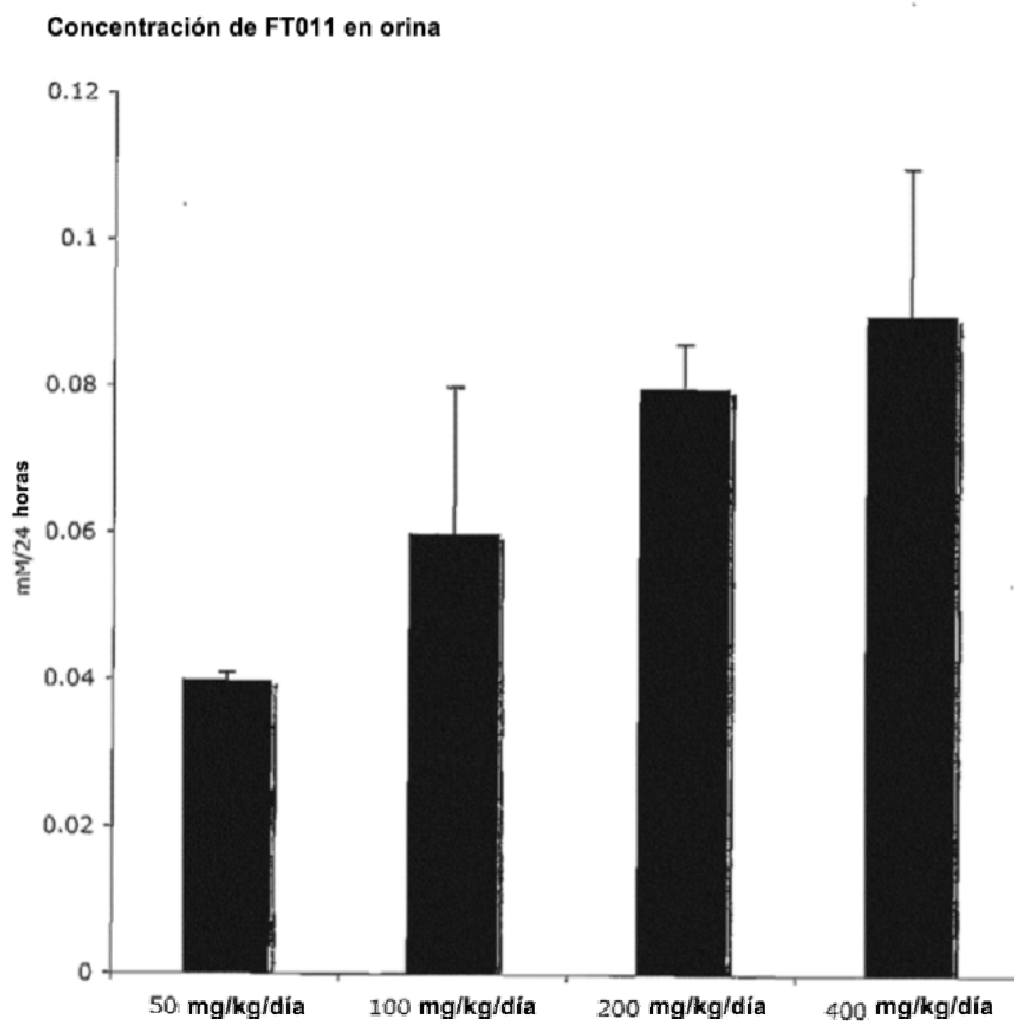


FIGURA 22

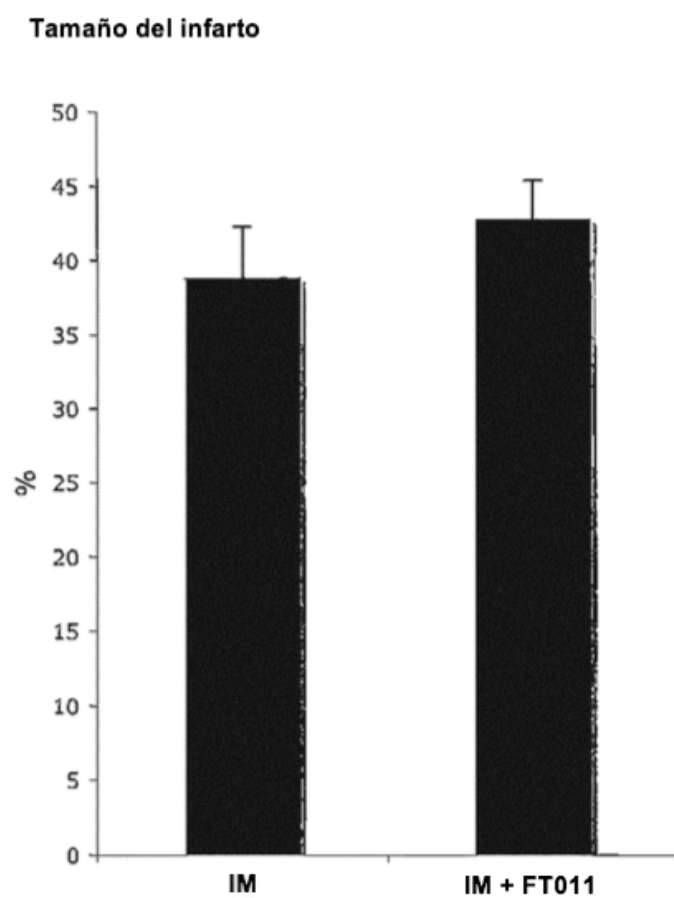


FIGURA 23

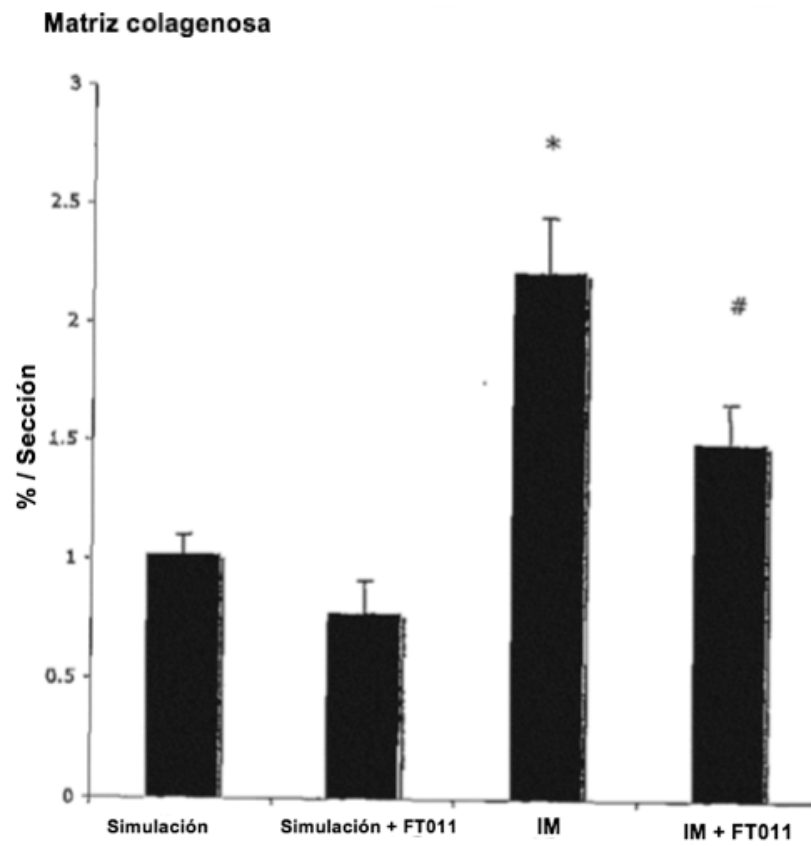


FIGURA 24

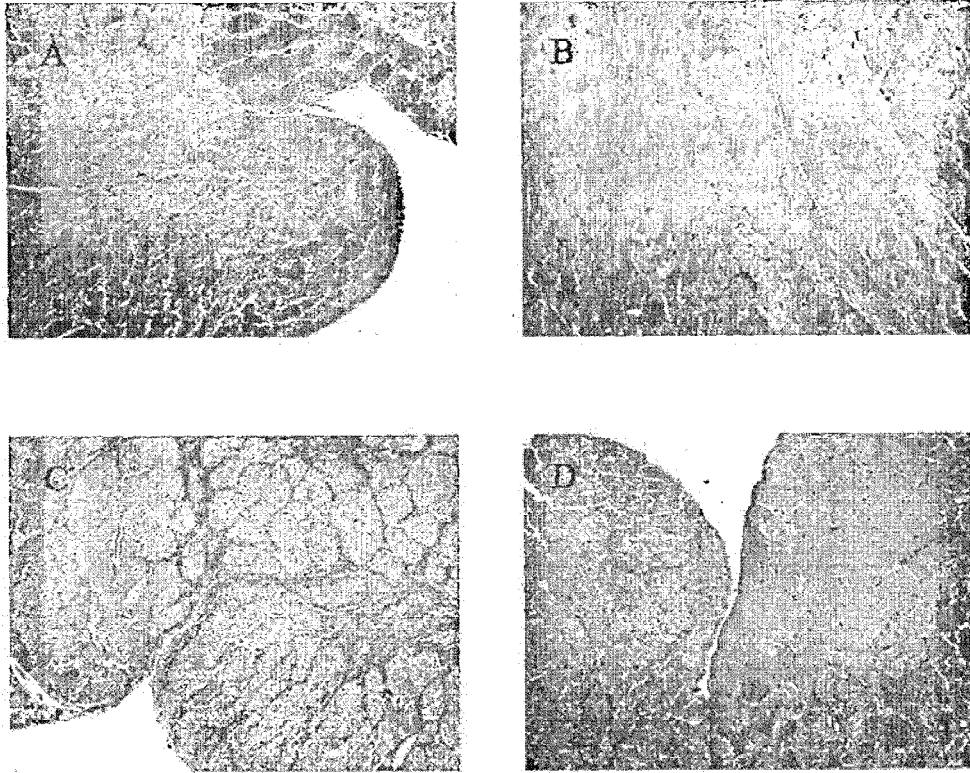


FIGURA 25

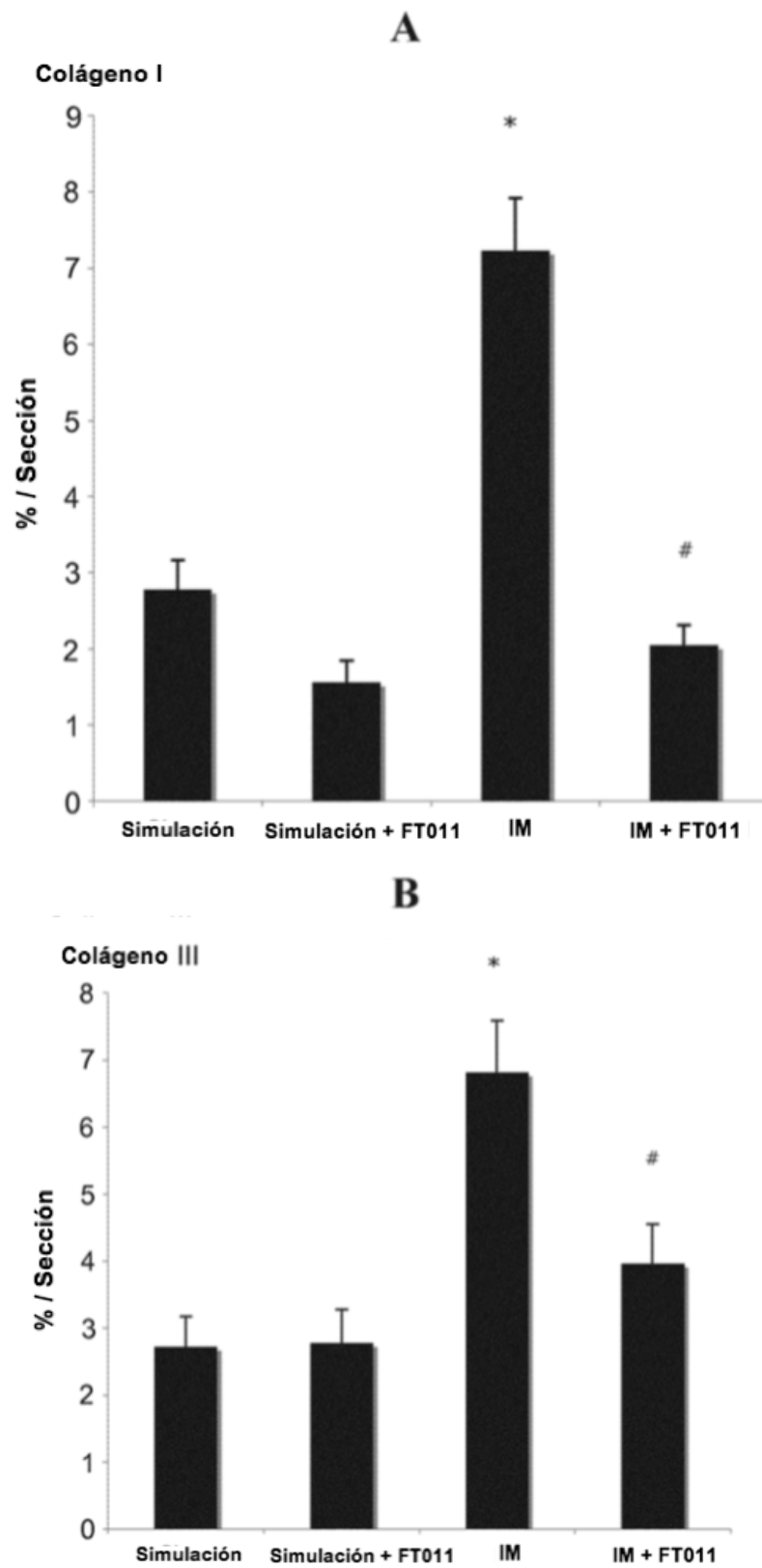


FIGURA 26

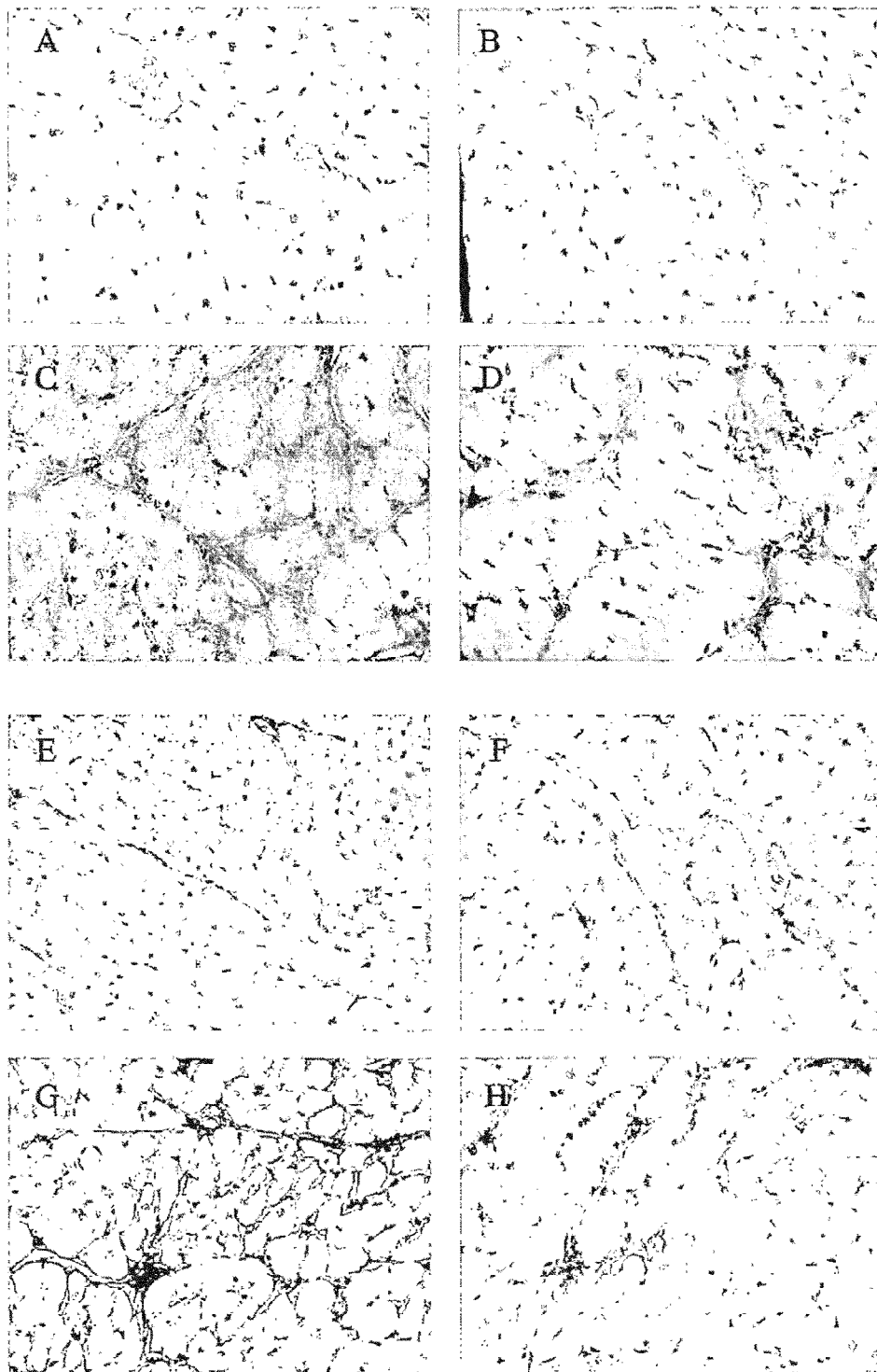


FIGURA 27

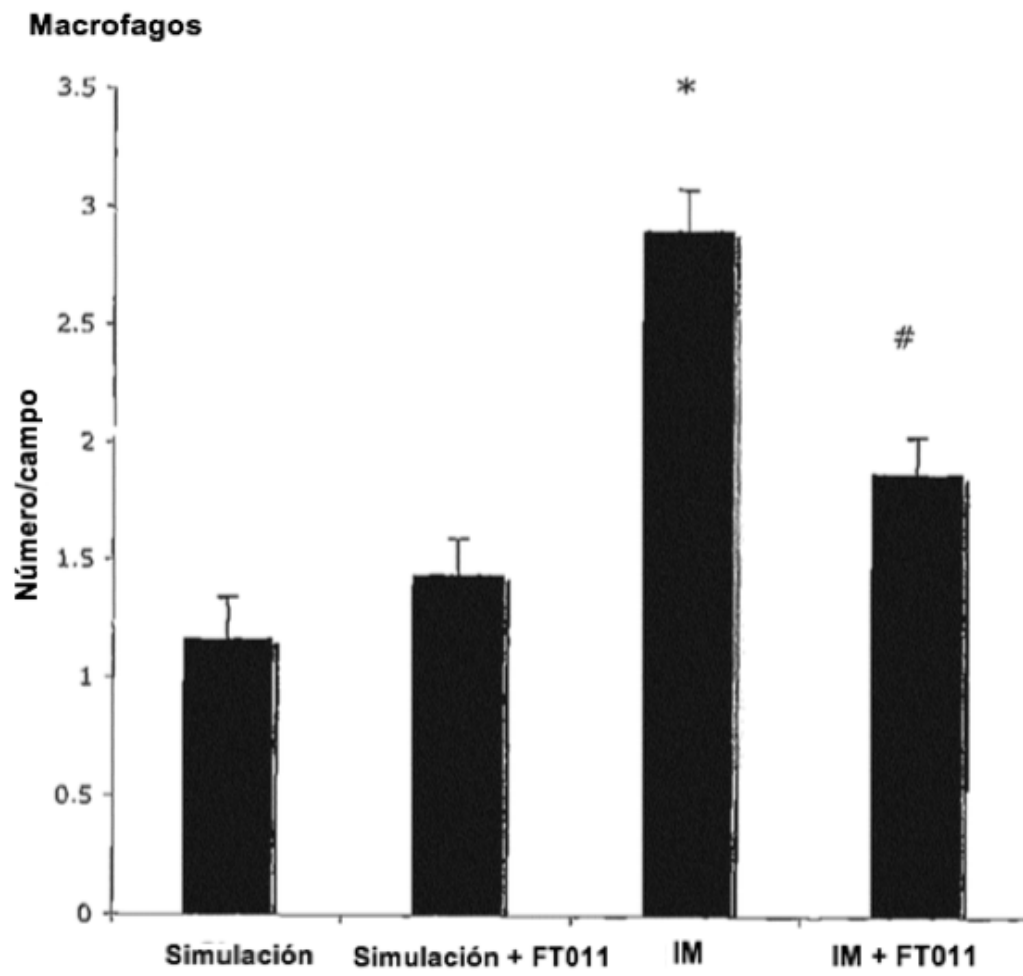


FIGURA 28

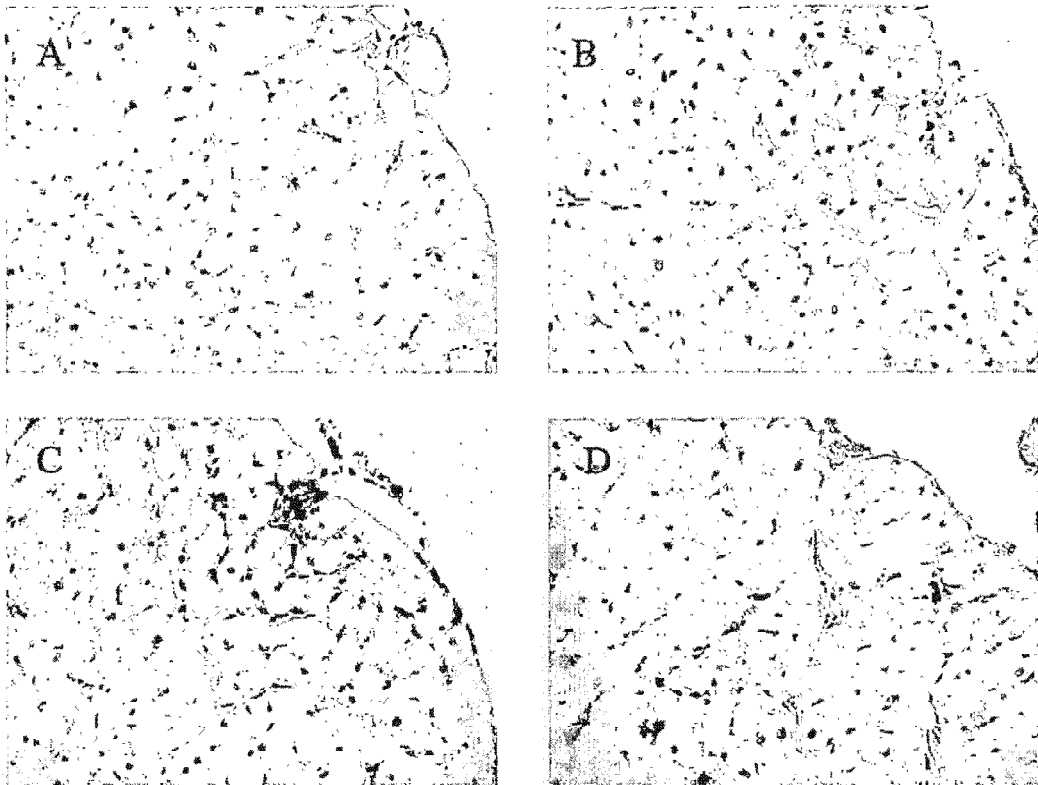


FIGURA 29

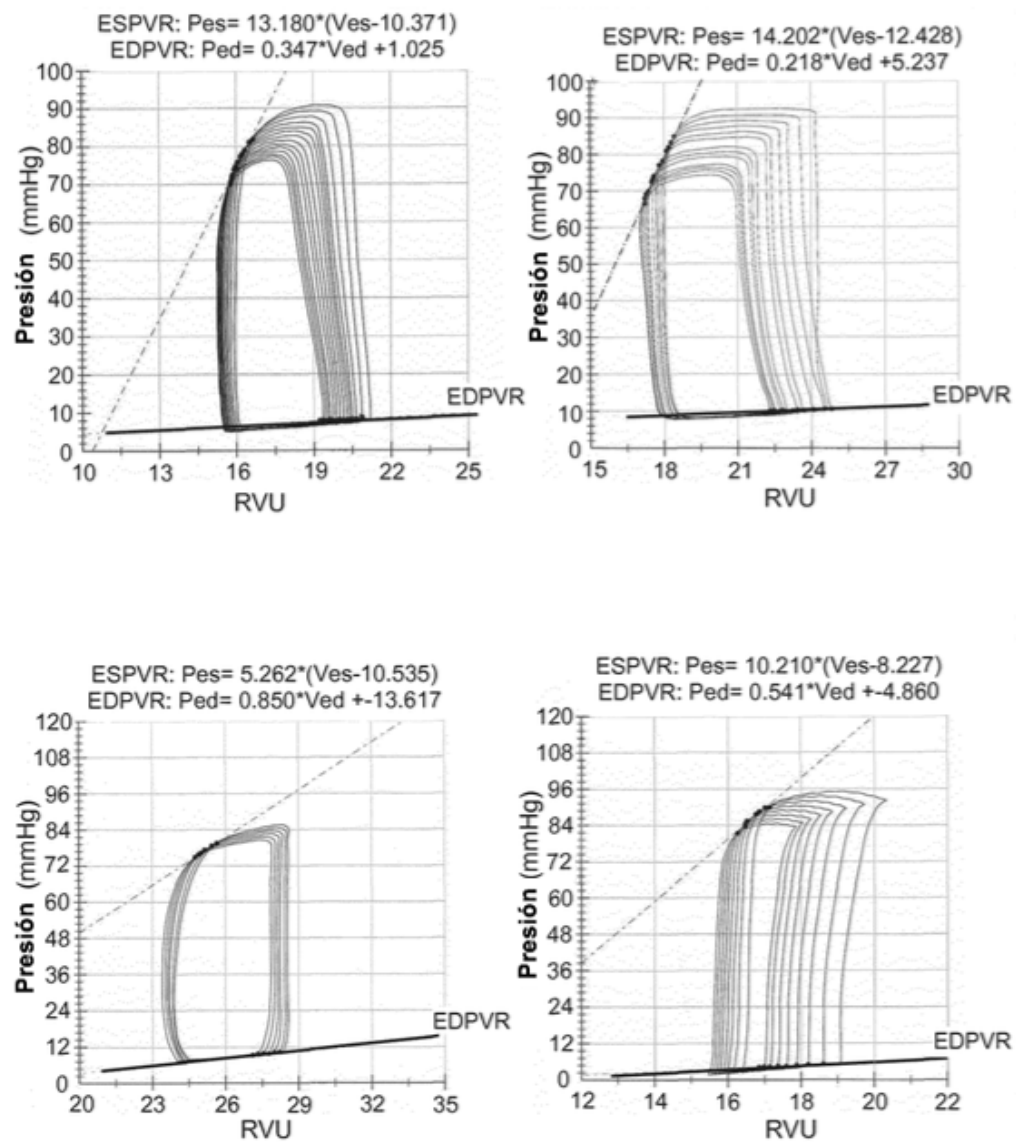


FIGURA 30

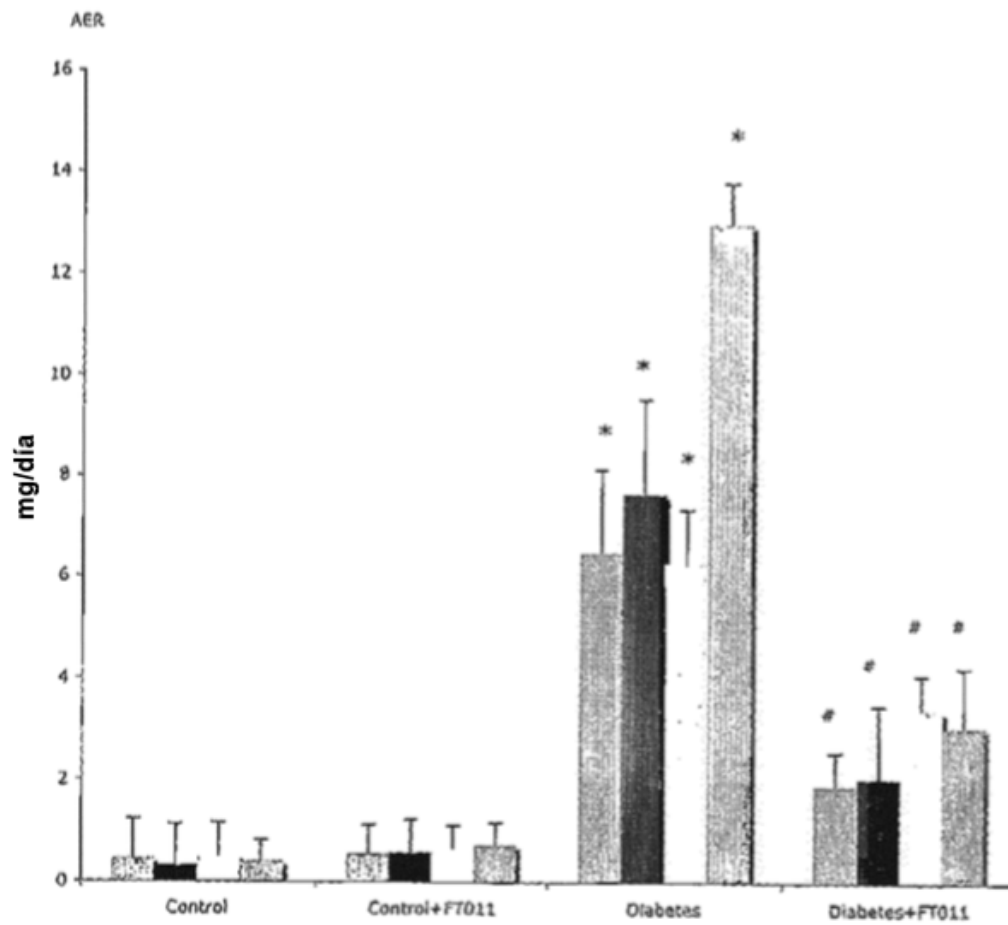


FIGURA 31

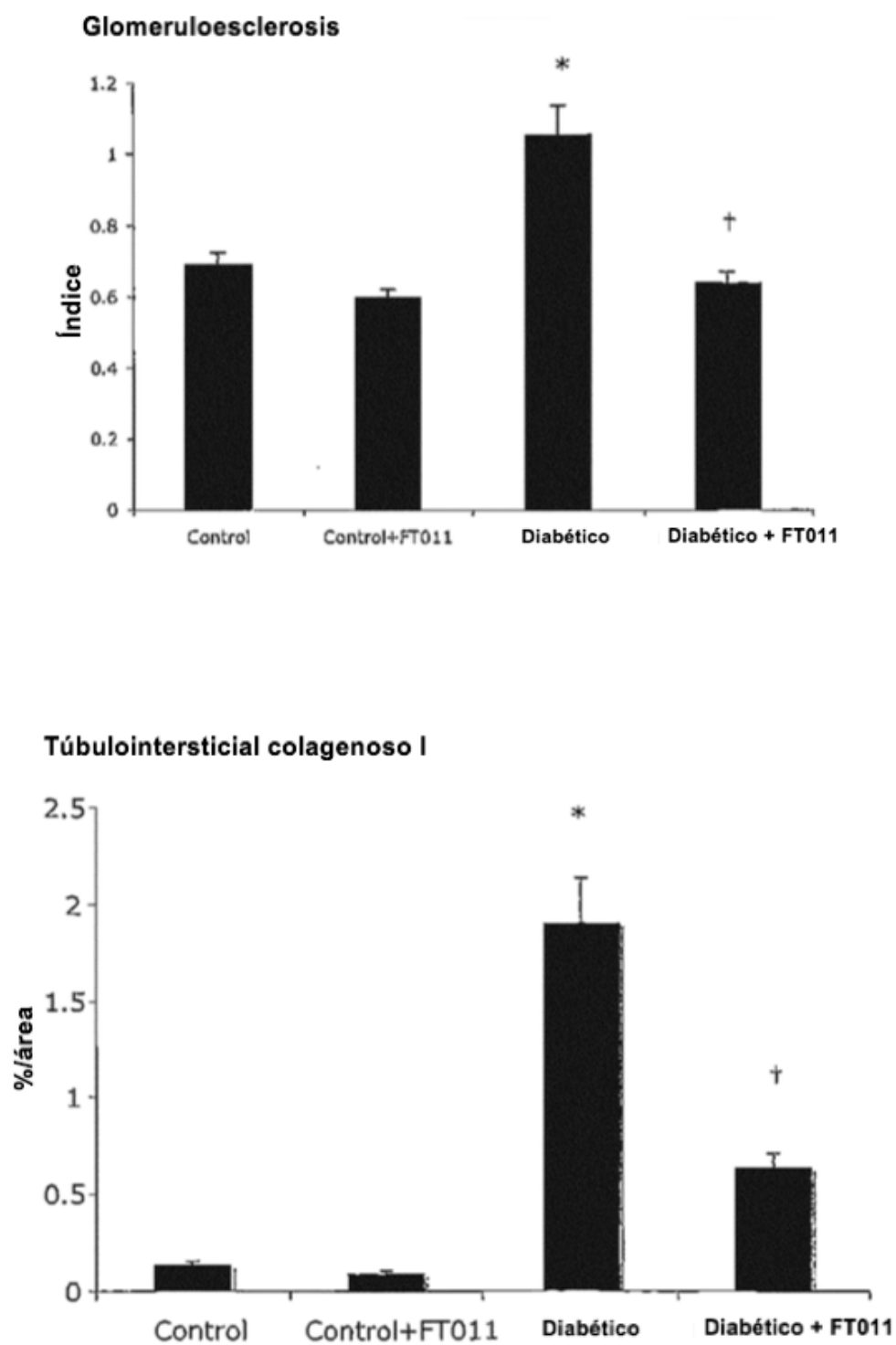


FIGURA 32

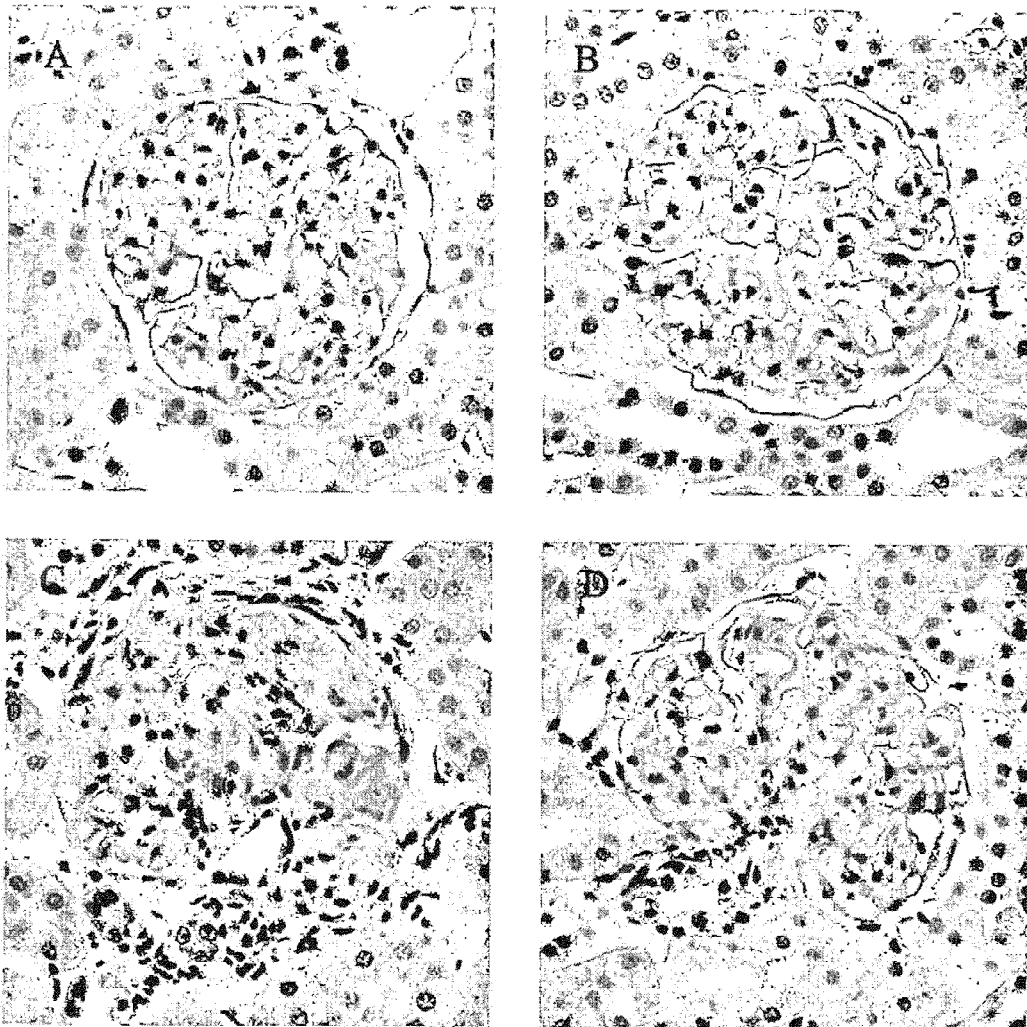


FIGURA 33

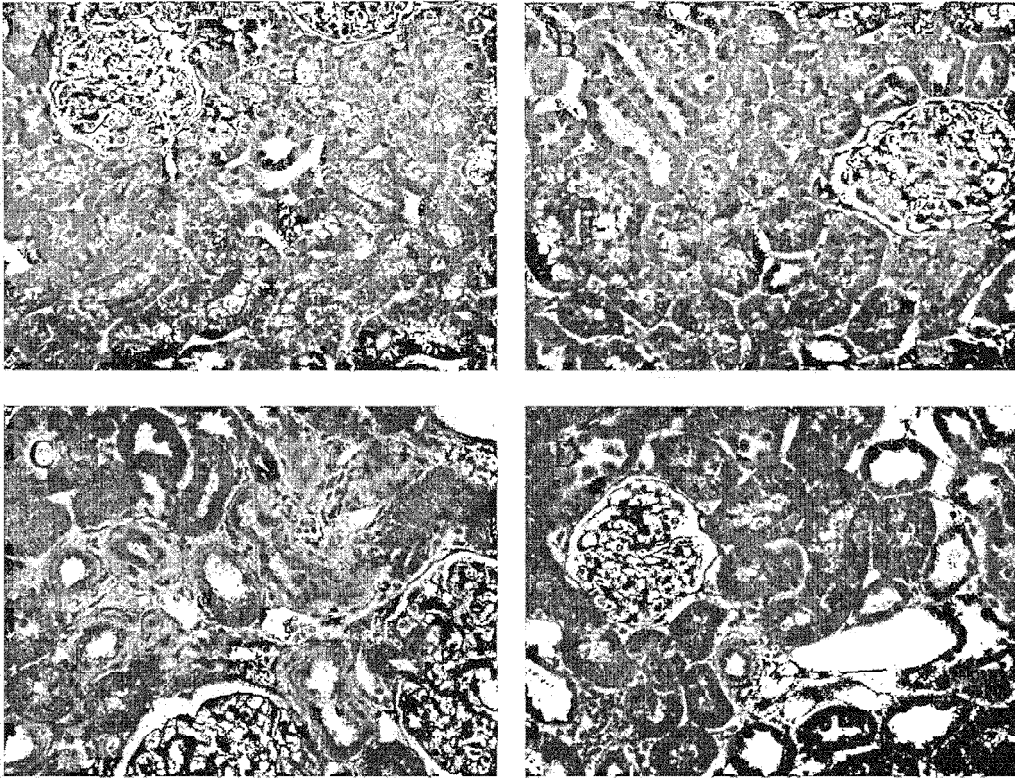


FIGURA 34