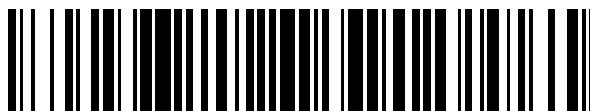


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 689 541**

51 Int. Cl.:

C07D 309/38	(2006.01) A61K 31/404	(2006.01)
C07D 405/06	(2006.01) A61K 31/4178	(2006.01)
C07D 407/06	(2006.01) A61K 31/427	(2006.01)
C07D 407/12	(2006.01)	
C07D 409/06	(2006.01)	
C07D 417/06	(2006.01)	
A61P 31/00	(2006.01)	
A61K 31/366	(2006.01)	
A61K 31/381	(2006.01)	
A61K 31/4433	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **19.06.2013** **PCT/US2013/046655**

87 Fecha y número de publicación internacional: **27.12.2013** **WO13192352**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.06.2013** **E 13733201 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.07.2018** **EP 2861570**

54 Título: **Agentes antibacterianos: derivados de aril mixopironina**

30 Prioridad:

19.06.2012 US 201261661670 P

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

14.11.2018

73 Titular/es:

RUTGERS, THE STATE UNIVERSITY OF NEW JERSEY (50.0%)
Old Queens Building Somerset and George Streets
New Brunswick, NJ 08903, US y
PROVID PHARMACEUTICALS INC. (50.0%)

72 Inventor/es:

EBRIGHT, RICHARD H.;
EBRIGHT, YON W.;
SHEN, JUAN;
BACCI, JAMES;
HIEBEL, ANNE-CECILE;
SOLVIBILE, WILLIAM;
SELF, CHRISTOPHER y
OLSON, GARY

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 689 541 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

Agentes antibacterianos: derivados de aril mixopironina

5 Antecedentes de la Invención

Las enfermedades infecciosas bacterianas matan a 100.000 personas cada año en los Estados Unidos y 11 millones de personas cada año en todo el mundo, representando casi un quinto de las muertes cada año en todo el mundo (Heron *et al.*, *Final Data for 2006. National Vital Statistics Reports*, Vol. 57 (Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades, Atlanta GA) y Organización Mundial de la Salud (2008) *The Global Burden of Disease: Actualización de 2004* (Organización Mundial de la Salud, Ginebra)). En los Estados Unidos, las infecciones bacterianas hospitalarias afectan a 2 millones de personas cada año, dando como resultado 90.000 muertes y una estimación de 30.000 millones de dólares en costes médicos (Klevins *et al.*, (2007) *Estimating health care-associated infections and deaths in U.S. hospitals. Public Health Reports*, 122, 160-166; Scott, R. (2009) *The direct medical costs of healthcare-associated infections in U.S. hospitals and benefits of prevention* (Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades, Atlanta GA)). En todo el mundo, la enfermedad infecciosa bacteriana tuberculosis mata a casi 2 millones de personas cada año. Un tercio de la población mundial está infectada actualmente por tuberculosis y la Organización Mundial de la Salud prevé que habrá casi 1000 millones de infecciones nuevas para el año 2020, 200 millones de las cuales darán como resultado enfermedad grave y 35 millones de las cuales provocarán la muerte. Las enfermedades infecciosas bacterianas también son instrumentos potenciales de guerra bacteriológica y bioterrorismo.

25 Durante seis décadas, los antibióticos han sido una defensa contra las enfermedades infecciosas bacterianas. Esta defensa está fallando debido a la aparición de cepas bacterianas resistentes. Para todos los patógenos bacterianos importantes, han surgido cepas resistentes a al menos un antibiótico actual. Para varios patógenos bacterianos, incluyendo la tuberculosis, han surgido cepas resistentes a todos los antibióticos actuales.

La ARN polimerasa (ARNP) bacteriana es una diana demostrada de terapia antibacteriana (Darst, S. (2004) *Trends Biochem. Sci.* 29, 159-162; Chopra, I. (2007) *Curr. Opin. Investig. Drugs* 8, 600-607; Villain-Guillot, P., Bastide, L., Gualtieri, M. y Leonetti, J. (2007) *Drug Discov. Today* 12, 200-208; Ho, M., Hudson, B., Das, K., Arnold, E., Ebricht, R. (2009) *Curr. Opin. Struct. Biol.* 19, 715-723; y Srivastava *et al.* (2011) *Curr. Opin. Microbiol.* 14, 532-543). La conveniencia de la ARNP bacteriana como una diana para terapia antibacteriana se deduce del hecho de que la ARNP bacteriana es una enzima esencial (lo que permite la eficacia), el hecho de que secuencias de las subunidades de la ARNP bacteriana están altamente conservadas (lo que permite actividad de amplio espectro) y el hecho de que secuencias de las subunidades de ARNP bacteriana estén altamente conservadas en ARNP I, ARNP II y ARNP III humanas (lo que permite selectividad terapéutica).

Los agentes antibacterianos de rifamicina actúan uniéndose con e inhibiendo la ARNP bacteriana (Darst, S. (2004) *Trends Biochem. Sci.* 29, 159-162; Chopra, I. (2007) *Curr. Opin. Investig. Drugs* 8, 600-607; Villain-Guillot, P., Bastide, L., Gualtieri, M. y Leonetti, J. (2007) *Drug Discov. Today* 12, 200-208; y Ho, M., Hudson, B., Das, K., Arnold, E., Ebricht, R. (2009) *Curr. Opin. Struct. Biol.* 19, 715-723). Las rifamicinas se unen con un sitio en ARNP bacteriana adyacente al centro activo de ARNP y evitan la extensión de cadenas de ARN más allá de una longitud de 2-3 nt. Las rifamicinas tienen uso clínico en la actualidad en el tratamiento de infecciones bacterianas tanto grampositivas como gramnegativas. Las rifamicinas son particularmente importantes en el tratamiento de la tuberculosis; las rifamicinas son agentes antituberculosis de primera línea y están entre los pocos agentes antituberculosis capaces de destruir bacterias de tuberculosis no replicantes.

La utilidad clínica de los agentes antibacterianos de rifamicina está amenazada por la existencia de cepas bacterianas resistentes a rifamicinas (Darst, S. (2004) *Trends Biochem. Sci.* 29, 159-162; Chopra, I. (2007) *Curr. Opin. Investig. Drugs* 8, 600-607; Villain-Guillot, P., Bastide, L., Gualtieri, M. y Leonetti, J. (2007) *Drug Discov. Today* 12, 200-208; y Ho, M., Hudson, B., Das, K., Arnold, E., Ebricht, R. (2009) *Curr. Opin. Struct. Biol.* 19, 715-723).

La resistencia a rifamicinas implica típicamente sustitución de restos en o inmediatamente adyacentes al sitio de unión a rifamicina en ARNP bacteriana, es decir, sustituciones que reducen directamente la unión de rifamicinas.

55 A la vista del riesgo para la salud pública que suponen las infecciones bacterianas resistentes a rifamicina y multirresistentes a fármacos, existe una necesidad urgente de nuevos agentes antibacterianos que (i) inhiben ARNP bacteriana (y por lo tanto tienen los mismos efectos bioquímicos que las rifamicinas), pero que (ii) inhiben ARNP bacteriana mediante sitios de unión que no solapan con el sitio de unión a rifamicina (y por lo tanto no comparten resistencia cruzada con rifamicinas).

60 Se ha identificado una nueva diana farmacéutica, la "región de cambio", en la estructura de ARNP bacteriana (documento W02007/094799; Mukhopadhyay, J. *et al.* (2008) *Cell*. 135, 295-307; véase también Belogurov, G. *et al.* (2009) *Nature*. 45, 332-335; Ho *et al.* (2009) *Curr. Opin. Struct. Biol.* 19, 715-723; Srivastava *et al.* (2011) *Curr. Opin. Microbiol.* 14, 532-543). La región de cambio es un elemento estructural que media en cambios conformacionales necesarios para que ARNP se una con y conserve el molde de ADN en la transcripción. La región de cambio se

localiza en la base de la hendidura de centro activo de ARNP y actúa como la bisagra que media en la apertura de la hendidura de centro activo para permitir la unión de ADN y que media en el cierre de la hendidura de centro activo para permitir la conservación de ADN. La región de cambio puede actuar como un sitio de unión para compuestos que inhiben la expresión de genes bacterianos y destruyen bacterias. Ya que la región de cambio está altamente conservada en especies bacterianas, los compuestos que se unen con la región de cambio son activos contra un amplio espectro de especies bacterianas. Ya que la región de cambio no solapa con el sitio de unión a rifamicina, compuestos que se unen con la región de cambio no tienen resistencia cruzada con rifamicinas.

Se ha mostrado que el antibiótico de α -pirona mixopironina (Myx) actúa mediante interacciones con la región de cambio de ARNP bacteriana (W02007/094799; Mukhopadhyay, J. *et al.* (2008) *Cell*. 135, 295-307; véase también Belogurov, G. *et al.* (2009) *Nature*. 45, 332-335; Ho *et al.* (2009) *Curr. Opin. Struct. Biol.* 19, 715-723; Srivastava *et al.* (2011) *Curr. Opin. Microbiol.* 14, 532-543). Myx se une con la región de cambio de ARNP, inmoviliza la región de cambio de ARNP en un único estado conformacional e interfiere con la formación de un complejo de inicio de la transcripción catalíticamente competente. Se producen sustituciones de aminoácidos en ARNP que confieren resistencia a Myx solamente en la región de cambio de ARNP. No hay ningún solapamiento entre sustituciones de aminoácidos que confiera resistencia a Myx y sustituciones de aminoácidos que confiere resistencia a rifamicinas y, en consecuencia, no hay ninguna resistencia cruzada entre Myx y rifamicinas.

Se ha determinado una estructura cristalina de una ARNP bacteriana no patógena, ARNP de *Thermus thermophilus*, en complejo con Myx y se han construido modelos de homología de ARNP bacteriana patógena, incluyendo ARNP de *Mycobacterium tuberculosis* y ARNP de *Staphylococcus aureus*, en complejo con Myx (W02007/094799; Mukhopadhyay, J. *et al.* (2008) *Cell*. 135, 295-307; véase también Belogurov, G. *et al.* (2009) *Nature*. 45, 332-335; Ho *et al.* (2009) *Curr. Opin. Struct. Biol.* 19, 715-723; Srivastava *et al.* (2011) *Curr. Opin. Microbiol.* 14, 532-543). La estructura cristalina y los modelos de homología definen interacciones entre ARNP y Myx y pueden usarse para entender los papeles de las cadenas laterales de Myx "oeste" y "este" así como el núcleo de α -pirona.

Los análogos de mixopironina B se desvelan como inhibidores potenciales de la ARN polimerasa bacteriana en *Bioorg. Med. Chem. Lett.* (2007), 17, 6797-6800.

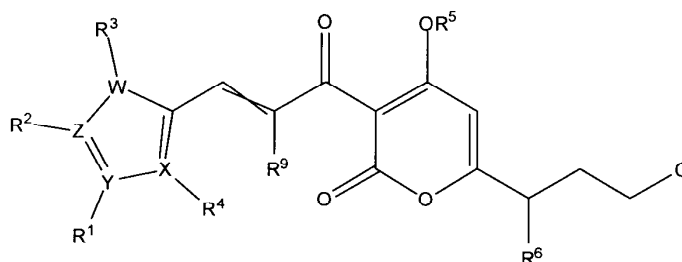
Compendio de la Invención

Un objeto de la presente invención es proporcionar compuestos que tengan utilidad como inhibidores de ARNP bacteriana.

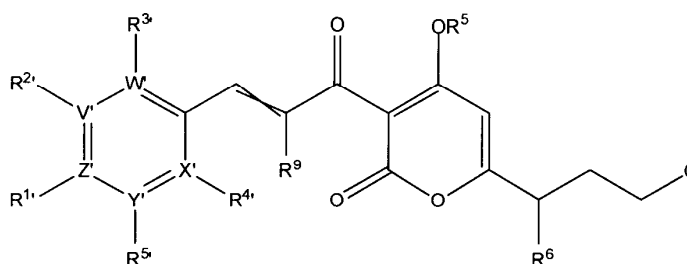
Un objeto de la presente invención es proporcionar compuestos que tengan utilidad como inhibidores del crecimiento bacteriano.

Un objeto particular de la presente invención es proporcionar compuestos y composiciones farmacéuticas que tengan utilidad en el tratamiento de infección bacteriana en un mamífero.

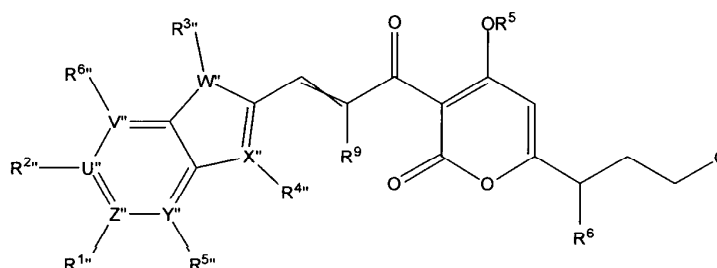
Por consiguiente, en una realización, la invención proporciona un compuesto de la invención que es de fórmula Ia, Ib o Ic:



Ia,



Ib,

**Ic**

o una de sus sales, en donde:

- 5 W es azufre, oxígeno o nitrógeno;
 X, Y y Z son individualmente carbono o nitrógeno, en donde al menos dos de X, Y y Z son carbono;
 uno de R¹ y R² es alquilo C₁-C₁₀, alqueno C₂-C₁₀, alcoxi C₁-C₁₀, arilo, heteroarilo o NR^aR^b, en donde cualquier alquilo C₁-C₁₀, alqueno C₂-C₁₀ o alcoxi C₁-C₁₀, está opcionalmente
 10 sustituido con al menos uno de halógeno, hidroxilo, alcoxi C₁-C₅, tetrahydrofurano o furano, y en donde cualquier arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con al menos uno de halógeno, hidroxilo, alquilo C₁-C₅ o alcoxi C₁-C₅, en donde cualquier alquilo C₁-C₅ y alcoxi C₁-C₅ está opcionalmente sustituido con al menos uno de halógeno, hidroxilo o alcoxi C₁-C₅; o uno de R¹ y R² es un heterociclo, saturado, parcialmente insaturado o aromático de 5-6 miembros que está opcionalmente
 15 sustituido con al menos uno de halógeno, hidroxilo, alquilo C₁-C₁₀, alqueno C₂-C₁₀ o alcoxi C₁-C₁₀; y el otro de R¹ y R² está ausente o es uno de H, halógeno o alquilo C₁-C₁₀;
 R³ está ausente o es uno de H, alquilo C₁-C₂ o alquilo C₁-C₂ sustituido con halógeno;
 R⁴ está ausente o es uno de H, halógeno, alquilo C₁-C₂ o alquilo C₁-C₂ sustituido con halógeno;
 V', W', X', Y' y Z' son individualmente carbono o nitrógeno; en donde al menos tres de V', W', X', Y' y Z' son
 20 carbono;
 uno de R¹ y R² es alquilo C₁-C₁₀, alqueno C₂-C₁₀, alcoxi C₁-C₁₀, arilo, heteroarilo o NR^aR^b, en donde cualquier alquilo C₁-C₁₀, alqueno C₂-C₁₀ o alcoxi C₁-C₁₀, está opcionalmente sustituido con al menos uno de halógeno, hidroxilo, alcoxi C₁-C₅, tetrahydrofurano o furano, y en donde cualquier arilo o heteroarilo está
 25 opcionalmente sustituido con al menos uno de halógeno, hidroxilo, alquilo C₁-C₅ o alcoxi C₁-C₅, en donde cualquier alquilo C₁-C₅ y alcoxi C₁-C₅ está opcionalmente sustituido con al menos uno de halógeno, hidroxilo o alcoxi C₁-C₅; o uno de R¹ y R² es un heterociclo, saturado, parcialmente insaturado o aromático de 5-6 miembros que está opcionalmente sustituido con al menos uno de halógeno, hidroxilo, alquilo C₁-C₁₀, alqueno C₂-C₁₀ o alcoxi C₁-C₁₀; y el otro de R¹ y R² está ausente o es uno de H, halógeno o alquilo C₁-C₁₀;
 R³, R⁴, y R⁵ están cada uno independientemente ausentes o son H, halógeno, alquilo C₁-C₂ o alquilo C₁-C₂ sustituido con halógeno;
 30 W'' es azufre, oxígeno o nitrógeno;
 U'', V'', X'', Y'', y Z'' son individualmente carbono o nitrógeno, en donde al menos tres de U'', V'', X'', Y'', y Z'' son carbono;
 uno de R¹ y R² es alquilo C₁-C₁₀, alqueno C₂-C₁₀, alcoxi C₁-C₁₀, arilo, heteroarilo o NR^aR^b, en donde cualquier alquilo C₁-C₁₀, alqueno C₂-C₁₀ o alcoxi C₁-C₁₀, está opcionalmente sustituido con al menos uno de
 35 halógeno, hidroxilo, alcoxi C₁-C₅, tetrahydrofurano o furano, y en donde cualquier arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con al menos uno de halógeno, hidroxilo, alquilo C₁-C₅ o alcoxi C₁-C₅, en donde cualquier alquilo C₁-C₅ y alcoxi C₁-C₅ está opcionalmente sustituido con al menos uno de halógeno, hidroxilo o alcoxi C₁-C₅; o uno de R¹ y R² es un heterociclo, saturado, parcialmente insaturado o aromático de 5-6 miembros que está opcionalmente
 40 sustituido con al menos uno de halógeno, hidroxilo, alquilo C₁-C₁₀, alqueno C₂-C₁₀ o alcoxi C₁-C₁₀; y el otro de R¹ y R² está ausente o es uno de H, halógeno o alquilo C₁-C₁₀;
 R³ está ausente o es uno de H, alquilo C₁-C₂ o alquilo C₁-C₂ sustituido con halógeno;
 R⁴, R⁵, y R⁶ están cada uno independientemente ausentes o son H, halógeno, alquilo C₁-C₂ o alquilo C₁-C₂ sustituido con halógeno;
 45 R⁵ y R⁶ son individualmente H o metilo;
 G es uno de -CH=CH-NHC(O)-R⁷, -CH=CH-NHC(S)-R⁷, -CH₂CH₂NHC(O)-R⁷, o -CH₂CH₂NHC(S)-R⁷,
 R⁷ es uno de -O(alquilo C₁-C₆) o -S(alquilo C₁-C₆),
 R⁹ es alquilo C₁-C₁₀ opcionalmente sustituido con NR^aR^b;
 50 cada R^a es alquilo C₁-C₁₀, que está opcionalmente sustituido con al menos uno de halógeno, hidroxilo o alcoxi C₁-C₅; y
 cada R^b es H o alquilo C₁-C₁₀, que está opcionalmente sustituido con al menos uno de halógeno, hidroxilo o alcoxi C₁-C₅.

55 La invención también proporciona un compuesto de fórmula Ia, Ib o Ic, o una sal farmacéuticamente aceptable del

mismo para su uso en el tratamiento médico.

La invención también proporciona un compuesto de fórmula Ia, Ib o Ic, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en la profilaxis o el tratamiento de una infección bacteriana.

La invención también proporciona una composición que comprende un compuesto de fórmula Ia, Ib o Ic, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y vehículo farmacéuticamente aceptable.

La invención también proporciona el uso no terapéutico de un compuesto de la invención como un inhibidor de una ARN polimerasa bacteriana.

La invención también proporciona el uso de un compuesto de la invención como un agente antibacteriano.

La invención también proporciona un compuesto de la invención para su uso como un desinfectante, un esterilizante, un antipodredumbre, un antiséptico o un antiinfeccioso.

En el presente documento también se desvela el uso de un compuesto de fórmula Ia, Ib o Ic, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la preparación de un medicamento para la profilaxis o el tratamiento de una infección bacteriana en un mamífero.

En el presente documento también se desvela un método para inhibir una ARN polimerasa bacteriana, que comprende poner en contacto una ARN polimerasa bacteriana con un compuesto de la invención.

También se desvela en el presente documento un método para tratar una infección bacteriana en un mamífero, que comprende administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula Ia, Ib o Ic, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Descripción detallada de la Invención

Definiciones

Se usan las siguientes definiciones, a menos que se indique otra cosa.

El término "halo" significa flúor, cloro, bromo o yodo.

El término "alquilo" usado solo o como parte de un resto más largo, incluye cadenas tanto lineales como ramificadas. Por ejemplo, alquilo C₁-C₁₀ incluye grupos alquilo de cadena tanto lineal como ramificada que tiene de uno a diez átomos de carbono. El término alquilo también incluye grupos cicloalquilo (por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo), así como grupos (cicloalquil)alquilo (por ejemplo, 3-ciclohexilpropilo, ciclopentilmetilo, 2-ciclohexiletilo y 2-ciclopropiletilo).

El término "alqueno" usado solo o como parte de un resto más largo, incluye un alquilo que tiene uno o más dobles enlaces. Por ejemplo, alqueno C₂-C₁₀ incluye grupos de cadena tanto lineal como ramificada que tienen de dos a diez átomos de carbono y uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) dobles enlaces, así como grupos (cicloalquil)alquilo que tienen uno o más dobles enlaces en la porción cicloalquilo o en la porción alquilo del (cicloalquil)alquilo.

El término "alcoxi" usado solo o como parte de un resto más largo es un grupo alquil-O-, en donde el alquilo tiene cualquiera de los valores definidos en el presente documento.

El término "arilo" representa un radical fenilo o un radical carbocíclico bicíclico orto-condensado que tiene aproximadamente de nueve a diez átomos en el anillo en el que al menos un anillo es aromático. Por ejemplo, arilo puede ser fenilo, indenilo o naftilo.

El término "heteroarilo" abarca un radical de un anillo aromático monocíclico que contiene cinco o seis átomos en el anillo, que consiste en carbono y de uno a cuatro heteroátomos cada uno seleccionado entre el grupo que consiste en oxígeno distinto de peróxido, azufre y N(X), en donde X está ausente o es H, O, alquilo (C₁-C₄), fenilo o bencilo, así como un radical de un heterociclo bicíclico orto-condensado de aproximadamente ocho a diez átomos en el anillo que comprende de uno a cuatro heteroátomos cada uno seleccionado entre el grupo que consiste en oxígeno distinto de peróxido, azufre y N(X). Por ejemplo, el heteroarilo puede ser furilo, imidazolilo, triazolilo, triazinilo, oxazoilo, isoxazoilo, tiazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, pirrolilo, pirazinilo, tetrazolilo, piridilo, (o su N-óxido), tienilo, pirimidinilo (o su N-óxido), indolilo, isoquinolilo (o su N-óxido) o quinolilo (o su N-óxido).

El término "heterociclo" o anillo "heterocíclico", como se usa en la presente memoria, se refiere a un anillo que tiene al menos un átomo distinto de carbono en el anillo, en donde el átomo se selecciona entre el grupo que consiste en oxígeno, nitrógeno y azufre. El anillo puede ser saturado, parcialmente insaturado o aromático. El término incluye anillos individuales (por ejemplo, monocíclicos) saturados, parcialmente insaturados y aromáticos (por ejemplo,

anillos de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros) de aproximadamente 1 a 6 átomos de carbono y de aproximadamente 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en oxígeno, nitrógeno y azufre en el anillo. En una realización, el término incluye heterociclos saturados, parcialmente insaturados y aromáticos de 5-6 miembros que incluyen 1-5 átomos de carbono y 1-4 heteroátomos.

Una combinación de sustituyentes o variables es permisible únicamente si tal combinación da como resultado un compuesto estable o químicamente factible. La expresión "compuestos estables", según se usa en la presente memoria, se refiere a compuestos que poseen una estabilidad suficiente para permitir su fabricación y que mantienen la integridad del compuesto durante un periodo de tiempo suficiente para ser útiles para los propósitos detallados en el presente documento (por ejemplo, formulación en productos terapéuticos, intermedios para su uso en la producción de productos terapéuticos, compuestos intermedios aislables o almacenables, tratamiento de una enfermedad o afección sensible a agentes terapéuticos).

A menos que se indique otra cosa, las estructuras representadas en la presente memoria también están destinadas a incluir todas las formas estereoquímicas de la estructura (es decir, las configuraciones R y S para cada centro asimétrico). Por lo tanto, isómeros estereoquímicos individuales, así como mezclas enantioméricas y diastereoméricas, de los presentes compuestos están dentro del alcance de la invención. De forma análoga, isómeros E y Z, o mezclas de los mismos, de olefinas dentro de las estructuras también están dentro del alcance de la invención.

A menos que se indique otra cosa, las estructuras representadas en la presente memoria también están destinadas a incluir compuestos que se diferencian únicamente por la presencia de uno o más átomos enriquecidos isotópicamente, por ejemplo, compuestos que tienen las presentes estructuras excepto por el reemplazo de un átomo de hidrógeno por uno de deuterio o tritio, o el reemplazo de un carbono por un carbono enriquecido ^{13}C o ^{14}C .

Los compuestos de esta invención pueden existir en formas tautoméricas, tales como tautómeros ceto-enol. La representación de un solo tautómero se entiende que representa el compuesto en todas sus formas tautoméricas.

La expresión "farmacéuticamente aceptable", según se usa en la presente memoria, se refiere a un componente, es decir, dentro del alcance del criterio médico, adecuado para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y otros mamíferos sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica y similares, y son coherentes con una relación beneficio/riesgo razonable. Una "sal farmacéuticamente aceptable" significa cualquier sal no tóxica que, una vez administrada a un receptor, es capaz de proporcionar, tanto directa como indirectamente, un compuesto de esta invención.

Los ácidos empleados comúnmente para formar sales farmacéuticamente aceptables incluyen ácidos inorgánicos, tales como bisulfuro de hidrógeno, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico, así como ácidos orgánicos, tales como ácido para-toluenosulfónico, ácido salicílico, ácido tartárico, ácido bitartárico, ácido ascórbico, ácido maleico, ácido besílico, ácido fumárico, ácido glucónico, ácido glucurónico, ácido fórmico, ácido glutámico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido láctico, ácido oxálico, ácido para-bromofenilsulfónico, ácido carbónico, ácido succínico, ácido cítrico, ácido benzoico y ácido acético, así como ácidos inorgánicos y orgánicos relacionados. Tales sales farmacéuticamente aceptables incluyen por tanto sulfato, piro-sulfato, bisulfato, sulfito, bisulfito, fosfato, monohidrogenofosfato, dihidrogenofosfato, metafosfato, pirofosfato, cloruro, bromuro, yoduro, acetato, propionato, decanoato, caprilato, acrilato, formiato, isobutirato, caprato, heptanoato, propiolato, oxalato, malonato, succinato, suberato, sebacato, fumarato, maleato, butin-1,4-dioato, hexin-1,6-dioato, benzoato, clorobenzoato, metilbenzoato, dinitrobenzoato, hidroxibenzoato, metoxibenzoato, ftalato, tereftalato, sulfonato, xileno sulfonato, fenilacetato, fenilpropionato, fenilbutirato, citrato, lactato, β -hidroxibutirato, glicolato, maleato, tartrato, metanosulfonato, propanosulfonato, naftaleno-1-sulfonato, naftaleno-2-sulfonato, mandelato y otras sales. En una realización, las sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables incluyen aquellas formadas con ácidos minerales, tales como ácido clorhídrico y ácido bromhídrico, y especialmente aquellas formadas con ácidos orgánicos, tales como ácido maleico.

La sal farmacéuticamente aceptable también puede ser una sal de un compuesto de la presente invención que tenga un grupo funcional ácido, tal como un grupo funcional de ácido carboxílico, y una base. Las bases ejemplares incluyen, pero sin limitación, hidróxidos de metales alcalinos incluyendo sodio, potasio y litio; hidróxidos de metales alcalinotérreos, tales como calcio y magnesio; hidróxidos de otros metales, tales como aluminio y cinc; amoniaco, aminas orgánicas, tales como mono, di o trialkilaminas sin sustituir o sustituidas con hidroxilo, diciclohexilamina; tributilamina; piridina; N-metilo, N-etilamina; dietilamina; trietilamina; mono, bis o tris-(2-OH-alkilamina ($\text{C}_1\text{-C}_6$)), tal como N,N-dimetil-N-(2-hidroxietil)amina o tri-(2-hidroxietil)amina; N-metil-D-glucamina; morfolina; tiomorfolina; piperidina; pirrolidina; y aminoácidos, tales como arginina, lisina, y similares.

Agentes antibacterianos

La invención proporciona nuevas composiciones de materia que inhiben con mucha potencia la ARN polimerasa bacteriana e inhiben el crecimiento bacteriano. Determinados compuestos de la presente invención muestran potencias mayores que las potencias de los productos naturales mixopironina A y B y de otros análogos conocidos

de mixopironina A y B.

Se anticipa que los compuestos de esta invención tendrán aplicaciones en el análisis de la estructura y función de la ARN polimerasa, el control de la expresión de genes bacterianos, el control del crecimiento bacteriano, la química antibacteriana, la terapia antibacteriana y el descubrimiento de fármacos.

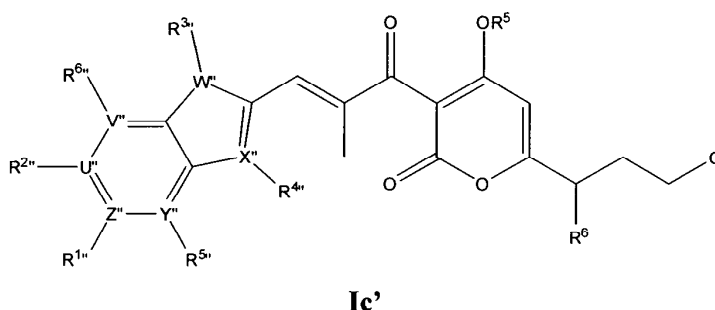
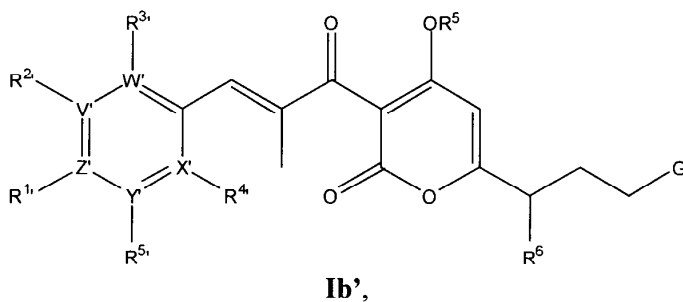
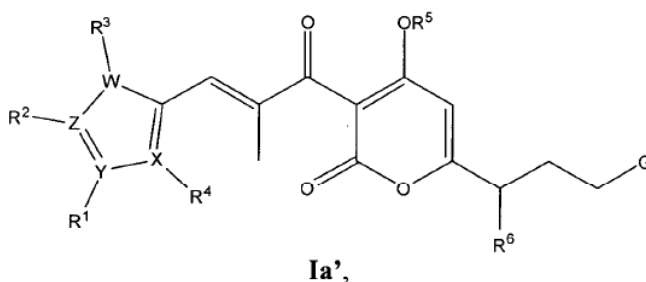
La presente invención proporciona nuevos compuestos que contienen alteraciones de la cadena lateral "oeste" de Myx que, se cree y se muestra en el ejemplo, que tiene una o más de las siguientes ventajas en relación con la cadena lateral "oeste" natural de Myx: (1) mejora de interacciones con el sitio de unión de Myx de ARNP bacteriana y un bolsillo hidrófobo adyacente, (2) aumento de la potencia de inhibición de ARNP bacteriana, (3) aumento de la potencia de la actividad antibacteriana, (4) ampliación del espectro de la actividad antibacteriana y (5) reducción de la unión a proteína en suero.

Dichos compuestos contienen una cadena lateral "este" que, se cree, que puede formar la mayoría de o todas las mismas interacciones con enlaces de hidrógeno con el sitio de unión de Myx de ARNP bacteriana que se forman por la cadena lateral "este" natural de Myx.

Los compuestos de la presente invención tienen utilidad como inhibidores de ARNP.

Los compuestos de la presente invención tienen utilidad como agentes antibacterianos.

En una realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula Ia', Ib' o Ic':



o una de sus sales, en donde:

W es azufre, oxígeno o nitrógeno;
X, Y y Z son individualmente carbono o nitrógeno, en donde al menos dos de X, Y y Z son carbono;
uno de R¹ y R² es alquilo C₁-C₈ o alcoxi C₁-C₈ opcionalmente sustituido con al menos uno de halógeno, hidroxilo, alcoxi o furanilo; y el otro de R¹ y R² está ausente o es uno de H, halógeno o alquilo C₁-C₈;

R^3 está ausente o es uno de H, alquilo C_1-C_2 o alquilo C_1-C_2 sustituido con halógeno;
 R^4 está ausente o es uno de H, halógeno, alquilo C_1-C_2 o alquilo C_1-C_2 sustituido con halógeno;
 V' , W' , X' , Y' y Z' son individualmente carbono o nitrógeno; en donde al menos cuatro de V' , W' , X' , Y' y Z' son carbono;
 uno de R^1 y R^2 es alquilo C_1-C_8 o alcoxi C_1-C_8 opcionalmente sustituido con al menos uno de halógeno, hidroxilo o alcoxi, o furanilo; y el otro de R^1 y R^2 está ausente o es uno de H, halógeno o alquilo C_1-C_8 ;
 R^3 , R^4 , y R^5 está cada uno ausente, o cada uno de R^3 , R^4 , y R^5 es H, halógeno, alquilo C_1-C_2 o alquilo C_1-C_2 sustituido con halógeno;
 W'' es azufre, oxígeno o nitrógeno;
 U'' , V'' , X'' , Y'' y Z'' son individualmente carbono o nitrógeno, en donde al menos tres de U'' , V'' , X'' , Y'' y Z'' son carbono;
 uno de $R^{1''}$ y $R^{2''}$ es alquilo C_1-C_8 o alcoxi C_1-C_8 opcionalmente sustituido con al menos uno de halógeno, hidroxilo o alcoxi, o furanilo; y el otro de $R^{1''}$ y $R^{2''}$ está ausente, o es uno de H, halógeno o alquilo C_1-C_8 ;
 $R^{3''}$ está ausente o es uno de H, alquilo C_1-C_2 o alquilo C_1-C_2 sustituido con halógeno;
 $R^{4''}$, $R^{5''}$, y $R^{6''}$ está cada uno ausente, o cada uno de $R^{4''}$, $R^{5''}$ y $R^{6''}$ es H, halógeno, alquilo C_1-C_2 o alquilo C_1-C_2 sustituido con halógeno; y
 R^5 y R^6 son individualmente H o metilo;
 G es uno de $-CH=CH-NHC(O)-R^7$, $-CH=CH-NHC(S)-R^7$, $-CH_2CH_2NHC(O)-R^7$, o $-CH_2CH_2NHC(S)-R^7$, y
 R^7 es uno de $-O$ (alquilo C_1-C_6) o $-S$ (alquilo C_1-C_6).

En cada una de las fórmulas estructurales anteriores --(Ia), (Ib) y (Ic)-- R^6 pueden ser H o metilo. Cuando R^6 es metilo, estará unido a un carbono quiral. Con respecto a este centro quiral, los compuestos de la fórmula estructural general (I) pueden existir en forma de la configuración R , como la configuración S , o como una mezcla de estereoisómeros R y S .

Una realización específica se refiere a un compuesto de la fórmula estructural general (Ia), (Ib) o (Ic), en donde R^6 es metilo y donde el compuesto es una mezcla de los estereoisómeros R y S .

Otra realización específica se refiere a un compuesto de la fórmula estructural general (Ia), (Ib) o (Ic) donde R^6 es metilo y donde el compuesto es predominantemente el estereoisómero R , preferiblemente al menos un 90 % del isómero R .

Determinadas realizaciones de la invención también proporcionan métodos para la preparación de un compuesto de acuerdo con la fórmula estructural general (Ia), (Ib) o (Ic).

En el presente documento también se desvela un ensayo para la inhibición de una ARN polimerasa que comprende poner en contacto una ARN polimerasa bacteriana con un compuesto según la fórmula estructural general (Ia), (Ib) o (Ic).

En el presente documento también se desvela un ensayo para actividad antibacteriana que comprende poner en contacto una ARN polimerasa bacteriana con un compuesto según la fórmula estructural general (Ia), (Ib) o (Ic).

Determinadas realizaciones de la invención también proporcionan el uso no terapéutico de un compuesto según la fórmula estructural general (Ia), (Ib) o (Ic) como un inhibidor de una ARN polimerasa bacteriana.

Determinadas realizaciones de la invención también proporcionan el uso de un compuesto según la fórmula estructural general (Ia), (Ib) o (Ic) como un agente antibacteriano.

Determinadas realizaciones de la invención también proporcionan el uso de un compuesto según la fórmula estructural general (Ia), (Ib) o (Ic) como uno de un desinfectante, un esterilizante, un antipodredumbre, un antiséptico o un antiinfeccioso.

Síntesis de compuestos

Pueden prepararse compuestos de fórmulas estructurales generales (Ia), (Ib) y (Ic) por los esquemas sintéticos 1-5 mostrados posteriormente, y por referencia a química análoga conocida en la técnica así como ejemplos sintéticos presentados en el presente documento. Son referencias de bibliografía útiles las que describen la síntesis de otros compuestos de alfa-pirona. Véase Lira, R. *et al.*, (2007) *Bioorg. Med. Chem. Letters* 17, 6797-6800; Doundoulakis, T. *et al.* (2004), *Bioorg. Med. Chem. Letters* 14, 5667-5672; Xiang, A.X. *et al.* (2006), *Heterocycles* 68, 1099-1103; Wardenga, G., (2007) *Entwicklung eines synthetischen Zugangs zu potentiellen Antibiotika auf Basis der Naturstoffe Coralopyronin A*. Thesis (Gottfried Wilhelm Leibniz Universität, Hannover, Alemania); y patentes de los Estados Unidos 6.239.291; 6.191.288 y 6.022.983.

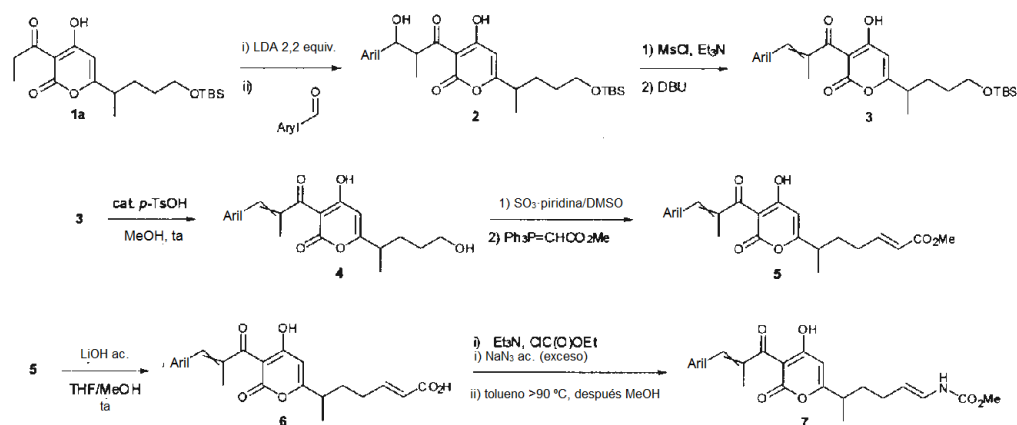
Los esquemas 1-5 muestran rutas generales para preparar determinados compuestos de las fórmulas estructurales generales (Ia), (Ib) y (Ic). Los esquemas se ilustran para compuestos donde R^5 es -H, R^6 es $-CH_3$, y G es $-CH=CH-NHC(O)-CH_3$. Un experto en la técnica comprenderá cómo el esquema general puede modificarse de diversas

maneras para obtener otros compuestos de las fórmulas estructurales generales (Ia), (Ib) y (Ic). Adicionalmente, un experto en la técnica apreciará que los compuestos 1a-6 y 8-20 en los Esquemas 1-5 son intermediarios útiles para obtener compuestos adicionales de las fórmulas estructurales generales (Ia), (Ib) y (Ic) por métodos que son bien conocidos en la técnica.

En los Esquemas 1-5, un símbolo de doble enlace cruzado representa una configuración de doble enlace no especificada (es decir, una mezcla de configuración E y configuración Z).

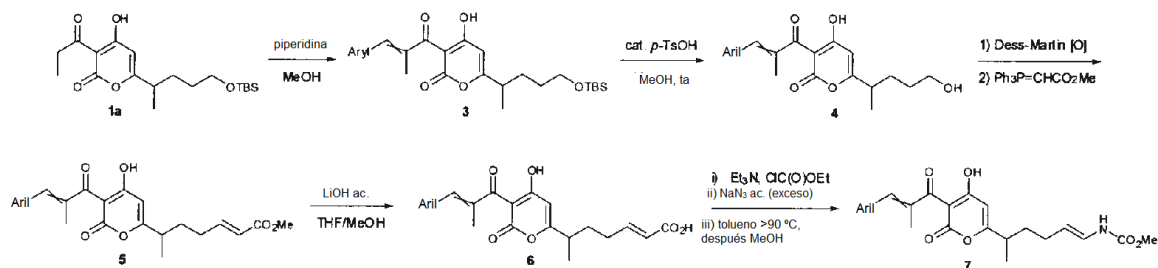
Los Esquemas 1, 2, 3, 4 y 5 corresponden a los Métodos A, B, C, D y E, respectivamente. El Método C es un método de preparación preferido, que proporciona una mejora sustancial en la eficacia sobre los Métodos A y B y sobre otros métodos de preparación conocidos de derivados de Myx. El Método D también es un método de preparación preferido, que ofrece compatibilidad con un intervalo más amplio de componentes básicos de aldehído, incluyendo componentes básicos de aril y alquil aldehído. El Método E también es un método de preparación preferido, que ofrece compatibilidad con un intervalo más amplio de componentes básicos de aldehído, incluyendo componentes básicos de aril y alquil aldehído, y que ofrecen un perfil de reacción generalmente más limpio, que puede proporcionar un beneficio para una preparación a una escala mayor de derivados de Myx.

Esquema 1: Esquema General para Preparar Determinados Compuestos de las Fórmulas Ia-Ic: Método A



El Esquema 1 ilustra el Método A. Los Compuestos se preparan partiendo de la pirona 1a (véase: Panek, et. al. *J. Org. Chem.* 1998, 63, 2401). Con respecto al Esquema 1, una reacción de aldol entre la pirona 1a y un aril aldehído adecuado produce la hidroxi cetona 2 como una mezcla de diastereómeros. Una secuencia de dos etapas que comprende la mesilación del grupo beta-hidroxilo y la eliminación mediada por DBU produce la enona 3. La retirada del grupo protector TBS de la enona 3 usando ácido *p*-tósico catalítico en presencia de metanol a temperatura ambiente produce el alcohol 4. La oxidación de 4 con trióxido de azufre•piridina en presencia de dimetilsulfóxido produce el aldehído correspondiente, que se convierte en el éster metílico 5 mediante olefinación de Wittig con (trifenilfosforanilideno) acetato de metilo. La hidrólisis del éster metílico 5 con hidróxido de litio acuoso en tetrahidrofurano/metanol produce el ácido 6, que se somete a una secuencia de reordenamiento de Curtius que implica la activación del ácido carboxílico con cloruro de etilo, la sustitución con anión de azida, el reordenamiento térmico en el isocianato y la inmovilización con metanol, para producir el derivado de arilo Myx 7.

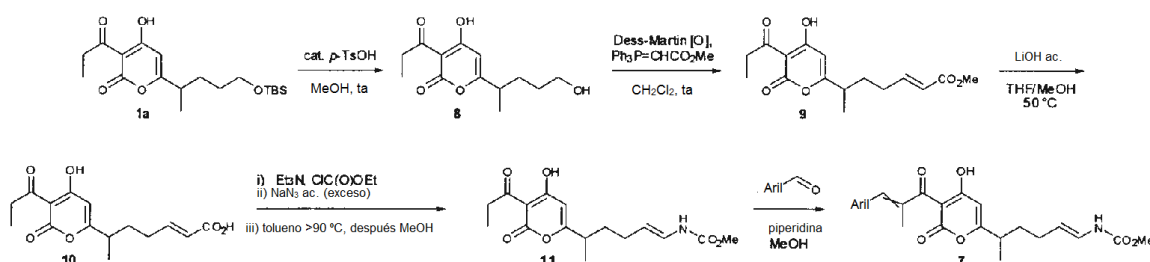
Esquema 2: Esquema General para Preparar Determinados Compuestos de las Fórmulas Ia-Ic: Método B



El Esquema 2 ilustra el Método B. La introducción del grupo arilo se consigue mediante una condensación directa de aldol catalizada por piperidina del aril aldehído adecuado y la pirona 1a para producir la enona 3 (véase: Tobinaga, et. al. *Chem. Pharm. Bull.* 1980, 28, 3013). La condensación de aldol (en lugar de adición/eliminación como en el

Método A) proporciona las enonas necesarias en una etapa (en lugar de en tres). La enona 3 se elabora para dar el derivado de arilo Myx 7 de manera análoga a la del Método A, estando la principal diferencia en que se usa peryodinano de Dess-Martin en lugar de trióxido de azufre•piridina/dimetilsulfóxido. El tratamiento de la enona 3 con ácido *p*-tósico en metanol produce el alcohol 4, que se somete a oxidación/olefinación de Wittig para producir el éster metílico 5. La hidrólisis con hidróxido de litio acuoso en tetrahidrofurano/metanol produce el ácido 6, que se transforma en el derivado de arilo Myx 7 mediante una secuencia de reordenamiento de Curtius.

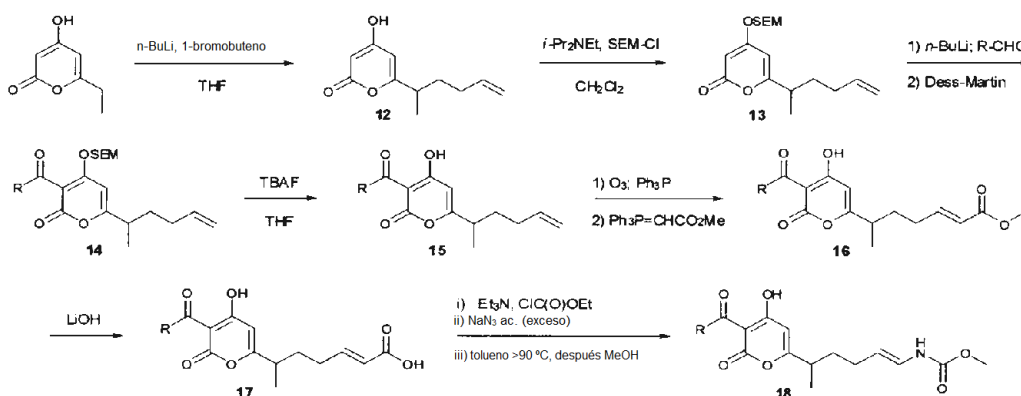
Esquema 3: Esquema General para Preparar Determinados Compuestos de las Fórmulas Ia-Ic: Método C



El Esquema 3 ilustra el Método C. La pirona 1a se trata con ácido *p*-tósico en metanol para producir el alcohol 8, que se transforma en el éster metílico 9 mediante oxidación/olefinación de Wittig en un solo recipiente. La hidrólisis con hidróxido de litio acuoso en tetrahidrofurano/metanol produce el ácido 10. El reordenamiento de Curtius produce el enecarbamato 11. El calentamiento del enecarbamato 11 y el arilo aldehído adecuado en presencia de piperidina produce el derivado de arilo Myx 7.

El Método C proporciona una mejora sustancial en eficacia sobre el Método A, el Método B y otros métodos de preparación conocidos de derivados de Myx. Para un derivado de arilo Myx típico 7, El Método C permite la preparación de cantidades de miligramos en horas partiendo de un peso similar de un enecarbamato 11. En cambio, usando el Método A, el Método B y otros métodos de preparación conocidos de derivados de Myx, la síntesis de un derivado de arilo Myx típico 7 requiere de días a semanas, y típicamente requiere de 10 a 50 veces la cantidad de la pirona de partida 1a.

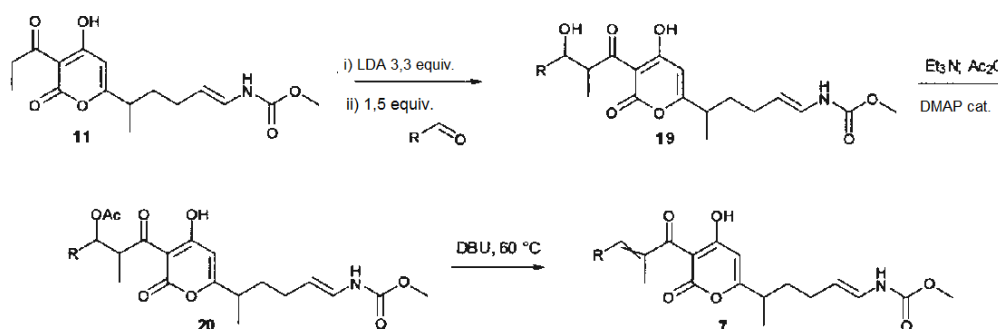
Esquema 4: Esquema General para Preparar Determinados Compuestos de las Fórmulas Ia-Ic: Método D



El Esquema 4 ilustra el Método D. La pirona de partida (no sustituida en la posición 3) se alquila con 1-bromobuteno para producir la pirona 12, que después se protege con SEM, proporcionando la pirona 13. La adición de un componente básico de aldehído adecuado se consigue después usando una modificación del procedimiento de Wardenga (Wardenga, G., (2007) Entwicklung eines synthetischen Zugangs zu potentiellen Antibiotika auf Basis der Naturstoffs Corallopyronin A. Thesis. Gottfried Wilhelm Leibniz Universität, Hannover, Alemania) y la oxidación del alcohol intermedio se consigue usando el peryodinano de Dess-Martin u otro reactivo adecuado, proporcionando la pirona 14. El grupo protector de SEM se retira usando fluoruro de tetrabutilamonio, proporcionando la pirona 15. La ozonólisis y el tratamiento del aldehído resultante con el reactivo de Wittig adecuado proporcionan el éster metílico 16, que se transforma en el derivado de arilo Myx 7 mediante hidrólisis y reordenamiento de Curtius.

El Método D permite el uso de componentes básicos de alquil aldehído así como componentes básicos de aril aldehído. El Método D también permite la preparación de derivados de Myx que no contienen una funcionalidad enona unida directamente a la pirona en la posición 3.

Esquema 5: Esquema General para Preparar Determinados Compuestos de las Fórmulas Ia-Ic: Método E



- 5 El Esquema 5 ilustra el Método E. El enecarbamato 11 se desprotona con una base fuerte, tal como diisopropilamida de litio, y se trata con el componente básico de aldehído adecuado, produciendo el alcohol 19. El alcohol se transforma en un grupo saliente adecuado, tal como acetato, produciendo la pirona 20, que se trata con una base, tal como 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (DBU), para inducir la eliminación y proporcionar el derivado de arilo Myx 7.
- 10 El Método E permite el uso de componentes básicos de alquil aldehído, así como componentes básicos de aril aldehído.

El Método E también permite el uso de componentes básicos de aldehído que no son utilizables en el Método C, tales como aldehídos con protones α y otros aldehídos que por lo demás son inestables para la piperidina.

- 15 El Método E también permite potencialmente la incorporación de electrófilos en lugar de aldehídos, tales como haluros.

- 20 Bajo cualquiera de los esquemas anteriores 1-5, los compuestos de las fórmulas estructurales generales (Ia), (Ib) y (Ic) se obtienen típicamente en forma de mezclas de isómeros E y Z en el doble enlace de enona.

Los isómeros E y Z pueden separarse usando HPLC. Sin embargo, tras la separación de isómeros, en determinadas circunstancias, los isómeros separados regeneran las mezclas de isómeros.

- 25 Los isómeros E y Z son distinguibles mediante espectroscopia de RMN ¹H, más notablemente en la región de 6-8 ppm. El desplazamiento químico del beta-hidrógeno para el isómero E es mayor que el hidrógeno correspondiente para el isómero Z, como es característico de estos tipos de sistemas (véase Pretsch, E.; Buhlmann, P.; Affolter, C. *Structure Determination of Organic Compounds*, 3^a ed.; Springer-Verlag: Berlín, 2000).
- 30 El isómero E muestra típicamente una similaridad estructural mayor que el isómero Z para la estructura de Myx y típicamente muestra una complementariedad estructural mayor a la estructura del sitio de unión de Myx dentro de la región de intercambio de RNAP. Por lo tanto, se cree que el isómero E muestra típicamente actividades antibacterianas e inhibidoras de RNAP mayores que las del isómero Z.

35 Administración de composiciones farmacéuticas

Los compuestos de Fórmula Ia-Ic pueden formularse como composiciones farmacéuticas y administrarse a un hospedador mamífero, tal como un paciente humano en una diversidad de formas adaptadas para la vía elegida de administración (es decir, por vía oral o por vía parenteral, por vías intravenosa, intramuscular, tópica o subcutánea).

- 40 Por lo tanto, los presentes compuestos pueden administrarse de forma sistémica, por ejemplo, por vía oral, en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable tal como un diluyente inerte o un vehículo comestible asimilable. Pueden inmovilizarse en cápsulas de gelatina de cubierta dura o blanda, pueden comprimirse en comprimidos o pueden incorporarse directamente en el alimento de la dieta del paciente. Para administración terapéutica oral, el compuesto activo puede combinarse con uno o más excipientes y usarse en forma de comprimidos ingeribles, comprimidos bucales, trociscos, cápsulas, elixires, suspensiones, jarabes, obleas y similares. Dichas composiciones y preparaciones deberían contener al menos 0,1 % de compuesto activo. El porcentaje de las composiciones y preparaciones puede, por supuesto, variar y puede estar convenientemente entre aproximadamente 2 y aproximadamente 60 % del peso de una forma farmacéutica unitaria dada. La cantidad de compuesto activo en dichas composiciones terapéuticamente útiles es tal que se obtendrá un nivel de dosificación eficaz.

Los comprimidos, trociscos, píldoras, cápsulas y similares también pueden contener lo siguiente: aglutinantes tales como goma de tragacanto, goma arábiga, almidón de maíz o gelatina; excipientes tales como fosfato dicálcico; un

agente disgregante tal como almidón de maíz, almidón de patata, ácido alginico y similares; un lubricante tal como estearato de magnesio; y puede añadirse un agente edulcorante tal como sacarosa, fructosa, lactosa o aspartamo o un agente saporífero tal como menta piperita, aceite de gaulteria o aroma de cereza. Cuando la forma farmacéutica unitaria está en una cápsula, puede contener, además de materiales del tipo anterior, un vehículo líquido, tal como un aceite vegetal o un polietilenglicol. Pueden estar presentes diversos otros materiales como recubrimientos o para modificar de otro modo la forma física de la forma farmacéutica unitaria sólida. Por ejemplo, comprimidos, píldoras o cápsulas pueden recubrirse con gelatina, cera, goma laca o azúcar y similares. Un jarabe o elixir puede contener el compuesto activo, sacarosa o fructosa como un agente edulcorante, metil o propilparabenos como conservantes, un colorante y un saporífero tal como aroma de cereza o naranja. Por supuesto, Cualquier material usado en la preparación de cualquier forma farmacéutica unitaria debería ser farmacéuticamente aceptable y sustancialmente no tóxico en las cantidades empleadas. Además, el compuesto activo puede incorporarse en preparaciones y dispositivos de liberación sostenida.

El compuesto activo también puede administrarse por vía intravenosa o por vía intraperitoneal mediante infusión o inyección. Las soluciones del compuesto activo o sus sales pueden prepararse en agua, opcionalmente mezcladas con un tensioactivo no tóxico. También pueden prepararse dispersiones en glicerol, polietilenglicoles líquidos, triacetina y mezclas de los mismos y en aceites. En condiciones habituales de almacenamiento y uso, estas preparaciones contienen un conservante para evitar el crecimiento de microorganismos.

Las formas farmacéuticas de dosificación adecuadas para inyección o infusión pueden incluir soluciones o dispersiones acuosas estériles o polvos estériles que comprenden el principio activo que se adaptan para la preparación extemporánea de soluciones o dispersiones inyectables o infundibles estériles, opcionalmente encapsuladas en liposomas. En todos los casos, la forma de dosificación final debería ser estéril, fluida y estable en las condiciones de fabricación y almacenamiento. El transportador o vehículo líquido puede ser un disolvente o medio de dispersión líquido que comprende, por ejemplo, agua, etanol, un poliol (por ejemplo, glicerol, propilenglicol, polietilenglicoles líquidos y similares), aceites vegetales, glicerilésteres no tóxicos y mezclas adecuadas de los mismos. La fluidez apropiada puede mantenerse, por ejemplo, por la formación de liposomas, por el mantenimiento del tamaño de partícula necesario en el caso de dispersiones o mediante el uso de tensioactivos. La prevención de la acción de microorganismos puede proporcionarse por diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabenos, clorobutanol, fenol, ácido sórbico, timerosal y similares. En muchos casos, será preferible incluir agentes isotónicos, por ejemplo, azúcares, tampones o cloruro sódico. La absorción prolongada de las composiciones inyectables puede proporcionarse por el uso en las composiciones de agentes que retardan la absorción, por ejemplo, monoestearato de aluminio y gelatina.

Se preparan soluciones inyectables estériles incorporando el compuesto activo en la cantidad necesaria en el disolvente apropiado con varios de los otros ingredientes enumerados anteriormente, según sea necesario, seguido de esterilización por filtración. En el caso de polvos estériles para la preparación de soluciones inyectables estériles, los métodos preferidos de preparación son secado al vacío y las técnicas de liofilización, que producen un polvo del principio activo más cualquier ingrediente deseado adicional presente en las soluciones previamente esterilizadas por filtración.

Para administración tópica, los presentes compuestos pueden aplicarse en forma pura, es decir, cuando son líquidos. Sin embargo, será en general deseable administrarlos a la piel como composiciones o formulaciones, en combinación con un vehículo dermatológicamente aceptable, que puede ser un sólido o un líquido.

Los vehículos sólidos útiles incluyen sólidos finamente divididos tales como talco, arcilla, celulosa microcristalina, sílice, alúmina y similares. Los vehículos líquidos útiles incluyen agua, alcoholes o glicoles o mezclas de agua-alcohol/glicol, en los que los presentes compuestos pueden disolverse o dispersarse a niveles eficaces, opcionalmente con la ayuda de tensioactivos no tóxicos. Pueden añadirse adyuvantes tales como fragancias y agentes antimicrobianos adicionales para optimizar las propiedades para un uso dado. Las composiciones líquidas resultantes pueden aplicarse desde almohadillas absorbentes, usarse para impregnar vendas y otros apósitos, o pulverizarse sobre el área afectada usando pulverizadores de tipo bomba o aerosol.

También pueden emplearse espesantes tales como polímeros sintéticos, ácidos grasos, sales y ésteres de ácidos grasos, alcoholes grasos, celulosas modificadas o materiales minerales modificados con vehículos líquidos para formar pastas untables, geles, pomadas, jabones y similares, para aplicación directamente a la piel del usuario.

Se conocen en la técnica ejemplos de composiciones dermatológicas útiles que pueden usarse para suministrar los compuestos de fórmula I a la piel; por ejemplo, véase Jacquet *et al.* (Patente de los Estados Unidos N.º 4.608.392), Geria (Patente de los Estados Unidos N.º 4.992.478), Smith *et al.* (Patente de los Estados Unidos N.º 4.559.157) y Wertzman (Patente de los Estados Unidos N.º 4.820.508).

Las dosificaciones útiles de los compuestos de fórmula I pueden determinarse comparando su actividad *in vitro* y actividad *in vivo* en modelos animales. Se conocen en la técnica métodos para la extrapolación de dosificaciones eficaces en ratones, y otros animales, a seres humanos; por ejemplo, véase Patente de los Estados Unidos N.º

4.938.949.

La cantidad del compuesto, o una sal o un derivado activo del mismo, necesaria para su uso en el tratamiento no variará solamente con la sal particular seleccionada sino también con la vía de administración, la naturaleza de la afección que se trate y la edad y condición del paciente y dependerá en última instancia del criterio del médico o especialista clínico tratante.

En general, sin embargo, una dosis adecuada estará en el intervalo de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 150 mg/kg, por ejemplo, de aproximadamente 10 a aproximadamente 125 mg/kg de peso corporal por día, tal como de 3 a aproximadamente 75 mg por kilogramo de peso corporal del receptor por día, preferentemente en el intervalo de 6 a 120 mg/kg/día, más preferentemente en el intervalo de 15 a 90 mg/kg/día.

El compuesto se formula convenientemente en forma farmacéutica unitaria; por ejemplo, que contiene de 5 a 1000 mg, convenientemente de 10 a 750 mg, más convenientemente, de 50 a 500 mg de principio activo por forma farmacéutica unitaria. En una realización, la invención proporciona una composición que comprende un compuesto de la invención formulado en dicha forma farmacéutica unitaria.

La dosis deseada puede presentarse convenientemente en una única dosis o como dosis divididas administradas a intervalos apropiados, por ejemplo, como dos, tres, cuatro o más subdosis por día. La subdosis en sí misma puede dividirse adicionalmente, por ejemplo, en varias administraciones discretas separadas libremente; tales como múltiples inhalaciones de un insuflador o por aplicación de una pluralidad de gotas en el ojo.

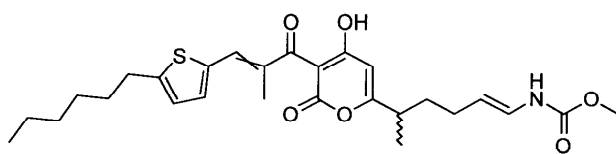
A continuación se ilustran formas farmacéuticas de dosificación preferidas representativas, que contienen un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, ('Compuesto X'), para su uso terapéutico o profiláctico en seres humanos:

- Una formulación que comprende de aproximadamente 0,25 mg/ml a aproximadamente 5 mg/ml del Compuesto X, de aproximadamente 0 % a aproximadamente 20 % de dimetilacetamida y de aproximadamente 0 % a aproximadamente 10 % de Cremophor EL;
- Una formulación que comprende de aproximadamente 0,5 mg/ml a aproximadamente 4 mg/ml del Compuesto X, de aproximadamente 2 % a aproximadamente 10 % de dimetilacetamida, y de aproximadamente 0 % a aproximadamente 8 % de Cremophor EL;
- Una formulación que comprende aproximadamente 3 mg/ml del Compuesto X, aproximadamente 5% de dimetilacetamida y aproximadamente 4% de Cremophor EL.

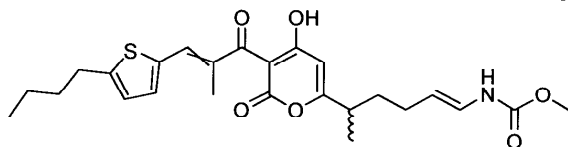
La invención se ilustrará ahora por los siguientes ejemplos no limitantes.

Ejemplos

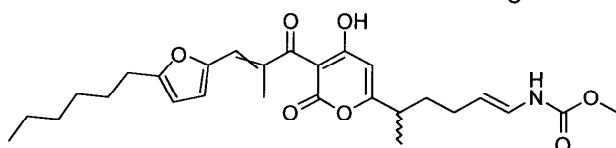
Compuestos de Ejemplo



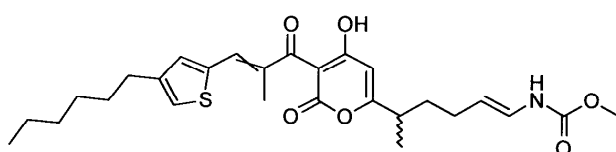
APY15



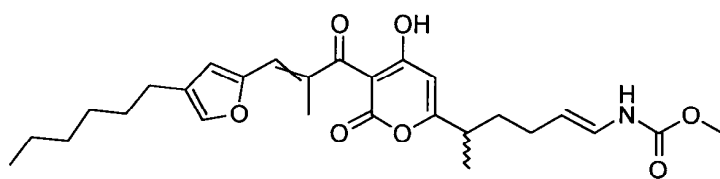
APY16



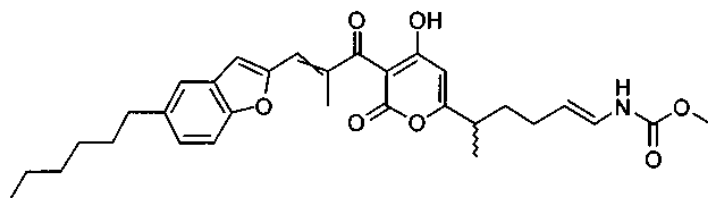
APY17



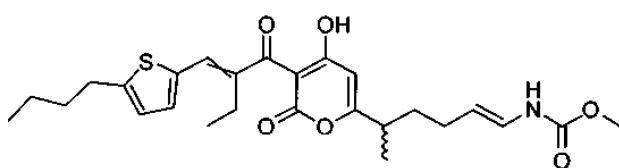
APY18



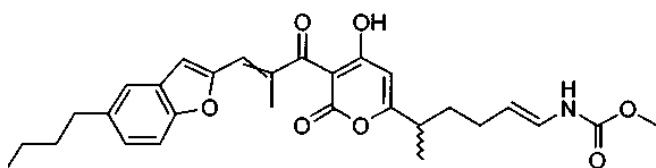
APY19



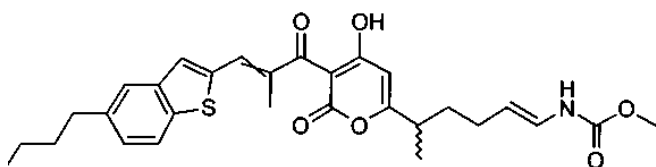
APY20



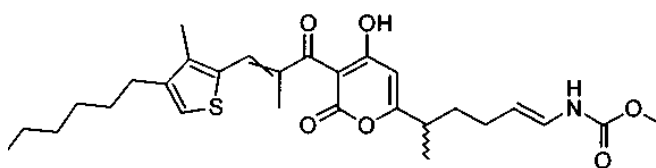
APY21



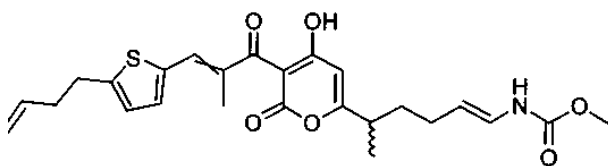
APY25



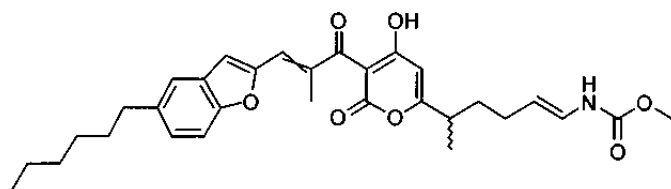
APY26



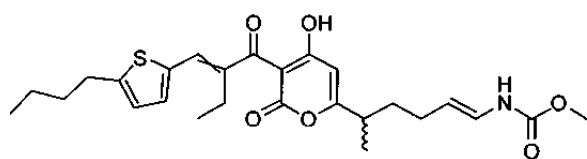
APY27



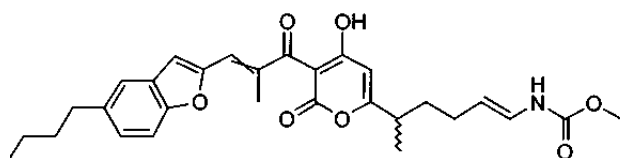
APY28



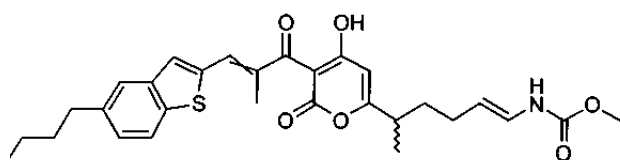
APY20



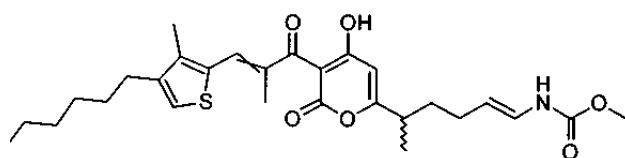
APY21



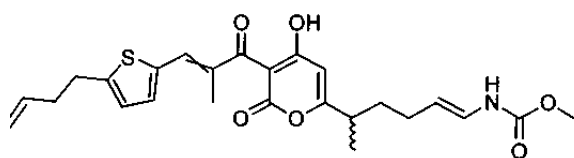
APY25



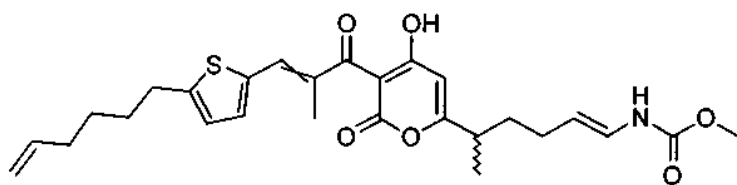
APY26



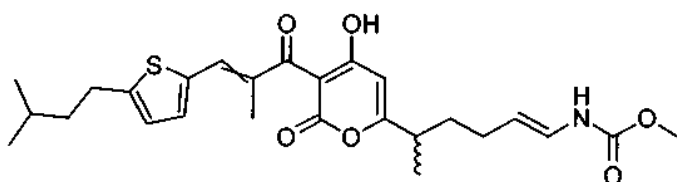
APY27



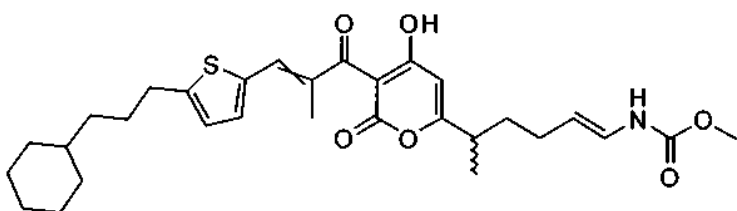
APY28



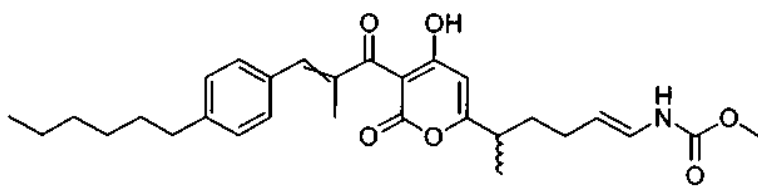
APY29



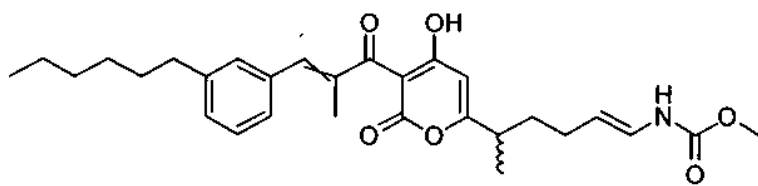
APY31



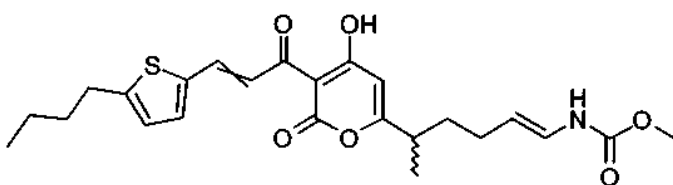
APY32



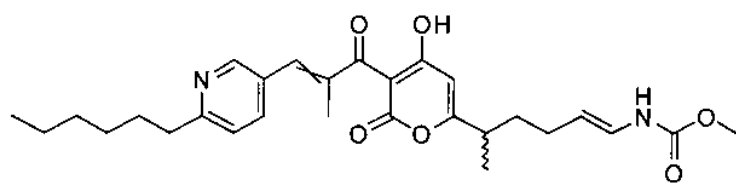
APY33



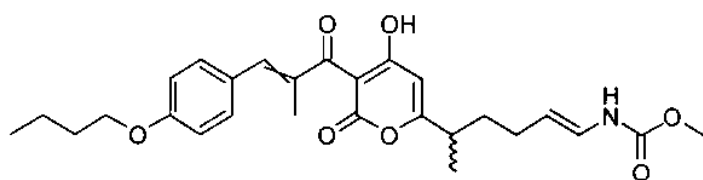
APY34



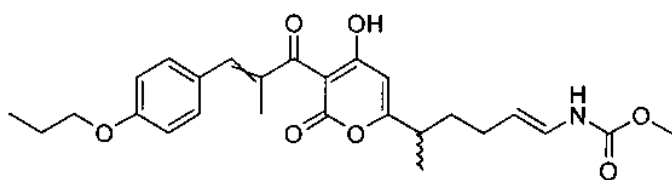
APY36



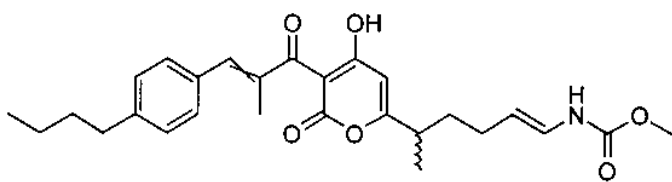
APY37



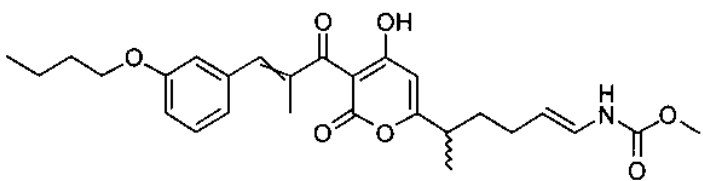
APY39



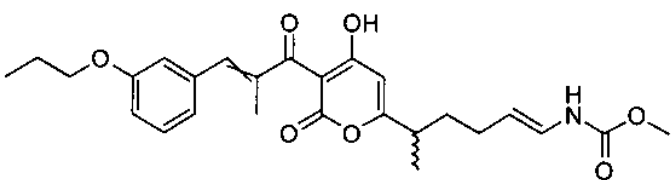
APY40



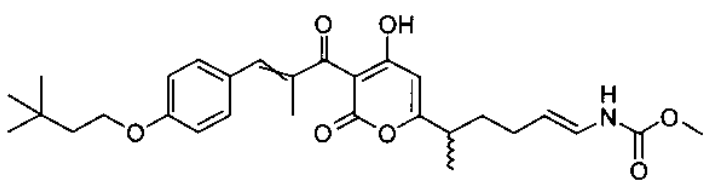
APY41



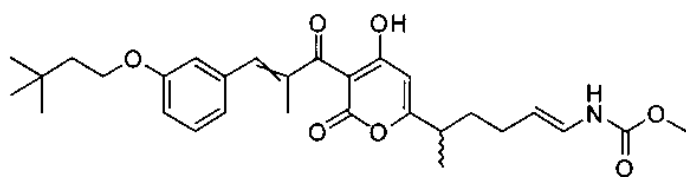
APY42



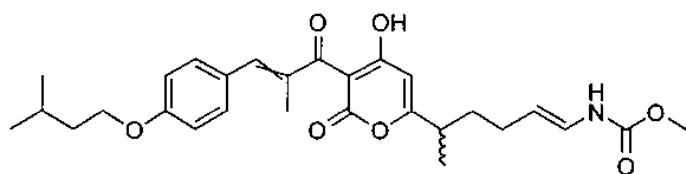
APY43



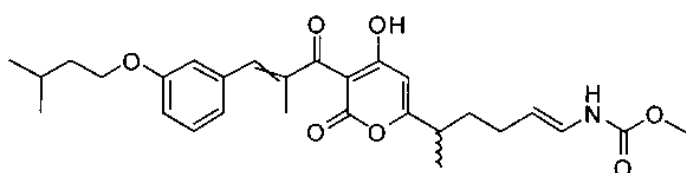
APY48



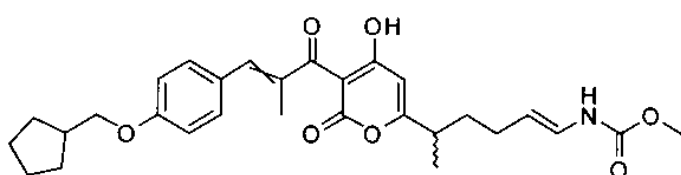
APY49



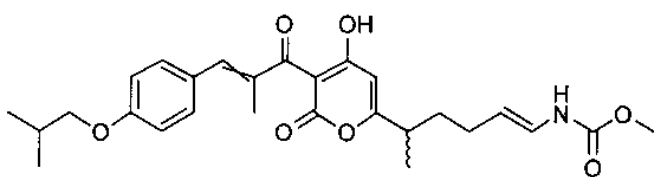
APY50



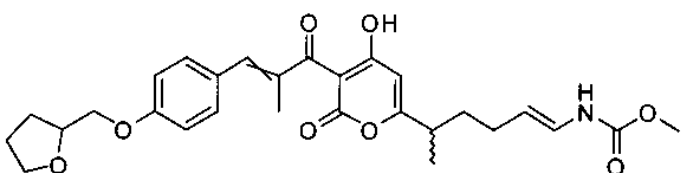
APY51



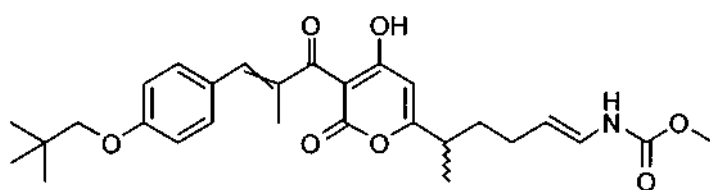
APY52



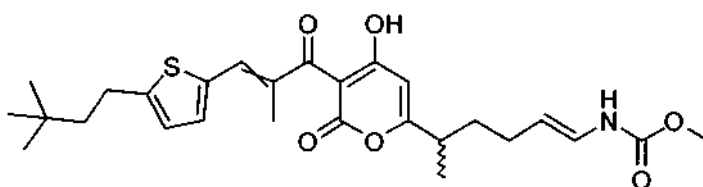
APY53



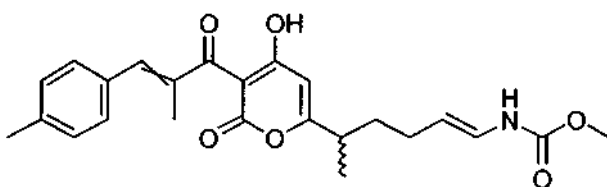
APY54



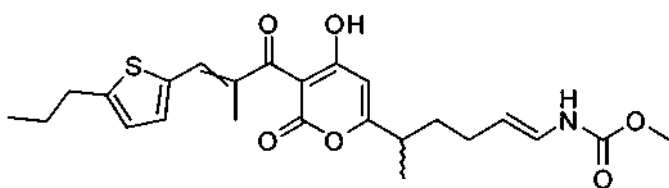
APY55



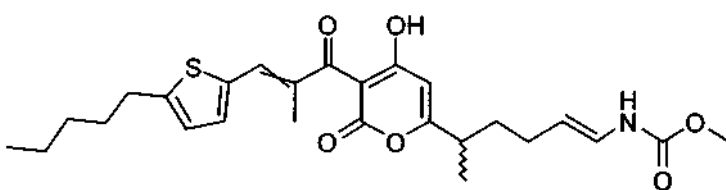
APY56



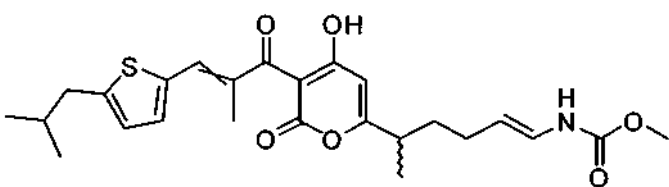
APY57



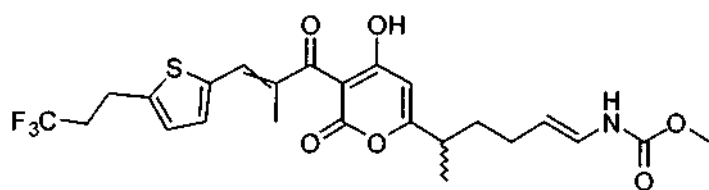
APY58



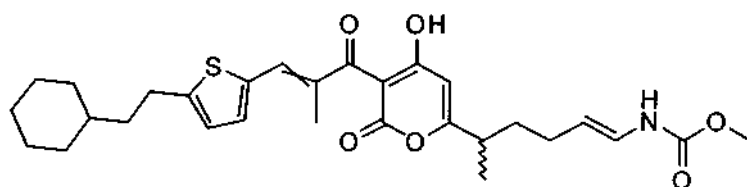
APY59



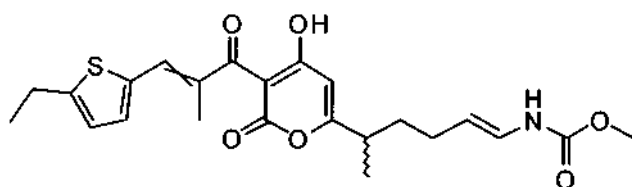
APY60



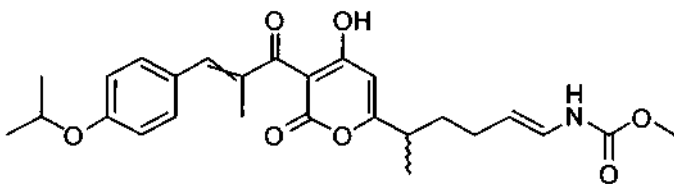
APY61



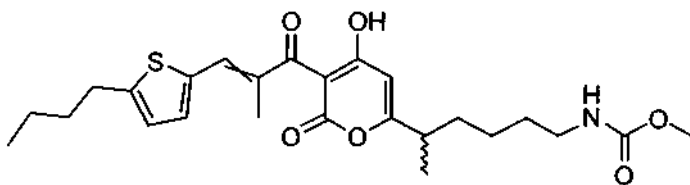
APY62



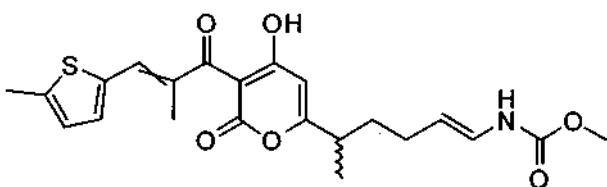
APY64



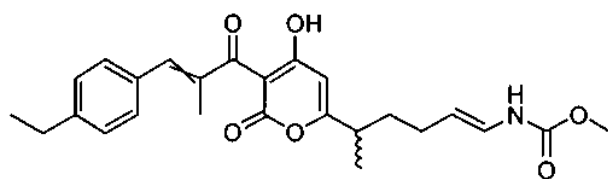
APY66



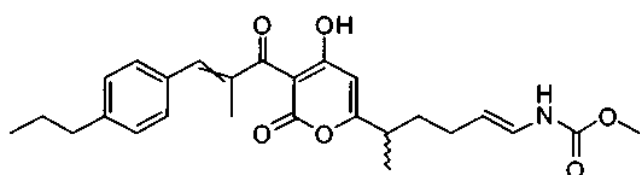
APY67



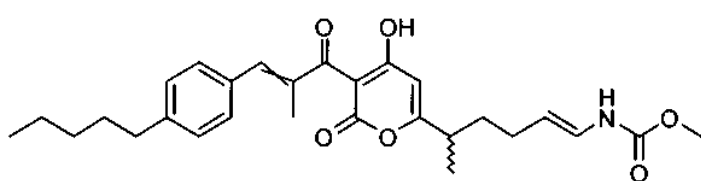
APY68



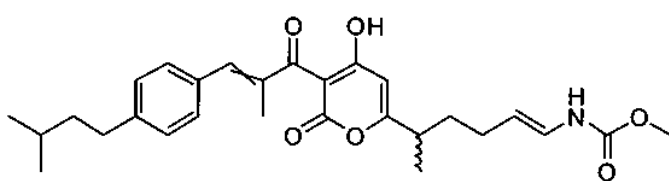
APY70



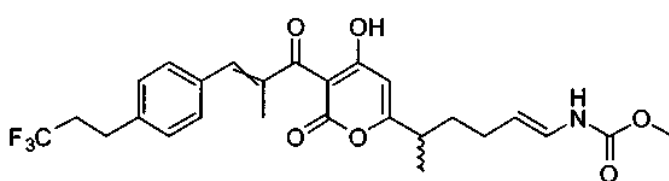
APY71



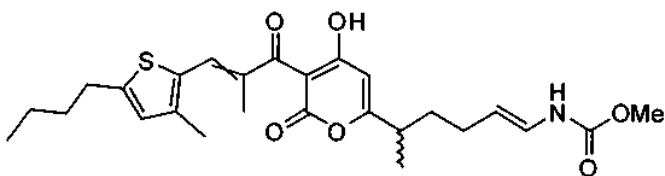
APY72



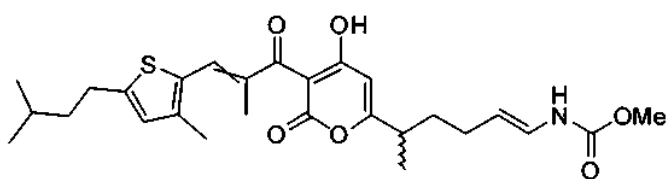
APY73



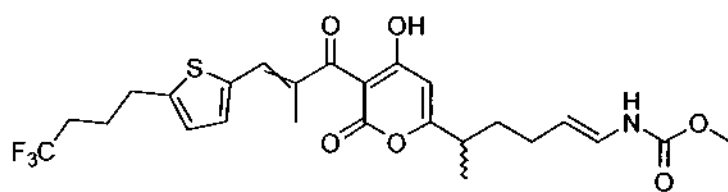
APY74



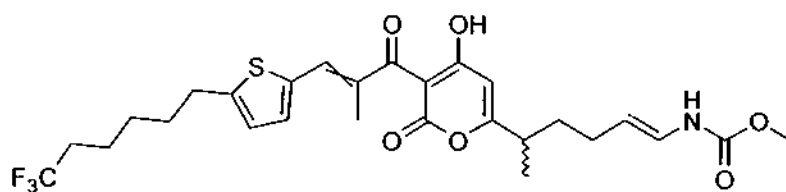
APY75



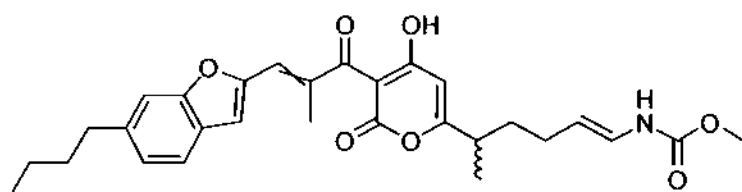
APY76



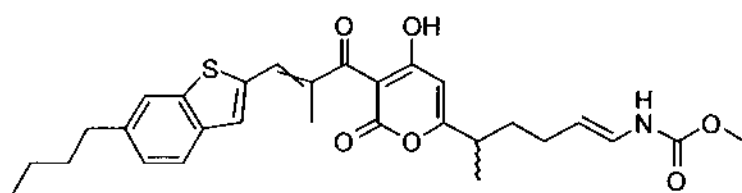
APY81



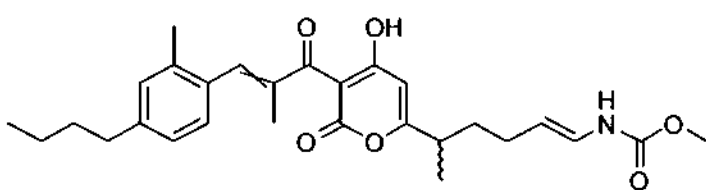
APY82



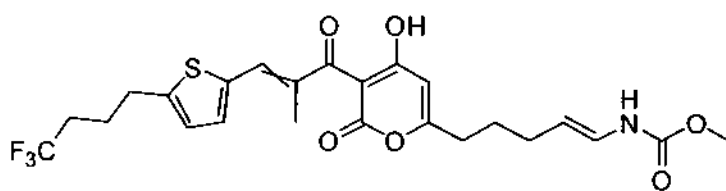
APY84



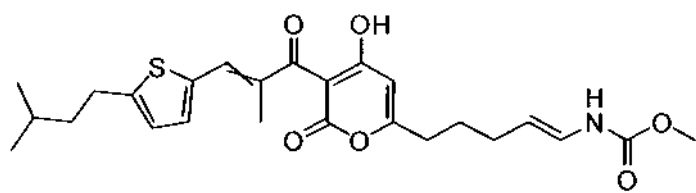
APY86



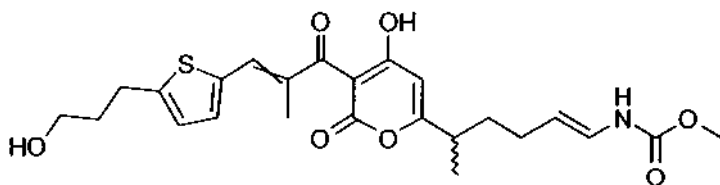
APY87



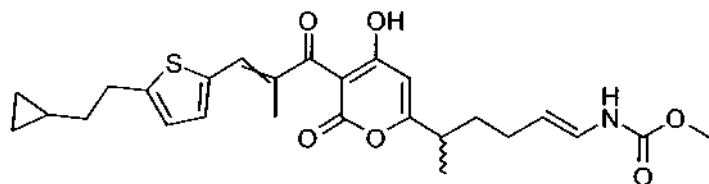
APY90



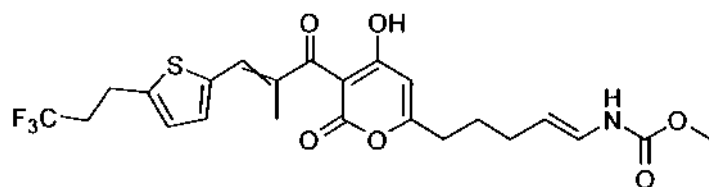
APY91



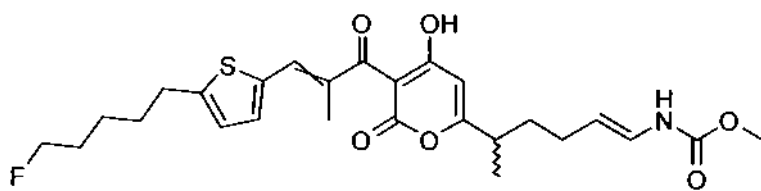
APY94



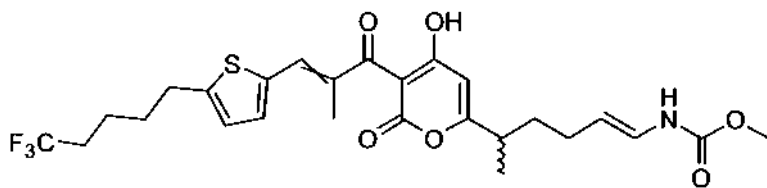
APY95



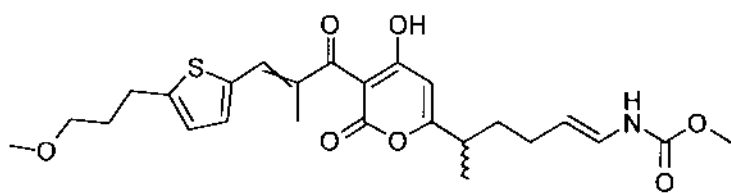
APY96



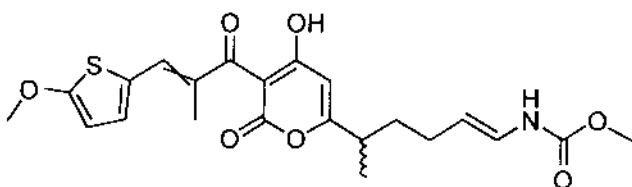
APY97



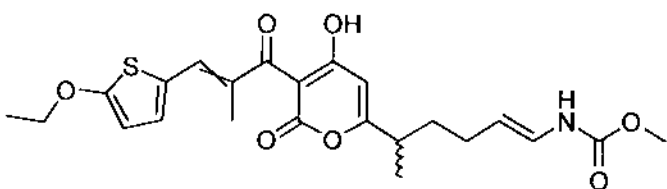
APY98



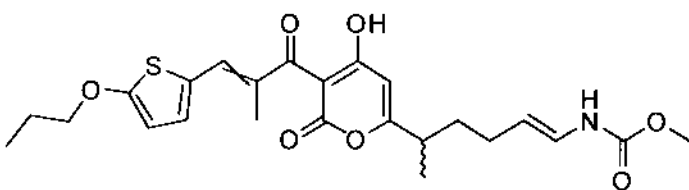
APY100



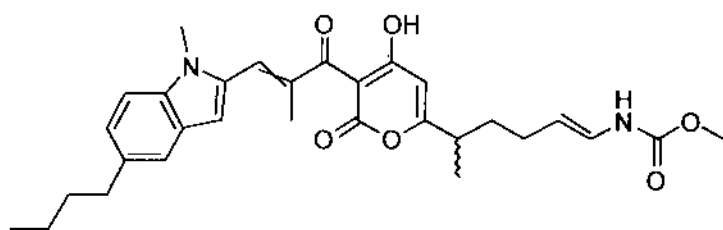
APY101



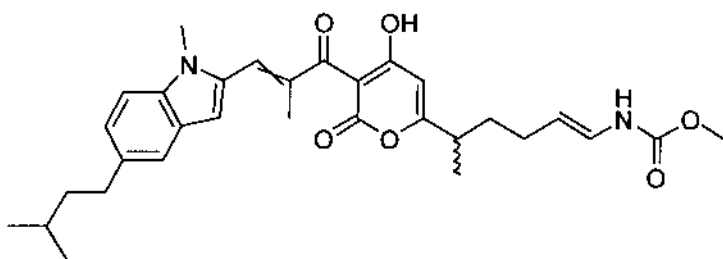
APY102



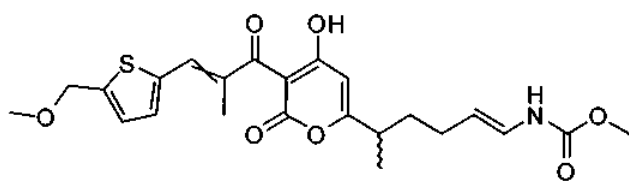
APY103



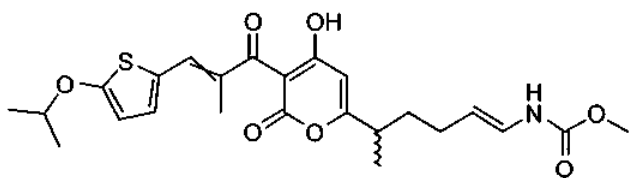
APY104



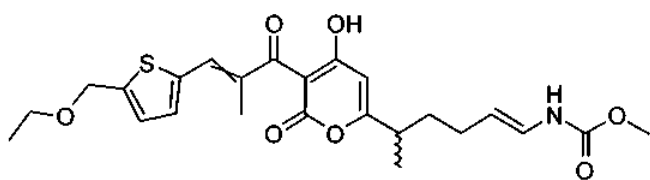
APY105



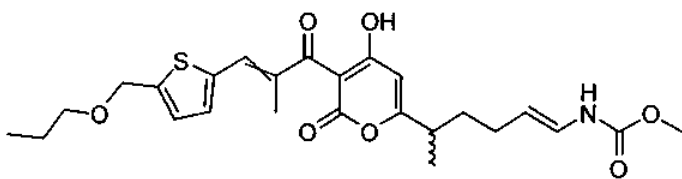
APY106



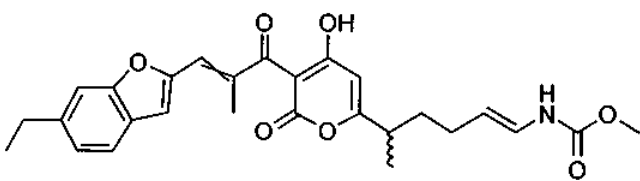
APY107



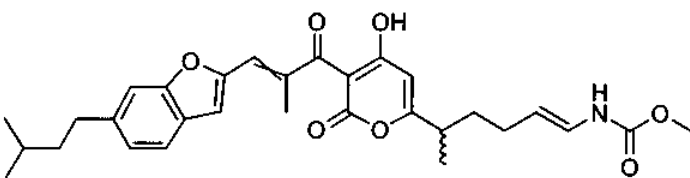
APY108



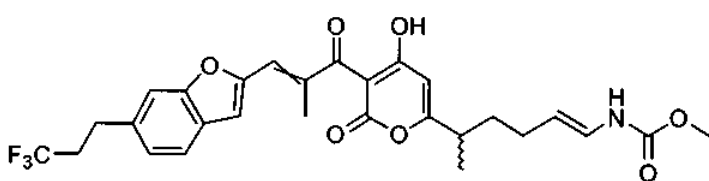
APY109



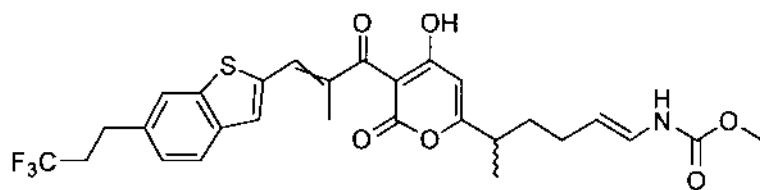
APY110



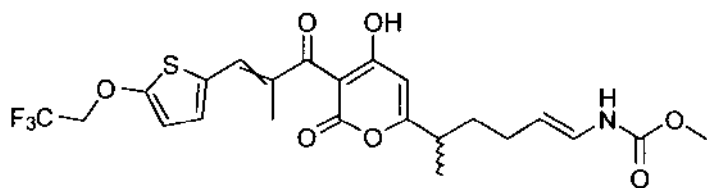
APY111



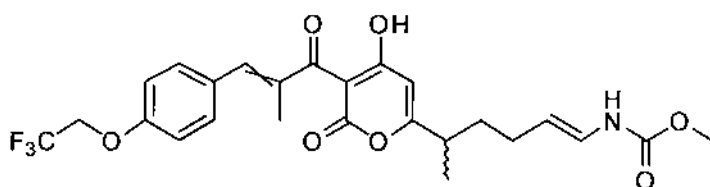
APY112



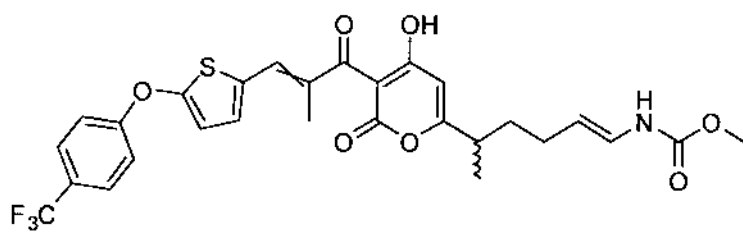
APY114



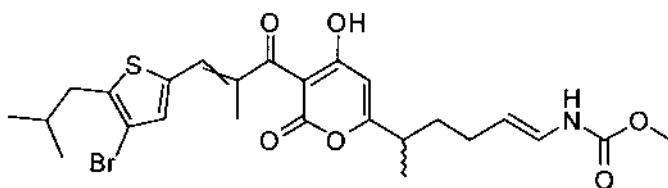
APY116



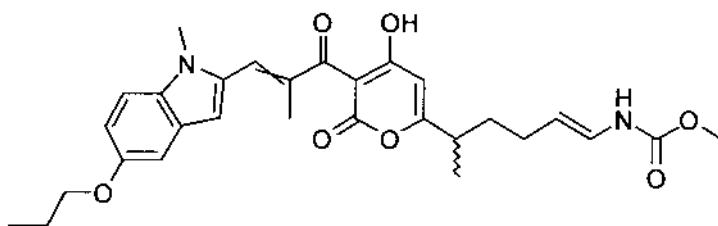
APY117



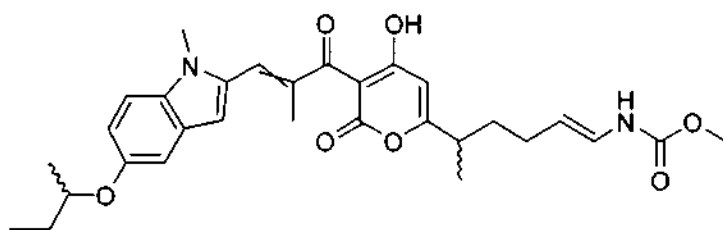
APY119



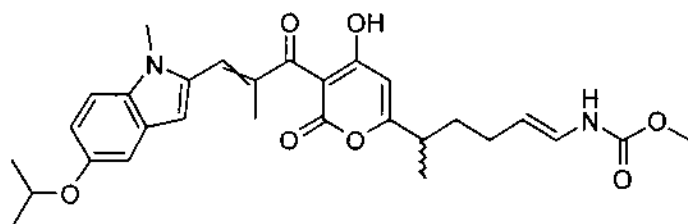
APY120



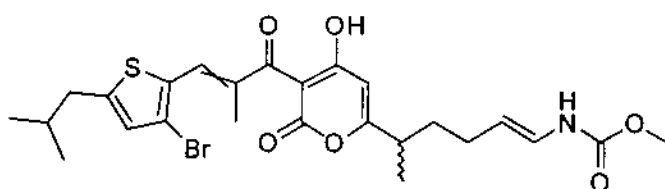
APY121



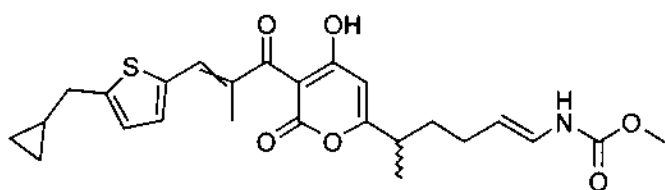
APY122



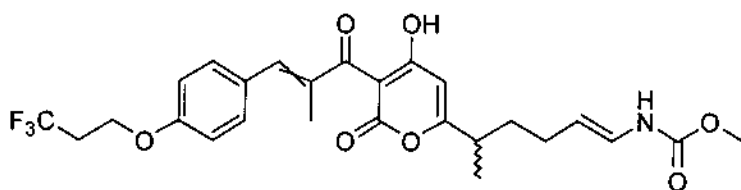
APY123



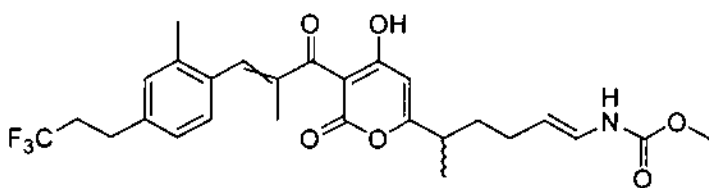
APY124



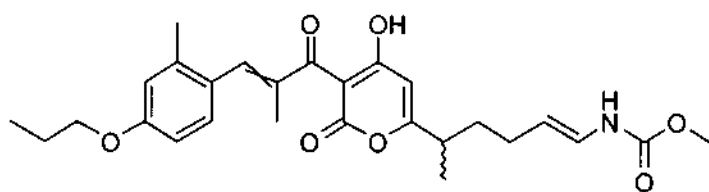
APY125



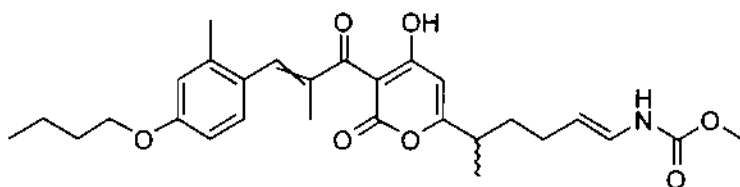
APY126



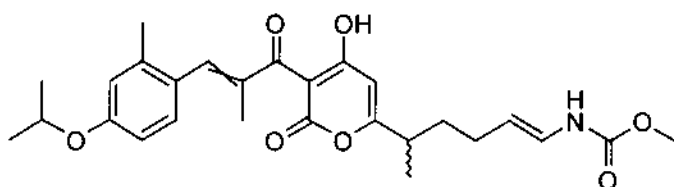
APY127



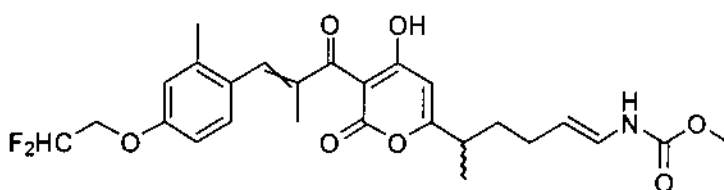
APY128



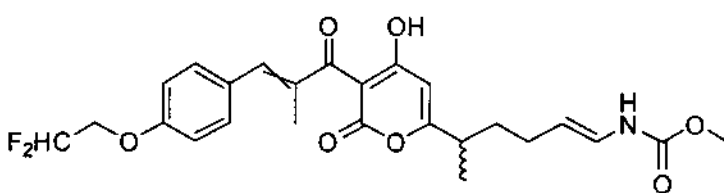
APY129



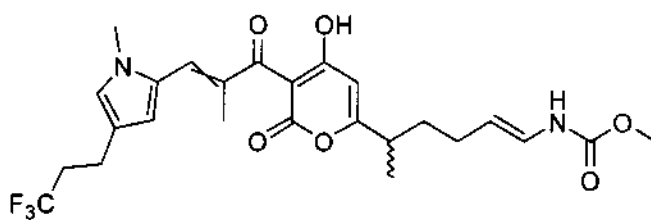
APY130



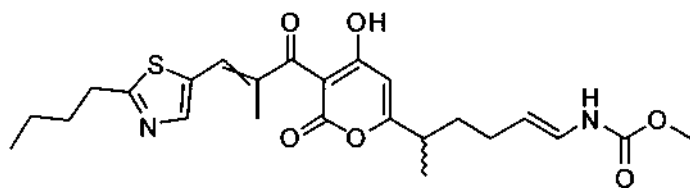
APY131



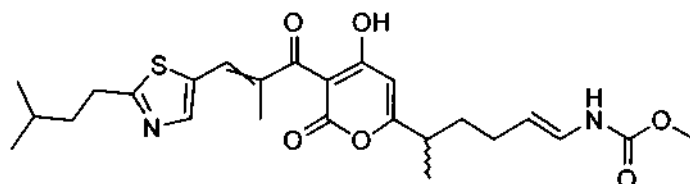
APY132



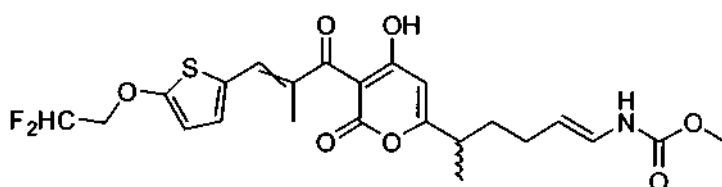
APY135



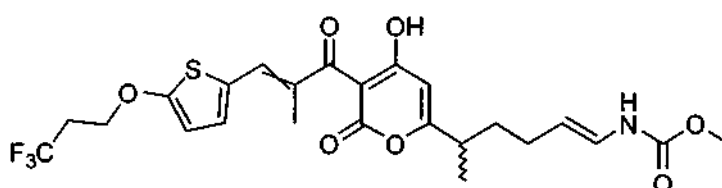
APY136



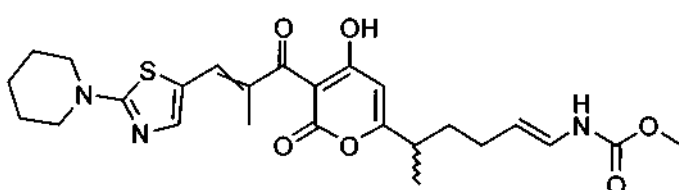
APY137



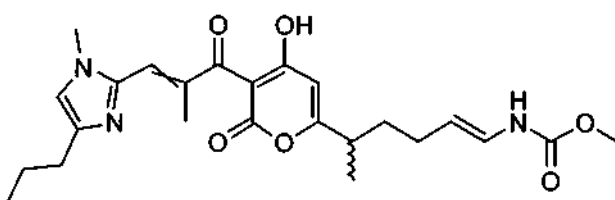
APY138



APY139



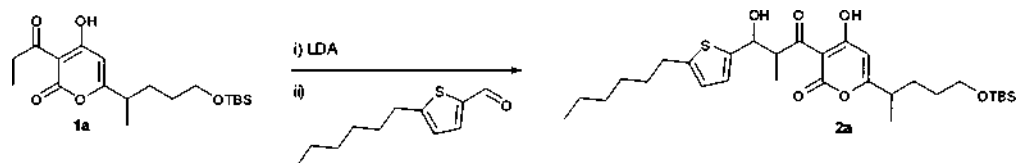
APY142



APY143

Ejemplo 1. APY15 preparado por el Método A.

Ejemplo 1.1. Método A, adición de aldol: hidroxi cetona 2a (arilo = 5-hexil-2-tiofenilo).



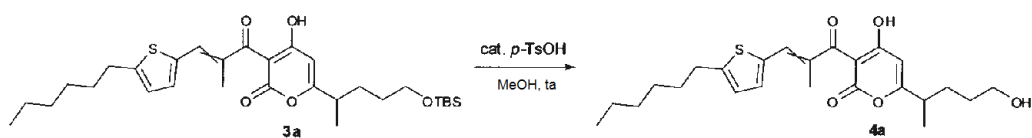
Se añadió gota a gota *n*-butilitio (1,43 ml, 2,5 M en hexanos) a una solución de diisopropilamina (379 mg, 3,74 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (8 ml) a -78 °C en una atmósfera de argón. La solución resultante se dejó calentar a 0 °C durante 30 minutos antes de enfriarse de nuevo a -78 °C. La pirona 1a (preparada como en Panek, et. al. *J. Org. Chem.* 1998, 63, 2401; 600 mg, 1,63 mmol) se añadió gota a gota en forma de una solución en tetrahidrofurano anhidro (4 ml) durante 10 minutos. Después de agitar durante 2 h a -78 °C, la mezcla de reacción se trató con una solución de 5-hexil-2-formiltiofeno (639 mg, 3,26 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (4 ml). La agitación se continuó a -78 °C durante 1 h, antes de inactivar la mezcla de reacción a esta temperatura con cloruro de amonio acuoso saturado (20 ml). Los extractos orgánicos se extrajeron con acetato de etilo (3 x 25 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice con una elusión en gradiente (5 → 20 % de acetato de etilo/hexanos) para dar la hidroxi cetona 2a donde arilo = 5-hexil-2-tiofenilo (642 mg, 80 %) en forma de un aceite de color amarillo que contiene una mezcla de diastereómeros *syn* y *anti*: EMBR (EN⁺) *m/z* [M+H]: encontrado 565 (Masa exacta = 564,29). Usado sin caracterización adicional.

Ejemplo 1.2. Método A, deshidratación: enona 3a (arilo = 5-hexil-2-tiofenilo).



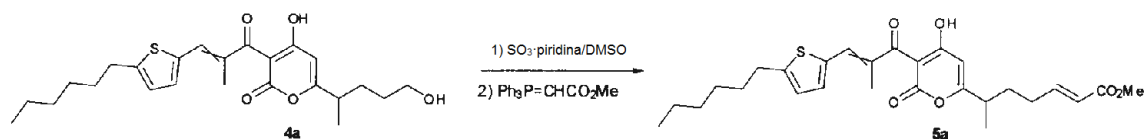
Una solución de la hidroxi cetona 2a (Ejemplo 1.1; 508 mg, 0,90 mmol) y trietilamina (273 mg, 2,7 mmol) en 9 ml de diclorometano anhidro se lavó abundantemente con argón y se enfrió a 0 °C. Se añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (206 mg, 1,80 mmol) y la solución resultante se dejó calentar a temperatura ambiente durante 30 minutos antes de inactivar con bicarbonato sódico saturado (ac.). La mezcla se acidificó con ácido clorhídrico 0,1 N. Los extractos orgánicos se extrajeron con diclorometano (3 x 15 ml), se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El mesilato en bruto resultante se disolvió en tetrahidrofurano (9 ml), se trató con 1,8-diazabicycloundec-7-eno (411 mg, 2,70 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se acidificó mediante la adición de ácido clorhídrico 0,1 N y los extractos orgánicos se extrajeron con acetato de etilo (3 x 15 ml). Los extractos combinados se lavaron con agua (2 x 15 ml) y salmuera (15 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El residuo en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (20 % de acetato de etilo en hexanos) para proporcionar la enona 3a (348 mg, 71 %) en forma de un aceite de color amarillo: EMBR (EN⁺) *m/z* [M+H]: encontrado 547 (Masa exacta = 546,28). Usado sin caracterización adicional.

Ejemplo 1.3. Método A, desprotección de OTBS: alcohol 4a (arilo = 5-hexil-2-tiofenilo).



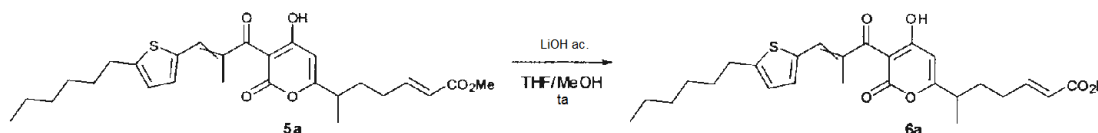
Una solución de la enona 3a (Ejemplo 1.2; 429 mg, 0,78 mmol) y monohidrato del ácido *p*-tósico (12 mg, 0,06 mmol) en 4:1 de metanol/diclorometano (25 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se vertió en acetato de etilo (50 ml) y se lavó con agua (2 x 50 ml) y salmuera (50 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (33 % de acetato de etilo en hexanos) para dar el alcohol 4a (167 mg, 49 %) en forma de un aceite transparente: EMBR (EN⁺) *m/z* [M+H]: encontrado 433 (Masa exacta = 432,20). Usado sin caracterización adicional.

Ejemplo 1.4. Método A, oxidación/olefinación: éster metílico 5a (arilo = 5-hexil-2-tiofenilo).



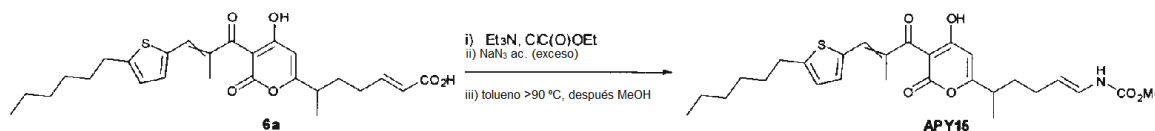
Se añadió en porciones trióxido de azufre·piridina (126 mg, 0,79 mmol) durante 1 minuto a una solución a 0 °C del alcohol 4a (Ejemplo 1.3; 143 mg, 0,39 mmol), trietilamina (120 mg, 1,18 mmol) y dimetilsulfóxido (92 mg, 1,18 mmol) en diclorometano anhidro (4 ml). La mezcla resultante se dejó calentar a temperatura ambiente durante 30 minutos con agitación vigorosa antes de verterse en ácido clorhídrico 0,1 N (20 ml). Los extractos orgánicos se extrajeron con éter (3 x 20 ml). Los extractos combinados se lavaron con ácido clorhídrico 0,1 N, agua y salmuera (cada uno 20 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El aldehído en bruto se disolvió en diclorometano (4 ml) y se trató gota a gota con una solución de (trifenilfosforanilideno) acetato de metilo (223 mg, 0,67 mmol) en diclorometano (4 ml) a temperatura ambiente. Después de agitar a temperatura ambiente durante una noche, la mezcla de reacción se concentró y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (33 % de acetato de etilo en hexanos) para proporcionar el éster metílico 5a (109 mg, 67 %) en forma de un sólido de color blanco: EMBR (EN⁺) m/z [M+H]: encontrado 487 (Masa exacta = 486,21). Usado sin caracterización adicional.

Ejemplo 1.5. Método A, hidrólisis: ácido 6a (arilo = 5-hexil-2-tiofenilo).



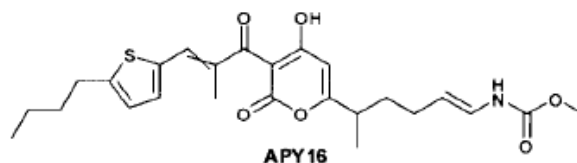
Una solución del éster metílico 5a (Ejemplo 1.4; 108 mg, 0,22 mmol) en 5:1 de tetrahidrofurano/metanol (12 ml) a temperatura ambiente se trató con hidróxido de litio (2,22 ml, 1 M en agua). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. Los disolventes orgánicos se retiraron al vacío y el residuo acuoso se vertió en ácido clorhídrico 1 N (20 ml). Los extractos orgánicos se extrajeron con acetato de etilo (3 x 25 ml), se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (5 % de metanol en diclorometano + 0,5 % de ácido acético) para dar el ácido 6a (55 mg, 50 %) en forma de un sólido de color blanco: EMBR (EN⁺) m/z [M+H]: encontrado 473 (Masa exacta = 472,19). Usado sin caracterización adicional.

Ejemplo 1.6. Método A, Secuencia de reordenamiento de Curtius: APY15.



Una solución del ácido 6a (Ejemplo 1.5; 45 mg, 0,095 mmol) en acetona anhidra (3 ml) a 0 °C en una atmósfera de argón se trató con diisopropiletilamina (58 mg, 0,448 mmol), seguido de la adición gota a gota de cloroformiato de etilo (44 mg, 0,409 mmol). Después de agitar la mezcla durante 1,5 h a 0 °C, se añadió una solución de azida sódica (30 mg, 0,457 mmol) en agua (0,54 ml) y la suspensión resultante se agitó vigorosamente a 0 °C durante 1 h, antes de verterse en ácido clorhídrico 0,1 N (15 ml). Los extractos orgánicos se extrajeron con éter (3x15 ml) y se añadió tolueno (5 ml). El éter se retiró al vacío y la solución de tolueno residual se destiló azeotrópicamente con más tolueno (3 x 15 ml) pero nunca se concentró por debajo de 5 ml. Después de la ronda final de secado azeotrópico, los 5 ml de la solución de tolueno resultante se transfirieron a un vial de reacción de liberación de presión, se enjuagaron con argón, se cerraron herméticamente y se calentaron en un baño a 120 °C durante 20 minutos. El vial se retiró del baño de calentamiento, se dejó que se enfriara lo suficiente por lo que fue seguro abrirlo, y se añadieron 2 ml de metanol anhidro. El vial se cerró de nuevo herméticamente y se calentó en un baño a 100-120 °C durante 20 minutos más. El vial se retiró del baño de calentamiento, se enfrió a temperatura ambiente y los contenidos se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (50 % de acetato de etilo en hexanos + 0,5 % de ácido acético) para dar APY15 (9 mg, 19 %) en forma de un sólido oleoso de color blanquecino que contenía una mezcla de isómeros E y Z (8:1): RMN ¹H (isómero E, 500 MHz, CDCl₃, 298 K) δ 15,9 (s, 1 H), 7,24 (s, 1 H), 7,10 (d, 1 H), 6,79 (d, 1 H), 6,51-6,41 (m, 1 H), 6,22 (d a, 1 H), 5,95 (s, 1 H), 4,99-4,91 (m, 1 H), 3,71 (s, 3 H), 2,84 (t, 2 H), 2,60 (c, 1 H), 2,21 (d, 3 H), 2,08-1,98 (m, 2 H), 1,85-1,56 (m, 4 H), 1,41-1,29 (m, 6 H), 1,25 (d, 3 H), 0,89 (t, 3 H); EMBR (EN⁺) m/z [M+H]: encontrado 502 (Masa exacta = 501,22).

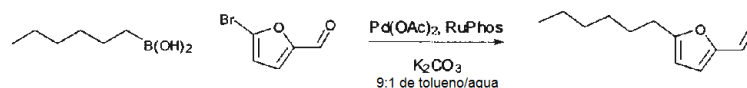
Ejemplo 2. APY16 preparado por el Método A.



El compuesto se sintetizó como en el Ejemplo 1, usando 5-butiril-2-formiltiofeno (457 mg, 2,71 mmol) en lugar de 5-hexil-2-formiltiofeno para dar APY16 (7 mg) en forma de un sólido de color blanquecino que contenía una mezcla de isómeros *E* y *Z* (12:1): RMN ¹H (isómero *E*, 500 MHz, CDCl₃, 298 K) δ 15,9 (s, 1 H), 7,23 (s, 1 H), 7,10 (s, 1 H), 6,79 (d, 1 H), 6,49-6,42 (m, 1 H), 6,25-6,22 (m, 1 H), 5,95 (s, 1 H), 5,00-4,91 (m, 1 H), 3,71 (s, 3 H), 2,85 (t, 2 H), 2,60 (c, 1 H), 2,21 (d, 3 H), 2,07-1,99 (m, 2 H), 1,84-1,76 (m, 1 H), 1,69 (quintuplete, 2 H), 1,59-1,54 (m, 1 H), 1,40 (sextuplete, 2 H), 1,25 (d, 3 H), 0,94 (t, 3 H); EMBR (EN⁺) m/z [M+H]: encontrado 474 (Masa exacta = 473,19).

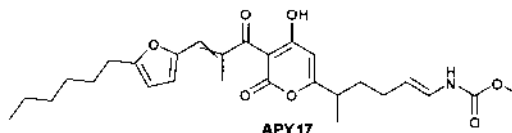
Ejemplo 3. APY17 preparado por el Método A.

Ejemplo 3.1. 5-hexil-2-formilfurano.



De acuerdo con el método de Molander, et. al. (*J. Org. Chem.* 2009, 74, 3636), una suspensión de 5-bromo-2-formilfurano (695 mg, 3,97 mmol), ácido hexilborónico (775 mg, 5,96 mmol), carbonato potásico (1,65 g, 11,91 mmol), acetato de paladio (II) (18 mg, 0,079 mmol) y RuPhos (74 mg, 0,16 mmol) en 9:1 de tolueno/agua (22 ml) en un vial de liberación de presión en una atmósfera de argón se calentó en un baño a 120 °C durante 18 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de tiona se diluyó con agua (25 ml) y los materiales orgánicos se extrajeron con éter (3 x 50 ml), se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (10 % de acetato de etilo en hexanos) para dar 5-hexil-2-formilfurano (665 mg, 93 %) en forma de un aceite transparente. Usado sin caracterización adicional.

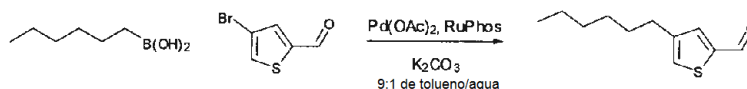
Ejemplo 3.2. APY17



El compuesto se sintetizó como en el Ejemplo 1, usando 5-hexil-2-formilfurano (Ejemplo 3.1; 489 mg, 2,71 mmol) en lugar de 5-hexil-2-formiltiofeno para dar APY17 (18,5 mg) en forma de un sólido de color blanquecino que contenía una mezcla de isómeros *E* y *Z* (5:1): RMN ¹H (isómero *E*, 500 MHz, CDCl₃, 298 K) δ 15,9 (s, 1 H), 6,89 (s, 1 H), 6,54 (d, 1H), 6,49-6,43 (m, 1 H), 6,29-6,25 (m, 1 H), 6,11 (d, 1 H), 5,95 (s, 1 H), 4,97-4,90 (m, 1 H), 3,70 (s, 3 H), 2,65 (t, 2 H), 2,60 (c, 1 H), 2,22 (d, 3 H), 2,08-1,97 (m, 2 H), 1,84-1,77 (m, 1 H), 1,69-1,63 (m, 2 H), 1,59-1,53 (m, 1 H), 1,35-1,28 (m, 6 H), 1,25 (d, 3 H), 0,89 (t, 3 H); EMBR (EN⁺) m/z [M+H]: encontrado 486 (Masa exacta = 485,24).

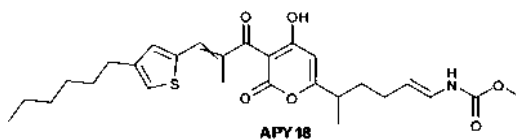
Ejemplo 4. APY18 preparado por el Método A.

Ejemplo 4.1. 4-hexil-2-formiltiofeno.



El compuesto se sintetizó como en el Ejemplo 3.1, usando 4-bromo-2-formiltiofeno (781 mg, 3,68 mmol) en lugar de 5-bromo-2-formilfurano para dar 4-hexil-2-formiltiofeno (710 mg, 98 %). Usado sin caracterización adicional.

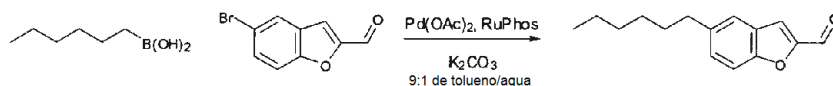
Ejemplo 4.2. APY18.



El compuesto se sintetizó como en el Ejemplo 1, usando 4-hexil-2-formiltiofeno (Ejemplo 4.2; 533 mg, 2,71 mmol) en lugar de 5-hexil-2-formiltiofeno para dar APY18 (62 mg) en forma de un sólido de color blanquecino que contenía una mezcla de isómeros *E* y *Z* (12:1): RMN ^1H (isómero *E*, 500 MHz, CDCl_3 , 298 K) δ 15,9 (s a, 1 H), 7,21 (s, 1 H), 7,10 (s, 2 H), 6,49-6,43 (m, 1 H), 6,26-6,22 (m, 1 H), 5,96 (s, 1 H), 4,98-4,91 (m, 1 H), 3,71 (s, 3 H), 2,63-2,58 (m, 3 H), 2,22 (d, 3 H), 2,08-1,99 (m, 2 H), 1,84-1,77 (m, 1 H), 1,63-1,54 (m, 3 H), 1,34-1,28 (m, 6 H), 1,26 (d, 3 H), 0,88 (t, 3 H); EMBR (EN^+) m/z $[\text{M}+\text{H}]$: encontrado 502 (Masa exacta = 501,22).

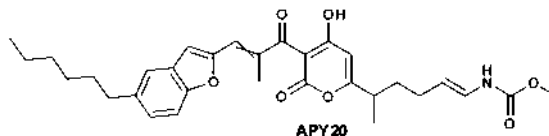
Ejemplo 5. APY20 preparado por el Método A.

Ejemplo 5.1. 5-hexil-2-formilbenzofurano.



El compuesto se sintetizó como en el Ejemplo 3.1, usando 5-bromo-2-formilbenzofurano (828 mg, 3,68 mmol) en lugar de 5-bromo-2-formilfurano para dar 5-hexil-2-formilbenzofurano (800 mg, 94 %). Usado sin caracterización adicional.

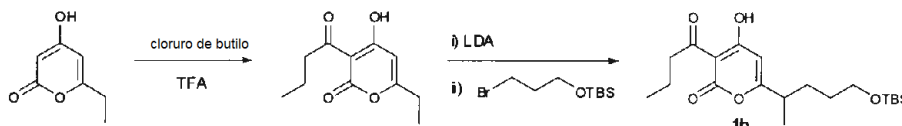
Ejemplo 5.2. APY20.



El compuesto se sintetizó como en el Ejemplo 1, usando 5-hexil-2-formilbenzofurano (Ejemplo 5.1; 625 mg, 2,71 mmol) en lugar de 5-hexil-2-formiltiofeno para dar APY20 (60 mg) en forma de un sólido de color blanquecino que contenía una mezcla de isómeros *E* y *Z* (3,5:1): RMN ^1H (isómero *E*, 500 MHz, CDCl_3 , 298 K) δ 15,8 (s a, 1 H), 7,37 (d, 2 H), 7,14 (dd, 1 H), 6,86-6,85 (m, 2 H), 6,49-6,41 (m, 1 H), 6,34-6,25 (m, 1 H), 5,98 (s, 1 H), 4,97-4,90 (m, 1 H), 3,70 (s, 3 H), 2,68 (t, 2 H), 2,61 (c, 2 H), 2,38 (d, 3 H), 2,07-1,96 (m, 2 H), 1,85-1,76 (m, 1 H), 1,68-1,61 (m, 2 H), 1,60-1,54 (m, 1 H), 1,36-1,27 (m, 6 H), 1,25 (d, 3 H), 0,88 (t, 3 H); EMBR (EN^+) m/z $[\text{M}+\text{H}]$: encontrado 536 (Masa exacta = 535,26).

Ejemplo 6. APY21 preparado por el Método B

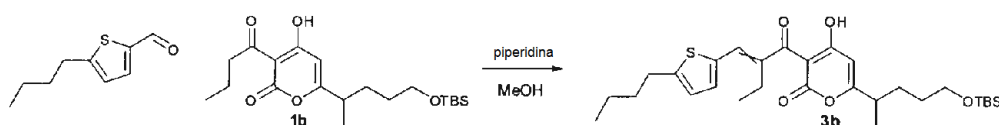
Ejemplo 6.1. Pirona 1b.



De acuerdo con el método de Douglas y Money (véase: *Can. J. Chem.* 1968, 46, 695), 4-hidroxi-6-etil-2-pirona (véase: Hsung, et. al. *Synthesis* 2007, 749; 1,24 g, 8,85 mmol) se disolvió en ácido trifluoroacético (4 ml) en un recipiente de seguridad a presión. Se añadió cloruro de butirilo (1,0 ml, 9,73 mmol) y la solución se enjuagó con argón. El recipiente se cerró herméticamente y se agitó en un baño de calentamiento a 90 °C durante una noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, la solución se vertió en bicarbonato sódico en polvo (9 g) antes de añadirse cuidadosamente agua (80 ml). Los extractos orgánicos se extrajeron de la suspensión acuosa con diclorometano (3 x 80 ml), se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice con una elución en gradiente (10 → 20 % de éter en hexanos) para proporcionar 3-butil-6-etil-4-hidroxi-2-pirona (1,20 g, 65 %) en forma de un sólido oleoso. Usado sin caracterización adicional.

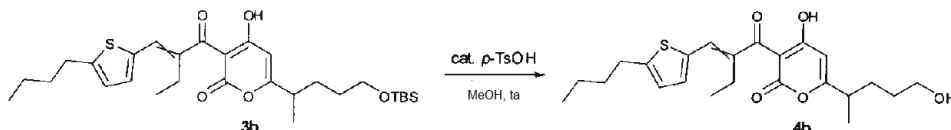
Una solución de diisopropilamina (1,91 ml, 13,53 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (3 ml) en una atmósfera de argón a -30 °C se trató gota a gota con *n*-butilitio (5,2 ml, 2,5 M en hexanos). La solución resultante se agitó 15 minutos a de -20 a -30 °C. En un matraz separado, se combinaron hexametildisfosforamida (2 ml) y 3-butil-6-etil-4-hidroxi-2-pirona (862 mg, 4,10 mmol) y se destilaron azeotrópicamente a sequedad con benceno (3 x 25 ml) antes de disolverse en tetrahidrofurano anhidro (5 ml). A la solución de LDA a -78 °C se añadió gota a gota durante 10 minutos la solución de hexametildisfosforamida y la pirona 7a. La mezcla resultante se agitó a -78 °C durante 1 h antes de añadir gota a gota (3-bromopropoxi)-*t*-butildimetilsilano (1,04 ml, 4,51 mmol) durante 1 minuto. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 3 h antes de inactivarse con cloruro de amonio saturado (50 ml en agua). El pH de la suspensión resultante se ajustó a 1-2 mediante la adición cuidadosa de ácido clorhídrico concentrado. Los extractos orgánicos se extrajeron con éter (3 x 75 ml), se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El aceite en bruto resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice con una elución en gradiente (3→8 % de acetato de etilo en hexanos) para proporcionar la pirona 1b (1,01 g, 64 %) en forma de un aceite viscoso y transparente: EMBR (EN⁺) m/z [M+H]: encontrado 383 (Masa exacta = 382,22). Usado sin caracterización adicional.

Ejemplo 6.2. Método B, condensación de aldol: enona 3b.



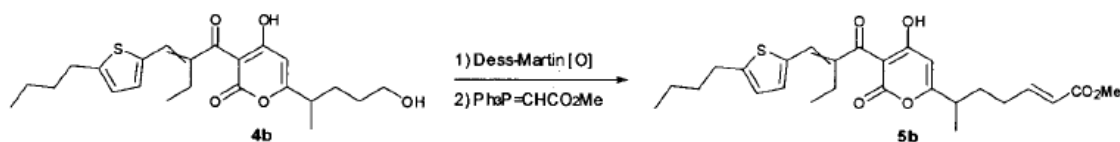
Una solución de la pirona 1b (Ejemplo 6.1; 227 mg, 0,59 mmol) y 5-butil-2-formiltofeno (150 mg, 0,89 mmol) en metanol (3 ml) se trató con piperidina (26 mg, 0,31 mmol) y se calentó a 60 °C en un vial cerrado herméticamente. Después de 30 minutos, la temperatura se elevó a 80 °C durante 2 h, después se elevó de nuevo a 90 °C durante 2 h más. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se concentró. El producto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice con una elución en gradiente (5 → 15 % de acetato de etilo en hexanos + 1 % de ácido acético) para dar la enona 3b (116 mg, 37 %) en forma de un aceite de color amarillo pálido: EMBR (EN⁺) m/z [M+H]: encontrado 533 (Masa exacta = 532,27). Usado sin caracterización adicional.

Ejemplo 6.3. Método B, desprotección de OTBS: alcohol 4b.



Una solución de la enona 3b (Ejemplo 6.2; 116 mg, 0,22 mmol) en 4:1 de metanol/diclorometano (3 ml) se trató con monohidrato del ácido *p*-tósico (4,1 mg, 0,02 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se vertió en agua (20 ml) y los materiales orgánicos se extrajeron con acetato de etilo (3 x 20 ml), se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El producto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice con una elución en gradiente (5 → 10 % de isopropanol en hexanos + 1 % de ácido acético) para proporcionar el alcohol 4b (86 mg, 93 %) en forma de un aceite viscoso de color amarillo pálido: EMBR (EN⁺) m/z [M+H]: encontrado 419 (Masa exacta = 418,18). Usado sin caracterización adicional.

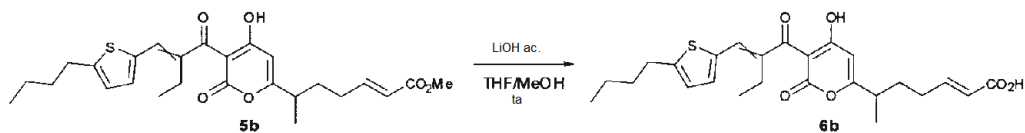
Ejemplo 6.4. Método B, oxidación/olefinación: éster metílico 5b.



Una solución del alcohol 4b (Ejemplo 6.3; 86 mg, 0,21 mmol) en diclorometano (1,5 ml) se trató con el peryodinano de Dess-Martin (130 mg, 0,31 mmol). La suspensión resultante se agitó vigorosamente durante 16 h a temperatura ambiente antes de verterse en agua (20 ml). Los extractos orgánicos se extrajeron con éter (3 x 25 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El aldehído en bruto se disolvió en diclorometano anhidro (1 ml) y se trató con (trifenilfosforanilideno) acetato de metilo (137 mg, 0,41 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h antes de concentrarse. El producto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice con una elución en gradiente (5 → 7 % de acetato de etilo en hexanos + 1 % de ácido acético) para dar el éster metílico 5b (82 mg, 83 %) en forma de un sólido oleoso: EMBR (EN⁺) m/z [M+H]: encontrado 473 (Masa exacta =

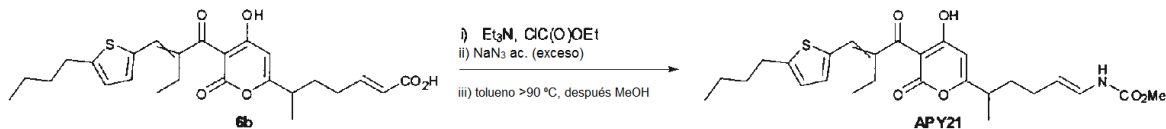
472,19). Usado sin caracterización adicional.

Ejemplo 6.5. Método B, hidrólisis: ácido 6b.



Una solución del éster metílico 5b (Ejemplo 6.4; 82 mg, 0,17 mmol) en 1:1 tetrahidrofurano/metanol (6 ml) se trató con hidróxido de litio (1,74 ml, 1 M en agua). Después de agitar a temperatura ambiente durante 18 h, los disolventes orgánicos se retiraron al vacío y la suspensión acuosa restante se vertió en ácido clorhídrico 1 N (25 ml). Los extractos orgánicos se extrajeron con acetato de etilo (3 x 25 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (20 % de acetato de etilo en hexanos +1 % de ácido acético) para proporcionar el ácido 6b (31 mg, 40 %) en forma de un sólido de color blanquecino: EMBR (EN⁺) m/z [M+H]: encontrado 459 (Masa exacta = 458,18). Usado sin caracterización adicional.

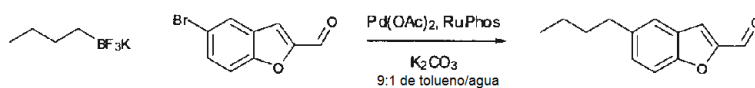
Ejemplo 6.6. Método B, Secuencia de reordenamiento de Curtius: APY21.



Una solución del ácido 6b (Ejemplo 6.5; 31 mg, 0,068 mmol) y trietilamina (0,05 ml, 0,34 mmol) en acetona anhidra (1,4 ml) en una atmósfera de argón a 0 °C se trató con cloroformato de etilo (19 µl, 0,20 mmol). Después de agitar a 0 °C durante 1 h, se añadió azida sódica (44 mg, 0,68 mmol) en forma de una solución en 0,5 ml de agua. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante 1 h con agitación vigorosa y se vertió en agua (20 ml). El pH de la mezcla se ajustó a aproximadamente 2 mediante la adición cuidadosa de ácido clorhídrico 1 N. Los extractos orgánicos se extrajeron con acetato de etilo (3 x 20 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron hasta un volumen de aprox. 1 ml. La traza de agua se retiró mediante un azeótropo de benceno (3 x 15 ml), aunque sin concentrar nunca por completo la solución. La solución de azida en bruto (aprox. 1 ml) se diluyó con tolueno anhidro (4 ml), se transfirió a un vial de reacción de liberación de presión, se enjuagó con argón, se cerró herméticamente y se calentó en un baño a 110 °C durante 25 minutos. El vial se retiró del baño de calentamiento, se dejó que se enfriara lo suficiente por lo que fue seguro abrirlo, y se añadieron 3 ml de metanol anhidro. El vial se cerró de nuevo herméticamente y se puso en un baño de calentamiento a 75 °C durante 30 minutos. El vial se retiró del baño de calentamiento, se dejó enfriar a temperatura ambiente y los contenidos se concentraron. El producto en bruto se purificó por HPLC de FI en una columna PrincetonSPHER-60 C₁₈ (60Å -10 µ, 250 x 30 mm) a un caudal de 30 ml/min con un gradiente lineal de 80 → 100 % de acetonitrilo/agua +1 % de ácido acético durante 20 minutos para dar APY21 (11 mg, 30 %) en forma de un sólido vidrioso y pálido que es una mezcla de isómeros E y Z (2,5:1): RMN ¹H para isómero E (500 MHz, CDCl₃, 298 K) δ 7,02 (d, 1 H), 6,98 (s, 1 H), 6,74 (d, 1 H), 6,51-6,43 (m, 1 H), 6,25-6,17 (m, 1 H), 5,95 (s, 1 H), 4,99-4,88 (m, 1 H), 3,71 (s, 3 H), 2,83 (t, 2 H), 2,78 (c, 2 H), 2,64-2,55 (m, 1 H), 2,10-1,97 (m, 2 H), 1,86-1,74 (m, 1 H), 1,71-1,64 (m, 2 H), 1,60-1,51 (m, 1 H), 1,45-1,36 (m, 2 H), 1,25 (d, 3 H), 1,15 (t, 3 H), 0,94 (t, 3 H); EMBR (EN⁺) m/z [M+H] encontrado 488 (Masa exacta = 487,20).

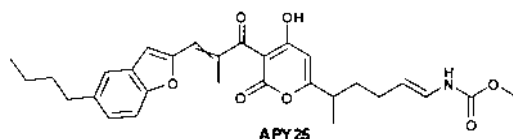
Ejemplo 7. APY25 preparado por el Método B.

Ejemplo 7.1. 5-butil-2-formilbenzofurano.



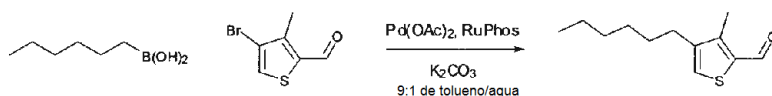
El compuesto se sintetizó como en el Ejemplo 3.1, usando 5-bromo-2-formilbenzofurano (500 mg, 2,22 mmol) en lugar de 5-bromo-2-formilfurano y butiltrifluoroborato potásico (546 mg, 3,33 mmol) en lugar de ácido hexilborónico para dar 5-butil-2-formilbenzofurano (402 mg, 90 %). Usado sin caracterización adicional.

Ejemplo 7.2. APY25.



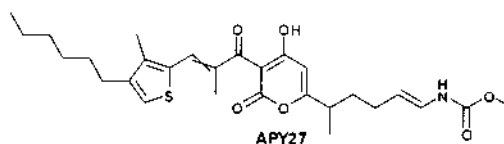
El compuesto se sintetizó como en el Ejemplo 6, usando 5-butil-2-formilbenzofurano (Ejemplo 7.1; 402 mg, 1,99 mmol) en lugar de 5-butil-2-formiltiofeno y la pirona 1a (488 mg, 1,33 mmol) en lugar de la pirona 1b para dar APY25 (51 mg) en forma de un sólido de color blanquecino que contenía una mezcla de isómeros *E* y *Z* (2,7:1): RMN ¹H (isómero *E*, 500 MHz, CDCl₃, 298 K) δ 15,8 (s, 1 H), 7,39-7,37 (m, 2 H), 7,14 (dd, 1 H), 6,86-6,85 (m, 2 H), 6,48-6,44 (m, 1 H), 6,24-6,20 (m, 1 H), 5,98 (s, 1 H), 4,96-4,91 (m, 1 H), 3,71 (s, 3 H), 2,69 (t, 2 H), 2,64-2,59 (m, 1 H), 2,38 (d, 3 H), 2,06-1,97 (m, 2 H), 1,85-1,78 (m, 1 H), 1,66-1,56 (m, 3 H), 1,41-1,35 (m, 2 H), 1,26 (d, 3 H), 0,94 (t, 3 H); EMBR (EN⁺) m/z [M+H]: encontrado 508 (Masa exacta = 507,23).

Ejemplo 8.1. 4-hexil-3-metil-2-formiltiofeno.



El compuesto se sintetizó como en el Ejemplo 3.1, usando 4-bromo-3-metil-2-formiltiofeno (252 mg, 1,23 mmol) en lugar de 5-bromo-2-formilfurano para dar 4-hexil-3-metil-2-formiltiofeno (239 mg, 92 %). Usado sin caracterización adicional.

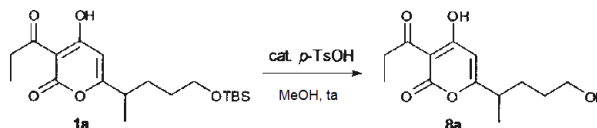
Ejemplo 8.2. APY27.



El compuesto se sintetizó como en el Ejemplo 6, usando 4-butil-3-metil-2-formiltiofeno (Ejemplo 8.1; 239 mg, 1,14 mmol) en lugar de 5-butil-2-formiltiofeno para dar APY27 (6,7 mg) en forma de un sólido de color blanquecino que contenía una mezcla de isómeros *E* y *Z* (10:1): RMN ¹H (isómero *E*, 500 MHz, CDCl₃, 298 K) δ 7,38 (s, 1 H), 7,12 (s, 1 H), 6,51-6,44 (m, 1 H), 6,26-6,22 (m, 1 H), 5,96 (s, 1 H), 4,96-4,92 (m, 1 H), 3,71 (s, 1 H), 2,61 (c, 1 H), 2,52 (t, 2 H), 2,23 (s, 6 H), 2,06-2,01 (m, 2 H), 1,82-1,79 (m, 1 H), 1,60-1,54 (m, 3 H), 1,40-1,29 (m, 6 H), 1,28-1,25 (m, 3 H), 0,89 (t, 3 H); EMBR (EN⁺) m/z [M+H]: encontrado 516 (Masa exacta = 515,23).

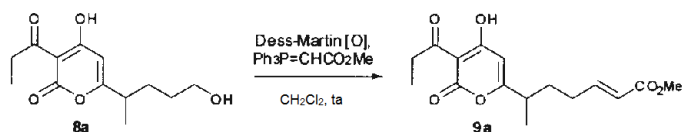
Ejemplo 9. APY19 preparado por el Método C.

Ejemplo 9.1. Método C, desprotección de OTBS: alcohol 8a.



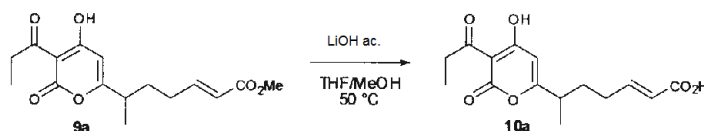
Una solución de la pirona 1a (preparada como en: Panek, et. al. *J. Org. Chem.* 1998, 63, 2401; 2,8 g, 7,6 mmol) en metanol (40 ml) se trató con monohidrato del ácido *p*-tósico (145 mg, 0,76 mmol). La solución resultante se agitó durante 1,5 h a temperatura ambiente antes de evaporar los disolventes. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice con una elución en gradiente (8 → 30 % de acetato de etilo en hexanos + 1 % de ácido acético) para proporcionar el alcohol 8a (1,95 g, cuant.) en forma de un sólido vidrioso: EMBR (EN⁺) m/z [M+H]: encontrado 255 (Masa exacta = 254,12). Usado sin caracterización adicional.

Ejemplo 9.2. Método C, oxidación/olefinación: éster metílico 9a



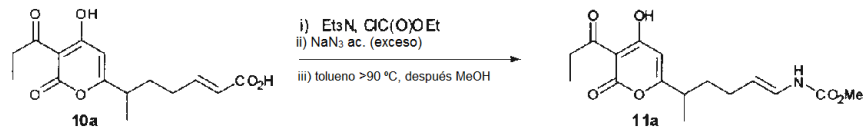
El alcohol 8a (Ejemplo 9.1; 1,75 g, 6,88 mmol) se disolvió en diclorometano (16 ml) y se trató con el peryodinano de Dess-Martin (3,80 g, 8,95 mmol). La suspensión resultante se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 30 minutos antes de añadir (trifenilfosforanilideno) acetato de metilo (4,72 g, 14,1 mmol). Después de agitar vigorosamente a temperatura ambiente durante 16 h más, los sólidos se filtraron y se lavaron con éter y el filtrado se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice con una elusión en gradiente (8 → 15 % de acetato de etilo en hexanos + 0,5 % de ácido acético) para dar el éster metílico 9a (1,82 g, 86 %) en forma de un sólido oleoso. EMBR (EN⁺) m/z [M+H]: encontrado 309 (Masa exacta = 308,13). Usado sin caracterización adicional.

Ejemplo 9.3. Método C, hidrólisis: ácido 10a.



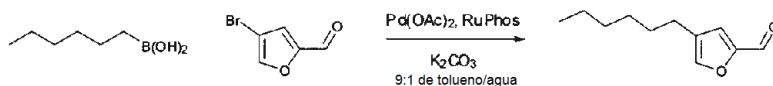
Una solución del éster metílico 9a (Ejemplo 9.2; 1,82 g, 5,90 mmol) en tetrahidrofurano (60 ml) se trató con hidróxido de litio (60 ml, 1 M en agua). La mezcla bifásica resultante se calentó a 50 °C y después se trituyó con metanol (1,2 ml) hasta que fue homogénea. La solución resultante se agitó a 50 °C durante 2 h. Los disolventes orgánicos se evaporaron y el residuo acuoso se vertió en ácido clorhídrico 1 N (100 ml). Los extractos orgánicos se extrajeron con acetato de etilo (2 x 100 ml), se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron para dar el ácido 10a (1,74 g, en bruto) en forma de un sólido oleoso de color blanco: EMBR (EN⁺) m/z [M+H]: encontrado 295 (Masa exacta = 294,11). Usado sin caracterización adicional.

Ejemplo 9.4. Método C, Secuencia de reordenamiento de Curtius: enecarbamato 11a.



Una solución del ácido en bruto 10a (Ejemplo 9.3; 1,74 g, 5,90 mmol) y trietilamina (4,1 ml, 29,51 mmol) en acetona anhidra (87 ml) a -30 °C en una atmósfera de argón se trató gota a gota con cloroformiato de etilo (0,68 ml, 7,38 mmol). Después de agitar a de -30 a -10 °C durante 2 h, azida sódica (1,92 g, 29,51 mmol) se añadió en forma de una solución en 35 ml de agua. La mezcla de reacción se agitó vigorosamente a de -30 a -10 °C durante 1 h y se vertió en ácido clorhídrico 0,1 N (200 ml). Los extractos orgánicos se extrajeron con éter (2 x 200 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron hasta un volumen de aprox. 10 ml. El exceso de agua se retiró mediante un azeótropo de tolueno (tres ciclos) y la mezcla se concentró finalmente hasta un volumen de aprox. 10 ml. La solución de azida en bruto se añadió gota a gota a tolueno anhidro a reflujo rápido (100 ml) y la solución resultante se agitó a la temperatura de reflujo durante 30 minutos. Se añadió metanol (20 ml) y la mezcla de reacción se agitó a reflujo rápido durante 20 minutos más. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice con una elusión en gradiente (15 → 30 % de acetato de etilo en hexanos + 0,5 % de ácido acético) para producir el enecarbamato 11a (851 mg, 45 %) en forma de un sólido de color blanquecino: RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃, 298 K) δ 6,45 (m, 1 H), 6,30 (m, 1 H), 5,91 (s, 1 H), 4,93 (m, 1 H), 3,70 (s, 3 H), 3,10 (c, 2 H), 2,63-2,53 (m, 1 H), 2,07-1,94 (m, 2 H), 1,78 (ddt, 1 H), 1,55 (ddt, 1 H), 1,23 (d, 3 H), 1,15 (t, 3 H); EMBR (EN⁺) m/z [M+H] encontrado 324 (Masa exacta = 323,14).

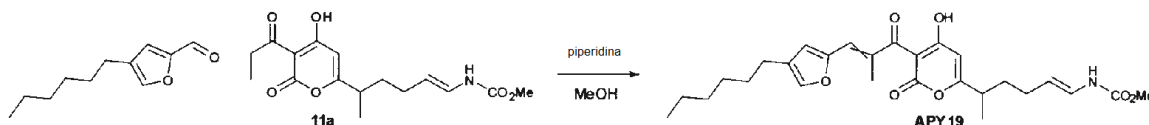
Ejemplo 9.5. 4-hexil-2-formilfurano.



El compuesto se preparó como en el Ejemplo 3.1 usando 4-bromo-2-formilfurano (58 mg, 0,33 mmol) en lugar de 5-

bromo-2-formilfurano para dar 4-hexil-2-formilfurano (41,6 mg, 69 %). Usado sin caracterización adicional.

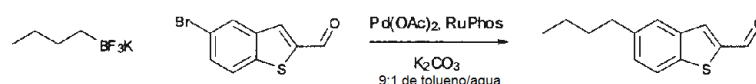
Ejemplo 9.6. APY19.



Una solución de 4-hexil-2-formilfurano (Ejemplo 9.5; 18,4 mg, 0,10 mmol), enecarbamato 11a (22 mg, 0,068 mmol) y piperidina (26 mg, 0,31 mmol) en metanol (0,8 ml) se calentó a 75 °C en un vial cerrado herméticamente en una atmósfera de argón durante 2 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se vertió en acetato de etilo (20 ml) y se lavó con ácido clorhídrico 0,2 N (2 x 10 ml). Los lavados ácidos se extrajeron con acetato de etilo (20 ml) y las dos fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó por HPLC de FI en una columna PrincetonSPHER-60 C₁₈ (60Å -10 µ, 250 x 30 mm) a un caudal de 30 ml/min con un gradiente lineal de 80 →90 % de acetonitrilo/agua +1 % de ácido acético durante 20 minutos para dar APY19 (15,2 mg, 31 %) en forma de un sólido de color blanquecino que contenía una mezcla de isómeros *E* y *Z* (5:1): RMN ¹H (isómero *E*, 500 MHz, CDCl₃, 298 K) δ 7,29 (s, 1 H), 6,83 (d, 1 H), 6,50-6,44 (m, 2 H), 6,28-6,24 (m, 1 H), 5,95 (s, 1 H), 4,97-4,91 (m, 1 H), 3,70 (s, 3 H), 2,63-2,56 (m, 1 H), 2,41 (t, 2 H), 2,22 (d, 3 H), 2,07-1,99 (m, 2 H), 1,84-1,76 (m, 1 H), 1,59-1,52 (m, 3 H), 1,36-1,27 (m, 6 H), 1,25 (d, 3 H), 0,89 (t, 3 H); EMBR (EN⁺) m/z [M+H]: encontrado 486 (Masa exacta = 485,24).

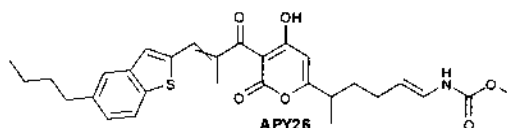
Ejemplo 10. APY26 preparado por el Método C.

Ejemplo 10.1. 5-butil-2-formilbenzotiofeno.



El compuesto se preparó como en el Ejemplo 3.1 usando 5-bromo-2-formilbenzotiofeno (241 mg, 1,0 mmol) en lugar de 5-bromo-2-formilfurano y butiltrifluoroborato potásico (246 mg, 1,5 mmol) en lugar de ácido hexilborónico para dar 5-butil-2-formilbenzotiofeno (185 mg, 85 %). Usado sin caracterización adicional.

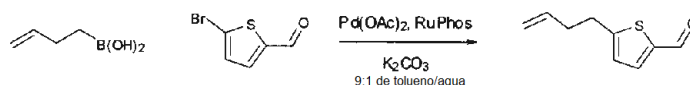
Ejemplo 10.2. APY26.



El compuesto se sintetizó como en el Ejemplo 9.6, usando 5-butil-2-formilbenzotiofeno (Ejemplo 10.1; 38 mg, 0,17 mmol) en lugar de 4-hexil-2-formilfurano para dar APY26 (32 mg) en forma de un sólido de color blanquecino que contenía una mezcla de isómeros *E* y *Z* (3:1): RMN ¹H (isómero *E*, 500 MHz, CDCl₃, 298 K) δ 7,73 (d, 1 H), 7,59 (s, 1 H), 7,40 (s, 1 H), 7,36 (s, 1 H), 7,21 (s, 1 H), 6,48-6,45 (m, 1 H), 6,24-6,21 (m, 1 H), 5,98 (s, 1 H), 4,96-4,93 (m, 1 H), 3,71 (s, 3 H), 2,72 (t, 2 H), 2,62 (c, 1 H), 2,32 (d, 3 H), 2,08-1,98 (m, 2 H), 1,85-1,77 (m, 1 H), 1,68-1,62 (m, 2 H), 1,61-1,55 (m, 1 H), 1,42-1,33 (m, 2 H), 1,26 (d, 3 H), 0,94 (t, 3 H); EMBR (EN⁺) m/z [M+H]: encontrado 524 (Masa exacta = 523,20).

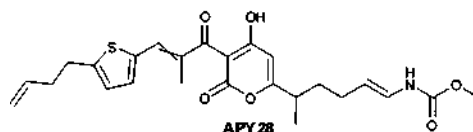
Ejemplo 11. APY28 preparado por el Método C.

Ejemplo 11.1. 5-(3-butenil)-2-formiltiofeno.



El compuesto se sintetizó como en el Ejemplo 3.1 usando 5-bromo-2-formiltiofeno (191 mg, 1,0 mmol) en lugar de 5-bromo-2-formilfurano y ácido 3-butenilborónico (150 mg, 1,5 mmol) en lugar de ácido hexilborónico para dar 5-(3-butenil)-2-formiltiofeno (91 mg, 55 %). Usado sin caracterización adicional.

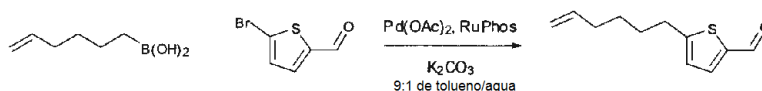
Ejemplo 11.2. APY28.



- 5 El compuesto se sintetizó como en el Ejemplo 9.6, usando 5-(3-butenil)-2-formiltiofeno (Ejemplo 11.1; 17 mg, 0,10 mmol) en lugar de 4-hexil-2-formilfurano para dar APY28 (1,1 mg) en forma de un sólido de color blanquecino que contenía una mezcla de isómeros *E* y *Z* (4:1): RMN ¹H (isómero *E*, 500 MHz, CDCl₃, 298 K) δ 7,22 (s, 1 H), 7,10 (d, 1 H), 6,81 (d, 1 H), 6,50-6,43 (m, 1 H), 6,22-6,18 (m, 1 H), 5,96 (s, 1 H), 5,89-5,83 (m, 1 H), 5,11-5,06 (m, 1 H), 5,04-5,01 (m, 1 H), 4,98-4,92 (m, 1 H), 3,71 (s, 3 H), 2,95 (t, 2 H), 2,60 (c, 1 H), 2,46 (c, 2 H), 2,21 (d, 3 H), 2,08-1,99 (m, 2 H), 1,85-1,77 (m, 1 H), 1,61-1,50 (m, 1 H), 1,25 (d, 3 H); EMBR (EN⁺) m/z [M+H]⁺: encontrado 472 (Masa exacta = 471,17).

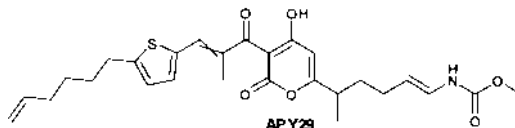
Ejemplo 12. APY29 preparado por el Método C.

- 15 Ejemplo 12.1. 5-(5-hexenil)-2-formiltiofeno.



- 20 El compuesto se sintetizó como en el Ejemplo 3.1 usando ácido 5-hexenilborónico (192 mg, 1,5 mmol) en lugar de ácido hexilborónico para dar 5-(5-hexenil)-2-formiltiofeno (91 mg, 55 %). Usado sin caracterización adicional.

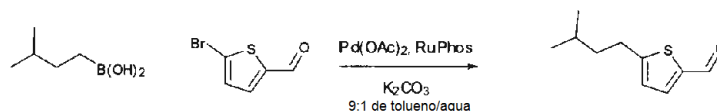
Ejemplo 12.2. APY29.



- 25 El compuesto se sintetizó como en el Ejemplo 9.6, usando 5-(5-hexenil)-2-formiltiofeno (Ejemplo 12.1; 20 mg, 0,10 mmol) en lugar de 4-hexil-2-formilfurano para dar APY29 (1,8 mg) en forma de un sólido de color blanquecino que contenía una mezcla de isómeros *E* y *Z* (10:1): RMN ¹H (isómero *E*, 500 MHz, CDCl₃, 298 K) δ 7,23 (s, 1 H), 7,10 (d, 1 H), 6,79 (d, 1 H), 6,48-6,47 (m, 1 H), 6,21-6,19 (m, 1 H), 5,95 (s, 1 H), 5,83-5,77 (m, 1 H), 5,04-4,99 (m, 1 H), 4,97-4,94 (m, 2 H), 3,71 (s, 3 H), 2,86 (t, 2 H), 2,60 (c, 1 H), 2,21 (d, 3 H), 2,12-2,00 (m, 4 H), 1,85-1,69 (m, 4 H), 1,48-1,43 (m, 2 H), 1,26 (d, 3 H); EMBR (EN⁺) m/z [M+H]⁺: encontrado 500 (Masa exacta = 499,20).

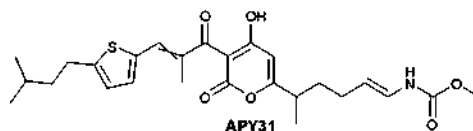
Ejemplo 13. APY31 preparado por el Método C.

- 35 Ejemplo 13.1. 5-isopentil-2-formiltiofeno.



- 40 El compuesto se sintetizó como en el Ejemplo 3.1 usando ácido isopentilborónico (174 mg, 1,5 mmol) en lugar de ácido hexilborónico para dar 5-isopentil-2-formiltiofeno (166 mg, 91 %). Usado sin caracterización adicional.

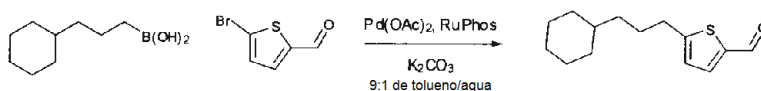
Ejemplo 13.2. APY31.



El compuesto se sintetizó como en el Ejemplo 9.6, usando 5-isopentil-2-formiltiofeno (Ejemplo 13.1; 19 mg, 0,10 mmol) en lugar de 4-hexil-2-formilfurano para dar APY31 (1,7 mg) en forma de un sólido de color blanquecino que contenía una mezcla de isómeros *E* y *Z* (8:1): RMN ¹H (isómero *E*, 500 MHz, CDCl₃, 298 K) δ 15,9 (s a, 1 H), 7,23 (s, 1 H), 7,10 (d, 1 H), 6,79 (d, 1 H), 6,50-6,44 (m, 1 H), 6,22-6,18 (m, 1 H), 5,95 (s, 1 H), 4,97-4,92 (m, 1 H), 3,71 (s, 3 H), 2,85 (t, 2 H), 2,60 (c, 1 H), 2,21 (s, 3 H), 2,08-1,99 (m, 2 H), 1,83-1,77 (m, 1 H), 1,67-1,50 (m, 4 H), 1,25 (d, 3 H), 0,94 (d, 6 H); EMBR (EN⁺) m/z [M+H]⁺: encontrado 488 (Masa exacta = 487,20).

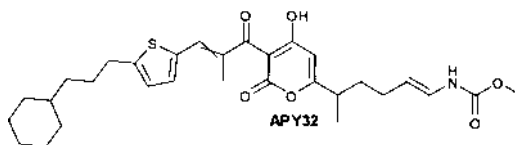
Ejemplo 14. APY32 preparado por el Método C.

Ejemplo 14.1. 5-(3-ciclohexilpropil)-2-formiltiofeno.



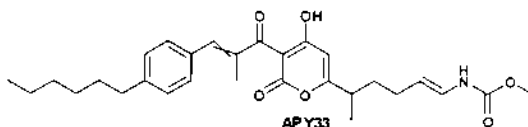
El compuesto se sintetizó como en el Ejemplo 3.1 usando ácido 3-ciclohexilpropilborónico (255 mg, 1,5 mmol) en lugar de ácido hexilborónico para dar 5-(3-ciclohexilpropil)-2-formiltiofeno (230 mg, 97 %). Usado sin caracterización adicional.

Ejemplo 14.2. APY32.



El compuesto se sintetizó como en el Ejemplo 9.6, usando 5-(3-ciclohexilpropil)-2-formiltiofeno (Ejemplo 14.1; 24 mg, 0,10 mmol) en lugar de 4-hexil-2-formilfurano para dar APY32 (1,7 mg) en forma de un sólido de color blanquecino que contenía una mezcla de isómeros *E* y *Z* (12:1): RMN ¹H (isómero *E*, 500 MHz, CDCl₃, 298 K) δ 15,9 (s a, 1 H), 7,24 (s, 1 H), 7,10 (d, 1 H), 6,79 (d, 1 H), 6,50-6,42 (m, 1 H), 6,23-6,17 (m, 1 H), 5,95 (s, 1 H), 4,98-4,91 (m, 1 H), 3,71 (s, 3 H), 2,82 (t, 2 H), 2,60 (c, 1 H), 2,21 (d, 3 H), 2,07-1,99 (m, 2 H), 1,85-1,77 (m, 1 H), 1,73-1,66 (m, 5 H), 1,60-1,54 (m, 4 H), 1,27-1,12 (m, 8 H), 0,88 (m, 2 H); EMBR (EN⁺) m/z [M+H]⁺: encontrado 542 (Masa exacta = 541,25).

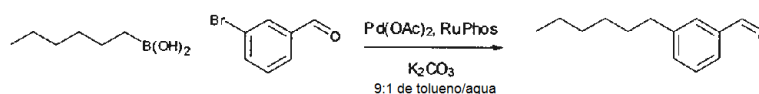
Ejemplo 15. APY33 preparado por el Método C.



El compuesto se sintetizó como en el Ejemplo 9.6, usando 4-hexilbenzaldehído (15 mg, 0,08 mmol) en lugar de 4-hexil-2-formilfurano para dar APY33 (3 mg) en forma de un sólido de color blanquecino que contenía una mezcla de isómeros *E* y *Z* (2,3:1): RMN ¹H (isómero *E*, 500 MHz, CDCl₃, 298 K) δ 16,0 (s a, 1 H), 7,37 (d, 2 H), 7,19 (d, 2 H), 6,88 (s, 1 H), 6,48-6,44 (m, 1 H), 6,22-6,18 (m, 1 H), 5,96 (s, 1 H), 4,96-4,91 (m, 1 H), 3,71 (s, 3 H), 2,64-2,58 (m, 3 H), 2,19 (d, 3 H), 2,07-1,97 (m, 2 H), 1,83-1,78 (m, 1 H), 1,64-1,58 (m, 3 H), 1,35-1,28 (m, 6 H), 1,25 (d, 3 H), 0,90-0,86 (m, 3 H); EMBR (EN⁺) m/z [M+H]⁺: encontrado 496 (Masa exacta = 495,26).

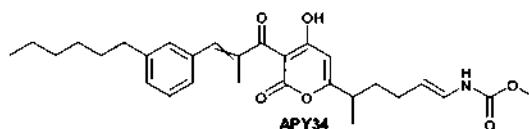
Ejemplo 16. APY32 preparado por el Método C.

Ejemplo 16.1. 3-hexilbenzaldehído.



El compuesto se sintetizó como en el Ejemplo 3.1 usando 3-bromobenzaldehído (1,0 g, 5,4 mmol) en lugar de 5-bromo-2-formilfurano para dar 3-hexilbenzaldehído (1,02 g, cuant.). Usado sin caracterización adicional.

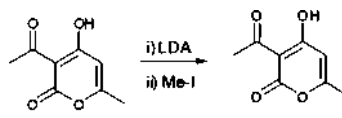
Ejemplo 16.2. APY34.



- 5 El compuesto se sintetizó como en el Ejemplo 9.6, usando 3-hexilbenzaldehído (Ejemplo 16.1; 17 mg, 0,09 mmol) en lugar de 4-hexil-2-formilfurano para dar APY34 (6,5 mg) en forma de un sólido de color blanquecino que contenía una mezcla de isómeros *E* y *Z* (2,3:1): RMN ¹H (isómero *E*, 500 MHz, CDCl₃, 298 K) δ 15,9 (s, 1 H), 7,30-7,25 (m, 2 H), 7,13-7,10 (m, 1 H), 6,98-6,95 (m, 1 H), 6,86 (s, 1 H), 6,48-6,44 (m, 1 H), 6,23-6,19 (m, 1 H), 5,97 (s, 1 H), 4,96-4,91 (m, 1 H), 3,71 (s, 3 H), 2,64-2,59 (m, 3 H), 2,18 (d, 3 H), 2,07-2,00 (m, 2 H), 1,84-1,77 (m, 1 H), 1,64-1,58 (m, 2 H), 1,52-1,48 (m, 1 H), 1,35-1,28 (m, 6 H), 1,26 (d, 3 H), 0,90-0,86 (m, 3 H); EMBR (EN⁺) m/z [M+H]⁺: encontrado 496 (Masa exacta = 495,26).

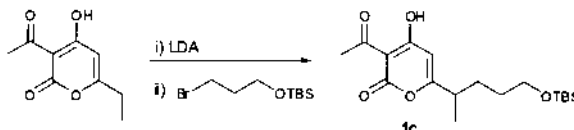
Ejemplo 17. APY36 preparado por el Método C.

- 15 Ejemplo 17.1. 3-Acetil-6-etil-4-hidroxi-2-pirona.



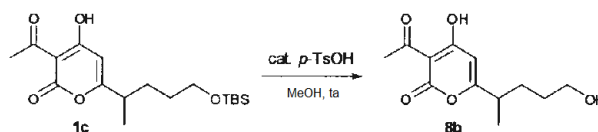
- 20 Una solución de diisopropilamina (2,6 ml, 18,1 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (5 ml) en una atmósfera de argón a -40 °C se trató gota a gota con *n*-butillitio (7,0 ml, 2,5 M en hexanos). La solución resultante se dejó calentar a -10 °C durante 15 minutos. En un matraz separado, se combinaron hexametilfosforamida (2 ml) y 3-acetil-6-metil-4-hidroxi-2-pirona (923 mg, 5,49 mmol) y se destilaron azeotrópicamente a sequedad con benceno (3 x 25 ml) antes de disolverse en tetrahidrofurano anhidro (5 ml). A la solución de LDA a -78 °C se añadió gota a gota durante 5 minutos la solución de hexametilfosforamida y 3-acetil-6-metil-4-hidroxi-2-pirona. La mezcla de reacción se volvió una masa de color rojo/naranja sólida después de completarse la adición y se mantuvo a -78 °C durante 40 minutos antes de añadir yoduro de metilo (0,38 ml, 6,04 mmol) en una sola porción. El matraz de reacción se retiró del baño de refrigeración y se sometió a un vórtice vigorosamente a mano según se calentaba a temperatura ambiente durante 20 minutos. Durante este tiempo, la masa del sólido se disipó y se volvió un precipitado basto. La mezcla de reacción se vertió en 30 ml de ácido clorhídrico 1 N y los materiales orgánicos se extrajeron con acetato de etilo (3 x 25 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con bisulfito sódico acuoso al 5 % y salmuera (cada uno 30 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (10 % de acetato de etilo en hexanos + 1 % de ácido acético) para proporcionar 3-acetil-6-etil-4-hidroxi-2-pirona (471 mg, 47 %) en forma de un sólido de color blanco: EMBR (EN⁺) m/z [M+H]⁺: encontrado 183 (Masa exacta = 182,06). Usado sin caracterización adicional.

- 35 Ejemplo 17.2. Pirona 1c.



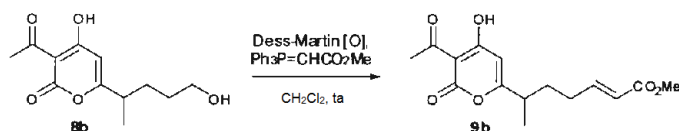
- 40 Una solución de diisopropilamina (1,2 ml, 8,52 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (4 ml) en una atmósfera de argón a -40 °C se trató gota a gota con *n*-butillitio (3,5 ml, 2,5 M en hexanos). La solución resultante se dejó calentar a -10 °C durante 20 minutos. En un matraz separado, se combinaron hexametilfosforamida (2 ml) y 3-acetil-6-etil-4-hidroxi-2-pirona (Ejemplo 17.1; 470 mg, 2,58 mmol) y se destilaron azeotrópicamente a sequedad con benceno (3 x 25 ml) antes de disolverse en tetrahidrofurano anhidro (4 ml). A la solución de LDA a -78 °C se añadió gota a gota durante 5 minutos la solución de hexametilfosforamida y 3-acetil-6-etil-4-hidroxi-2-pirona. La solución resultante se agitó a -78 °C durante 1 h antes de añadir gota a gota (3-bromopropoxi)-*t*-butildimetilsilano (0,66 ml, 2,84 mmol) durante 5 minutos. La solución resultante se agitó a -78 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se vertió en cloruro de amonio acuoso saturado (50 ml) y el pH de la mezcla resultante se ajustó a 1-2 mediante la adición de ácido clorhídrico 1 N (20 ml). Los extractos orgánicos se extrajeron con éter (3 x 65 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (5 % de acetato de etilo en hexanos + 1 % de ácido acético) para dar la pirona 1c (559 mg, 61 %) en forma de un sólido oleoso: EMBR (EN⁺) m/z [M+H]⁺: encontrado 355 (Masa exacta = 354,19). Usado sin caracterización adicional.

Ejemplo 17.3. Método C, desprotección de OTBS: alcohol 8b.



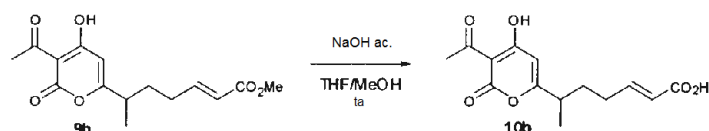
Una solución de la pirona 1c (Ejemplo 17.2; 279 mg, 0,79 mmol) en 9:1 de metanol/diclorometano (8 ml) se trató con monohidrato del ácido *p*-tósico (15 mg, 0,08 mmol). La solución resultante se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente antes de verse en agua (50 ml). Los extractos orgánicos se extrajeron con acetato de etilo (3 x 40 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron para proporcionar el alcohol 8b (190 mg, en bruto) en forma de un sólido vidrioso: EMBR (EN⁺) m/z [M+H]: encontrado 241 (Masa exacta = 240,10). Usado sin purificación adicional o caracterización.

Ejemplo 17.4. Método C, oxidación/olefinación: éster metílico 9b.



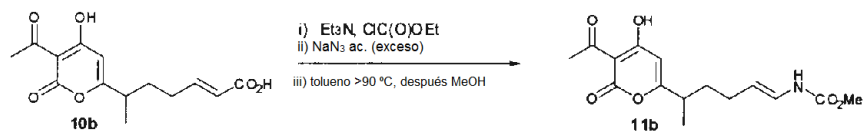
El alcohol 8b (Ejemplo 17.3; 190 mg, 0,79 mmol) se disolvió en diclorometano (2 ml) y se trató con el peryodinano de Dess-Martin (503 mg, 1,19 mmol). La suspensión resultante se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 30 minutos antes de añadir (trifenilfosforanilideno) acetato de metilo (528 mg, 1,58 mmol). Después de agitar vigorosamente a temperatura ambiente durante 1 h más, la mezcla de reacción se vertió en ácido clorhídrico 0,2 N (40 ml). Los extractos orgánicos se extrajeron con éter (3 x 40 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (10 % de isopropanol en hexanos + 1 % de ácido acético) para dar una mezcla de éster metílico 9b y ácido 2-yodobenzoico (un subproducto de la oxidación) en forma de un sólido oleoso (309 mg): EMBR (EN⁺) m/z [M+H]: encontrado 295 (Masa exacta = 294,11). Usado sin purificación adicional o caracterización.

Ejemplo 17.5. Método C, hidrólisis: ácido 10b.



Una mezcla del éster metílico 9b y ácido 2-yodobenzoico (Ejemplo 17.4; 309 mg) se disolvió en tetrahidrofurano (6 ml) y se trató con hidróxido sódico (3,95 ml, 2 N en agua). Se añadió metanol (aprox. 4 ml) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Los disolventes orgánicos se evaporaron y la suspensión acuosa resultante se vertió en ácido clorhídrico 1 N (30 ml). Los extractos orgánicos se extrajeron con acetato de etilo (3 x 30 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice con una elución en gradiente (15 → 20 % de acetato de etilo en hexanos + 1 % de ácido acético) para proporcionar el ácido 10b (70 mg, 32 % en 3 etapas): EMBR (EN⁺) m/z [M+H]: encontrado 281 (Masa exacta = 280,09). Usado sin caracterización adicional.

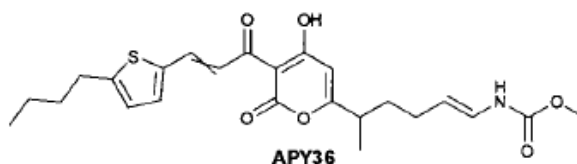
Ejemplo 17.6. Método C, Secuencia de reordenamiento de Curtius: enecarbamato 11b.



Una solución del ácido 10b (Ejemplo 17.5; 70 mg, 0,25 mmol) y trietilamina (0,17 ml, 1,25 mmol) en acetona anhidra (6 ml) a -20 °C en una atmósfera de argón se trató gota a gota con cloroformato de etilo (29 µl, 0,31 mmol). Después de agitar a de -10 a 0 °C durante 1,5 h, se añadió azida sódica (163 mg, 2,5 mmol) en forma de una solución en 3 ml de agua. La mezcla de reacción se agitó vigorosamente a 0 °C durante 1 h, se calentó a temperatura ambiente y se

vertió en ácido clorhídrico 0,1 N (20 ml). Los extractos orgánicos se extrajeron con éter (2 x 20 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron hasta un volumen de aprox. 1 ml. La traza de agua se retiró mediante un azeótropo de benceno (3 x 15 ml), aunque sin concentrar nunca por completo la solución. La solución de azida en bruto (aprox. 1 ml) se diluyó con tolueno anhidro (4 ml), se transfirió a un vial de reacción de liberación de presión, se enjuagó con argón, se cerró herméticamente y se calentó en un baño a 115 °C durante 30 minutos. El vial se retiró del baño de calentamiento, se dejó que se enfriara lo suficiente por lo que fue seguro abrirlo, y se añadieron 3 ml de metanol anhidro. El vial se volvió a cerrar herméticamente y se puso en un baño de calentamiento a 110 °C durante 30 minutos. El vial se retiró del baño de calentamiento, se dejó enfriar a temperatura ambiente y los contenidos se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice con una elusión en gradiente (20 → 30 % de acetato de etilo en hexanos + 1 % de ácido acético) para producir el enecarbamato 11b (49 mg, 63 %) en forma de un sólido de color blanquecino: EMBR (EN⁺) *m/z* [M+H] encontrado 310 (Masa exacta = 309,12). Usado sin caracterización adicional.

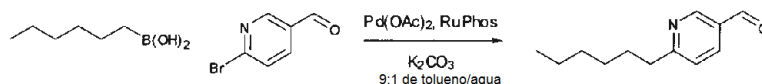
Ejemplo 17.7. APY36 preparado por el Método C.



El compuesto se sintetizó como en el Ejemplo 9.6, usando el enecarbamato 11b (Ejemplo 17.6; 49 mg, 0,16 mmol) en lugar del enecarbamato 11a y 5-butil-2-formiltiofeno (40 mg, 0,24 mmol) en lugar de 4-hexil-2-formilfurano para dar APY36 (15,4 mg) en forma de un sólido de color blanquecino que contenía una mezcla de isómeros *E* y *Z* (3,7:1): RMN ¹H (isómero *E*, 500 MHz, CDCl₃, 298 K) δ 8,03 (d, 1 H), 7,98 (d, 1 H), 7,24 (d, 1 H), 6,78 (d, 1 H), 6,49-6,44 (m, 1 H), 6,26-6,23 (m, 1 H), 5,91 (s, 1 H), 4,96-4,91 (m, 1 H), 3,70 (s, 3 H), 2,84 (t, 2 H), 2,58 (c, 1 H), 2,03 (m, 2 H), 1,83-1,74 (m, 1 H), 1,73-1,65 (m, 2 H), 1,59-1,52 (m, 1 H), 1,44-1,36 (m, 2 H), 1,24 (d, 3 H), 0,94 (t, 3 H); EMBR (EN⁺) *m/z* [M+H]: encontrado 460 (Masa exacta = 459,17).

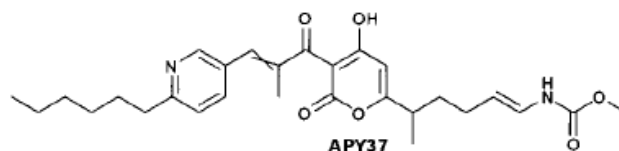
Ejemplo 18. APY37 preparado por el Método C.

Ejemplo 18.1. 6-hexilnicotinaldehído



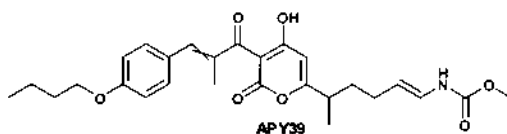
El compuesto se sintetizó como en el Ejemplo 3.1 usando 6-bromonicotinaldehído (200 mg, 1,08 mmol) en lugar de 5-bromo-2-formilfurano para dar 6-hexilnicotinaldehído (20 mg, 10 %). Usado sin caracterización adicional.

Ejemplo 18.2. APY37.



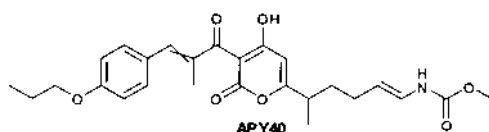
El compuesto se sintetizó como en el Ejemplo 9.6, usando 6-hexilnicotinaldehído (Ejemplo 18.1; 11 mg, 0,06 mmol) en lugar de 4-hexil-2-formilfurano para dar APY37 (0,8 mg) en forma de un sólido de color blanquecino que contenía una mezcla de isómeros *E* y *Z* (2:1): RMN ¹H (isómero *E*, 500 MHz, CDCl₃, 298 K) 15,7 (s a, 1 H), 8,73 (s, 1 H), 7,92-7,85 (m, 1 H), 7,37-7,31 (m, 1 H), 6,69 (s, 1 H), 6,51-6,42 (m, 1 H), 6,23-6,17 (m, 1 H), 6,00 (s, 1 H), 4,96-4,84 (m, 1 H), 3,71 (s, 3 H), 2,95-2,89 (m, 2 H), 2,88-2,82 (m, 1 H), 2,20 (d, 3 H), 2,08-1,99 (m, 2 H), 1,76-1,53 (m, 4 H), 1,34-1,30 (m, 6 H), 1,27-1,25 (m, 3 H), 0,90-0,86 (m, 3 H); EMBR (EN⁺) *m/z* [M+H]⁺: encontrado 497 (Masa exacta = 496,26).

Ejemplo 19. APY39 preparado por el Método C.



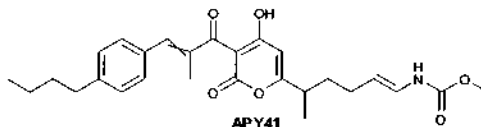
El compuesto se sintetizó como en el Ejemplo 9.6, usando 4-butoxibenzaldehído (13 mg, 0,07 mmol) en lugar de 4-hexil-2-formilfurano para dar APY39 (9,1 mg) en forma de un sólido de color blanquecino que contenía una mezcla de isómeros *E* y *Z* (4:1): RMN ^1H (isómero *E*, 500 MHz, CDCl_3 , 298 K) δ 16,0 (s, 1 H), 7,41 (d, 2 H), 6,92-6,89 (m, 3 H), 6,49-6,43 (m, 1 H), 6,22-6,19 (m, 1 H), 5,96 (s, 1 H), 4,96-4,91 (m, 1 H), 3,99 (t, 2 H), 3,71 (s, 3 H), 2,60 (c, 1 H), 2,19 (d, 3 H), 2,07-1,99 (m, 2 H), 1,84-1,75 (m, 3 H), 1,60-1,48 (m, 3 H), 1,25 (d, 3 H), 0,98 (t, 3 H); EMBR (EN^+) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$: encontrado 484 (Masa exacta = 483,23).

Ejemplo 20. APY40 preparado por el Método C.



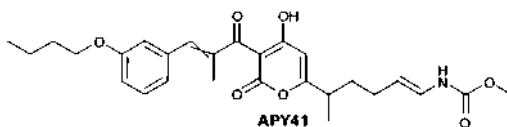
El compuesto se sintetizó como en el Ejemplo 9.6, usando 4-propoxibenzaldehído (9 mg, 0,06 mmol) en lugar de 4-hexil-2-formilfurano para dar APY40 (6,3 mg) en forma de un sólido de color blanquecino que contenía una mezcla de isómeros *E* y *Z* (4:1): RMN ^1H (isómero *E*, 500 MHz, CDCl_3 , 298 K) δ 16,0 (s, 1 H), 7,41 (d, 2 H), 6,92-6,89 (m, 3 H), 6,49-6,43 (m, 1 H), 6,22-6,19 (m, 1 H), 5,96 (s, 1 H), 4,96-4,92 (m, 1 H), 3,95 (t, 2 H), 3,71 (s, 3 H), 2,60 (c, 1 H), 2,19 (d, 3 H), 2,06-2,01 (m, 2 H), 1,86-1,77 (m, 2 H), 1,59-1,53 (m, 2 H), 1,25 (d, 3 H), 1,04 (t, 3 H); EMBR (EN^+) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$: encontrado 470 (Masa exacta = 469,21).

Ejemplo 21. APY41 preparado por el Método C.



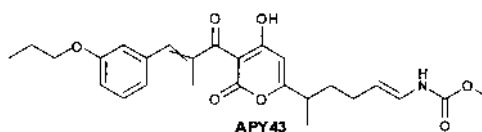
El compuesto se sintetizó como en el Ejemplo 9.6, usando 4-butilbenzaldehído (20 μl , 0,11 mmol) en lugar de 4-hexil-2-formilfurano para dar APY41 (10,5 mg) en forma de un sólido de color blanquecino que contenía una mezcla de isómeros *E* y *Z* (4:1): RMN ^1H (isómero *E*, 500 MHz, CDCl_3 , 298 K) δ 7,37 (d, 2 H), 7,19 (d, 2 H), 6,87 (s, 1 H), 6,49-6,44 (m, 2 H), 6,25-6,22 (m, 1 H), 5,96 (s, 1 H), 4,96-4,91 (m, 1 H), 3,71 (s, 3 H), 2,67-2,58 (m, 3 H), 2,19 (d, 3 H), 2,05-1,96 (m, 2 H), 1,84-1,76 (m, 1 H), 1,64-1,49 (m, 3 H), 1,41-1,34 (m, 2 H), 1,25 (d, 3 H), 0,93 (t, 3 H); EMBR (EN^+) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$: encontrado 468 (Masa exacta = 467,23).

Ejemplo 22. APY42 preparado por el Método C.



El compuesto se sintetizó como en el Ejemplo 9.6, usando 3-butoxibenzaldehído (10 mg, 0,06 mmol) en lugar de 4-hexil-2-formilfurano para dar APY42 (5,5 mg) en forma de un sólido de color blanquecino que contenía una mezcla de isómeros *E* y *Z* (3:1): RMN ^1H (isómero *E*, 500 MHz, CDCl_3 , 298 K) δ 15,9 (s, 1 H), 7,29 (d, 1 H), 7,01 (d, 1 H), 6,97 (s, 1 H), 6,84 (dd, 1 H), 6,82 (s, 1 H), 6,48-6,45 (m, 1 H), 6,23-6,19 (m, 1 H), 5,97 (s, 1 H), 4,97-4,87 (m, 1 H), 3,93 (t, 2 H), 3,71 (s, 3 H), 2,61 (c, 1 H), 2,18 (d, 3 H), 2,06-1,99 (m, 2 H), 1,83-1,69 (m, 4 H), 1,53-1,48 (m, 3 H), 1,25 (d, 3 H), 0,98 (t, 3 H); EMBR (EN^+) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$: encontrado 484 (Masa exacta = 483,23).

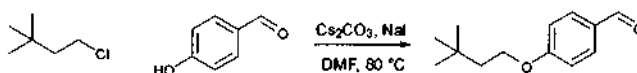
Ejemplo 23. APY43 preparado por el Método C.



El compuesto se sintetizó como en el Ejemplo 9.6, usando 3-propoxibenzaldehído (9 mg, 0,04 mmol) en lugar de 4-hexil-2-formilfurano para dar APY43 (6,6 mg) en forma de un sólido de color blanquecino que contenía una mezcla de isómeros *E* y *Z* (3:1); RMN (isómero *E*, 500 MHz, CDCl₃, 298 K) δ 15,9 (s, 1 H), 7,28 (d, 1 H), 7,01 (d, 1 H), 6,97 (s, 1 H), 6,86-6,84 (m, 1 H), 6,82 (s, 1 H), 6,47-6,45 (m, 1 H), 6,22-6,19 (m, 1 H), 5,97 (s, 1 H), 4,96-4,93 (m, 1 H), 3,93 (t, 2 H), 3,71 (s, 3 H), 2,61 (c, 1 H), 2,18 (d, 3 H), 2,06-1,99 (m, 2 H), 1,84-1,57 (m, 4 H), 1,25 (d, 3 H), 1,04 (t, 3 H); EMBR (EN⁺) *m/z* [M+H]⁺: encontrado 470 (Masa exacta = 469,21).

Ejemplo 24. APY48 preparado por el Método C.

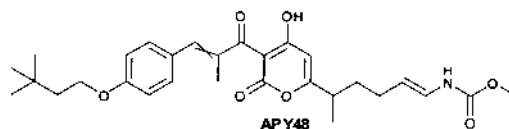
Ejemplo 24.1. 4-(3,3-dimetilbutoxi)benzaldehído.



Una suspensión de 4-hidroxibenzaldehído (200 mg, 1,64 mmol), 1-cloro-3,3-dimetilbutano (395 mg, 1,97 mmol), yoduro sódico (24 mg, 0,16 mmol) y carbonato de cesio (800 mg, 2,46 mmol) en dimetilformamida anhidra (5 ml) se agitó a 80 °C durante una noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, los sólidos se filtraron y se lavaron con éter.

El filtrado se lavó con hidróxido sódico 2 N (2 x 20 ml), agua (20 ml) y salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró para dar 4-(3,3-dimetilbutoxi)benzaldehído (262 mg, 78 % en bruto) en forma de un aceite de color amarillo pálido, que se usó sin purificación adicional o caracterización.

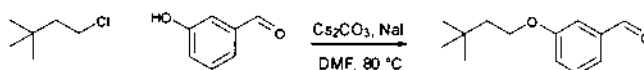
Ejemplo 24.2. APY48.



El compuesto se sintetizó como en el Ejemplo 9.6, usando 4-(3,3-dimetilbutoxi)benzaldehído (Ejemplo 24.1; 11 mg, 0,06 mmol) en lugar de 4-hexil-2-formilfurano para dar APY48 (1,7 mg) en forma de un sólido oleoso que contenía una mezcla de isómeros *E* y *Z* (5:1); RMN ¹H (isómero *E*, 500 MHz, CDCl₃, 298 K) δ 16,0 (s, 1 H), 7,42 (d, 2 H), 6,92-6,89 (m, 3 H), 6,47-6,42 (m, 1 H), 6,21-6,18 (m, 1 H), 5,96 (s, 1 H), 4,96-4,93 (m, 1 H), 4,05 (t, 2 H), 3,71 (s, 3 H), 2,61 (c, 1 H), 2,20 (d, 3 H), 2,07-1,99 (m, 2 H), 1,84-1,77 (m, 1 H), 1,74 (t, 2 H), 1,61-1,55 (m, 1 H), 1,25 (d, 3 H), 1,00 (s, 9 H); EMBR (EN⁺) *m/z* [M+H]⁺: encontrado 512 (Masa exacta = 511,26).

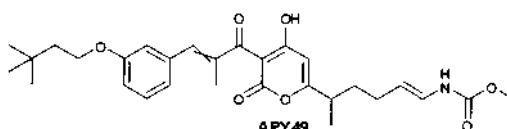
Ejemplo 25. APY49 preparado por el Método C.

Ejemplo 25.1. 3-(3,3-dimetilbutoxi)benzaldehído.



El compuesto se sintetizó como en el Ejemplo 24.1, usando 3-hidroxibenzaldehído (200 mg, 1,64 mmol) en lugar de 4-hidroxibenzaldehído para dar 3-(3,3-dimetilbutoxi)benzaldehído (224 mg, 66 % en bruto) en forma de un aceite de color amarillo pálido que se usó sin purificación adicional o caracterización.

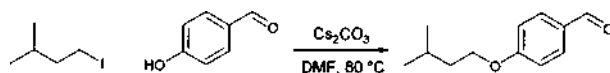
Ejemplo 25.2. APY49.



El compuesto se sintetizó como en el Ejemplo 9.6, usando 3-(3,3-dimetilbutoxi)benzaldehído (Ejemplo 25.1; 11 mg, 0,06 mmol) en lugar de 4-hexil-2-formilfurano para dar APY49 (8,8 mg) en forma de un sólido oleoso que contenía una mezcla de isómeros *E* y *Z* (2,7:1): RMN ¹H (isómero *E*, 500 MHz, CDCl₃, 298 K) δ 15,9 (s a, 1 H), 7,29 (d, 1 H), 7,02 (d, 1 H), 6,96 (s, 1 H), 6,84 (dd, 1 H), 6,82 (s, 1 H), 6,50-6,43 (m, 1 H), 6,23-6,19 (m, 1 H), 5,97 (s, 1 H), 4,96-4,90 (m, 1 H), 4,03 (t, 2 H), 3,71 (s, 3 H), 2,61 (c, 1 H), 2,18 (d, 3 H), 2,07-1,99 (m, 2 H), 1,84-1,77 (m, 1 H), 1,73 (t, 2 H), 1,61-1,57 (m, 2 H), 1,25 (d, 3 H), 0,99 (s, 9 H); EMBR (EN⁺) m/z [M+H]⁺: encontrado 512 (Masa exacta = 511,26).

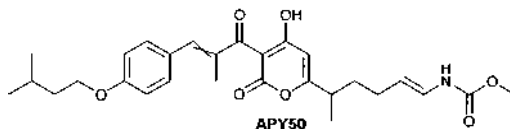
Ejemplo 26. APY50 preparado por el Método C.

Ejemplo 26.1. 4-(isopentiloxi)benzaldehído.



El compuesto se sintetizó como en el Ejemplo 24.1, usando 4-hidroxibenzaldehído (200 mg, 1,64 mmol) y 1-yodo-3-metilbutano (649 mg, 1,97 mmol) en lugar de 1-cloro-3,3-dimetilbutano (no se usó yoduro sódico) para dar 4-(isopentiloxi)benzaldehído (292 mg, cuant., en bruto) en forma de un aceite de color amarillo oscuro que se usó sin purificación adicional o caracterización.

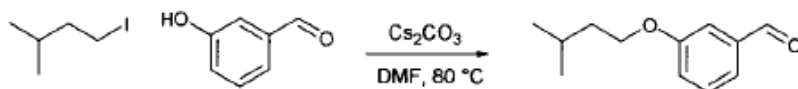
Ejemplo 26.2. APY50.



El compuesto se sintetizó como en el Ejemplo 9.6, usando 4-(isopentiloxi)benzaldehído (Ejemplo 26.1; 11 mg, 0,06 mmol) en lugar de 4-hexil-2-formilfurano para dar APY50 (3,9 mg) en forma de un sólido oleoso que contenía una mezcla de isómeros *E* y *Z* (4,5:1): RMN ¹H (isómero *E*, 500 MHz, CDCl₃, 298 K) δ 16,0 (s a, 1 H), 7,41 (d, 2 H), 6,92-6,90 (m, 3 H), 6,50-6,42 (m, 1 H), 6,22-6,18 (m, 1 H), 5,96 (s, 1 H), 4,96-4,93 (m, 1 H), 4,02 (t, 2 H), 3,71 (s a, 3 H), 2,61 (c, 1 H), 2,20 (d, 3 H), 2,08-1,99 (m, 2 H), 1,87-1,78 (m, 2 H), 1,71-1,67 (m, 3 H), 1,25 (d, 3 H), 0,97 (d, 6 H); EMBR (EN⁺) m/z [M+H]⁺: encontrado 498 (Masa exacta = 497,58).

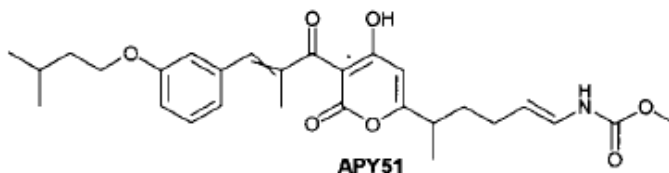
Ejemplo 27. APY51 preparado por el Método C.

Ejemplo 27.1. 3-(isopentiloxi)benzaldehído.



El compuesto se sintetizó como en el Ejemplo 24.1, usando 3-hidroxibenzaldehído (200 mg, 1,64 mmol) en lugar de 4-hidroxibenzaldehído y 1-yodo-3-metilbutano (649 mg, 1,97 mmol) en lugar de 1-cloro-3,3-dimetilbutano (no se usó yoduro sódico) para dar 3-(isopentiloxi)benzaldehído (292 mg, cuant., en bruto) en forma de un aceite de color amarillo oscuro que se usó sin purificación adicional o caracterización.

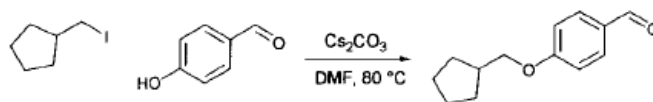
Ejemplo 27.2. APY51.



El compuesto se sintetizó como en el Ejemplo 9.6, usando 3-(isopentiloxi)benzaldehído (Ejemplo 27.1; 11 mg, 0,06 mmol) en lugar de 4-hexil-2-formilfurano para dar APY51 (4,8 mg) en forma de un sólido oleoso que contenía una mezcla de isómeros *E* y *Z* (2,6:1): RMN ¹H (isómero *E*, 500 MHz, CDCl₃, 298 K) δ 15,9 (s a, 1 H), 7,28 (d, 1 H), 7,02 (d, 1 H), 6,96 (s a, 1 H), 6,84 (dd, 1 H), 6,82 (s, 1 H), 6,50-6,42 (m, 1 H), 6,25-6,18 (m, 1 H), 5,97 (s, 1 H), 4,98-4,87 (m, 1 H), 3,99 (t, 2 H), 3,71 (s a, 3 H), 2,61 (c, 1 H), 2,18 (d, 3 H), 2,07-1,99 (m, 2 H), 1,88-1,80 (m, 2 H), 1,69 (t,

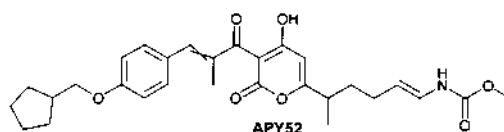
2 H), 1,60-1,50 (1 H), 1,25 (d, 3 H), 0,96 (d, 6 H); EMBR (EN⁺) m/z [M+H]⁺: encontrado 498 (Masa exacta = 497,58).

Ejemplo 28. APY52 preparado por el Método C. Ejemplo 28.1. 4-(ciclopentilmetoxi)benzaldehído.



El compuesto se sintetizó como en el Ejemplo 24.1, usando 4-hidroxibenzaldehído (200 mg, 1,64 mmol) y 1-yodo-3-metilmetilciclopentano (344 mg, 0,98 mmol) en lugar de 1-cloro-3,3-dimetilbutano (no se usó yoduro sódico) para dar 4-(ciclopentilmetoxi)benzaldehído (102 mg, 50 % en bruto) en forma de un aceite de color amarillo que se usó sin purificación adicional o caracterización.

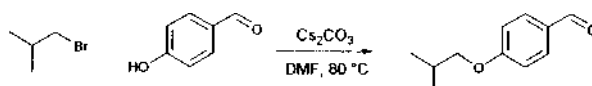
Ejemplo 28.2. APY52.



El compuesto se sintetizó como en el Ejemplo 9.6, usando 4-(ciclopentilmetoxi)benzaldehído (Ejemplo 28.1; 14 mg, 0,07 mmol) en lugar de 4-hexil-2-formilfurano para dar APY52 (3,6 mg) en forma de un sólido oleoso que contenía una mezcla de isómeros *E* y *Z* (4:1): RMN ¹H (isómero *E*, 500 MHz, CDCl₃, 298 K) δ 16,0 (s a, 1 H), 7,41 (d, 2 H), 6,92-6,89 (m, 3 H), 6,47-6,43 (m, 1 H), 6,22-6,19 (m, 1 H), 5,96 (s, 1 H), 4,96-4,93 (m, 1 H), 3,6 (d, 2 H), 3,71 (s a, 3 H), 2,61 (c, 1 H), 2,37 (pentuplete, 1 H), 2,19 (d, 3 H), 2,07-1,98 (m, 2 H), 1,88-1,77 (m, 3 H), 1,67-1,57 (m, 4 H), 1,40-1,33 (m, 3 H), 1,25 (d, 3 H); EMBR (EN⁺) m/z [M+H]⁺: encontrado 510 (Masa exacta = 509,59).

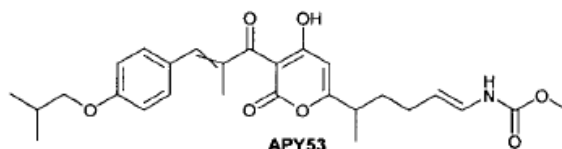
Ejemplo 29. APY53 preparado por el Método C.

Ejemplo 29.1. 4-isobutoxibenzaldehído.



El compuesto se sintetizó como en el Ejemplo 24.1, usando 4-hidroxibenzaldehído (200 mg, 1,64 mmol) y bromuro de isobutilo (449 mg, 1,97 mmol) en lugar de 1-cloro-3,3-dimetilbutano (no se usó yoduro sódico) para dar 4-isobutoxibenzaldehído (294 mg, cuant., en bruto) en forma de un aceite de color amarillo que se usó sin purificación adicional o caracterización.

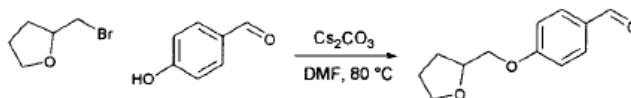
Ejemplo 29.2. APY53.



El compuesto se sintetizó como en el Ejemplo 9.6, usando 4-isobutoxibenzaldehído (Ejemplo 29.1; 12 mg, 0,07 mmol) en lugar de 4-hexil-2-formilfurano para dar APY53 (6,9 mg) en forma de un sólido oleoso que contenía una mezcla de isómeros *E* y *Z* (5:1): RMN ¹H (isómero *E*, 500 MHz, CDCl₃, 298 K) δ 16,0 (s a, 1 H), 7,41 (d, 2 H), 6,92-6,89 (m, 3 H), 6,47-6,43 (m, 1 H), 6,22-6,21 (m, 1 H), 5,96 (s, 1 H), 4,98-4,89 (m, 1 H), 3,75 (d, 2 H), 3,71 (s a, 3 H), 2,61 (c, 1 H), 2,19 (d, 3 H), 2,07-1,96 (m, 3 H), 1,84-1,76 (m, 1 H), 1,60-1,57 (m, 1 H), 1,25 (d, 3 H), 1,03 (d, 6 H); EMBR (EN⁺) m/z [M+H]⁺: encontrado 484 (Masa exacta = 483,55).

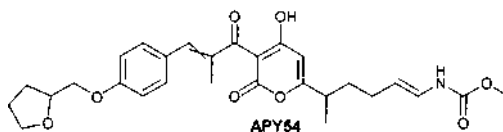
Ejemplo 30. APY54 preparado por el Método C.

Ejemplo 30.1. 4-((tetrahydrofurano-2-il)metoxi)benzaldehído.



El compuesto se sintetizó como en el Ejemplo 24.1, usando 4-hidroxibenzaldehído (200 mg, 1,64 mmol) y 2-(bromometil)tetrahidrofurano (541 mg, 1,97 mmol) en lugar de 1-cloro-3,3-dimetilbutano (no se usó yoduro sódico) para dar 4-((tetrahidrofurano-2-il)metoxi)benzaldehído (338 mg, cuant., en bruto) en forma de un aceite de color amarillo que se usó sin purificación adicional o caracterización.

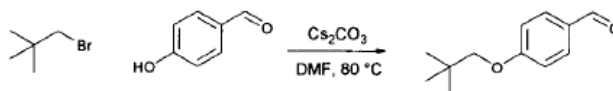
Ejemplo 30.2. APY54.



El compuesto se sintetizó como en el Ejemplo 9.6, usando 4-((tetrahidrofurano-2-il)metoxi)benzaldehído (Ejemplo 30.1; 14 mg, 0,07 mmol) en lugar de 4-hexil-2-formilfurano para dar APY54 (6,6 mg) en forma de un sólido oleoso que contenía una mezcla de isómeros *E* y *Z* (3:1): RMN ^1H (isómero *E*, 500 MHz, CDCl_3 , 298 K) δ 16,0 (s a, 1 H), 7,41 (d, 2 H), 6,94 (d, 2 H), 6,89 (s, 1 H), 6,47-6,43 (m, 1 H), 6,23-6,20 (m, 1 H), 5,96 (s, 1 H), 4,96-4,91 (m, 1 H), 4,31-4,26 (m, 1 H), 4,01-3,97 (m, 2 H), 3,97-3,92 (m, 1 H), 3,86-3,80 (m, 1 H), 3,71 (s a, 3 H), 2,60 (c, 1 H), 2,19 (d, 3 H), 2,09-2,00 (m, 2 H), 1,99-1,90 (m, 2 H), 1,84-1,74 (m, 3 H), 1,58-1,53 (m, 1 H), 1,25 (d, 3 H); EMBR (EN^+) m/z [$\text{M}+\text{H}]^+$: encontrado 512 (Masa exacta = 511,56).

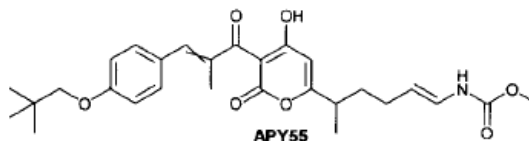
Ejemplo 31. APY55 preparado por el Método C.

Ejemplo 31.1. 4-(neopentiloxi)benzaldehído.



El compuesto se sintetizó como en el Ejemplo 24.1, usando 4-hidroxibenzaldehído (200 mg, 1,64 mmol) y bromuro de neopentilo (495 mg, 1,97 mmol) en lugar de 1-cloro-3,3-dimetilbutano (no se usó yoduro sódico) para dar 4-(neopentiloxi)benzaldehído (315 mg, cuant., en bruto) en forma de un aceite de color amarillo que se usó sin purificación adicional o caracterización.

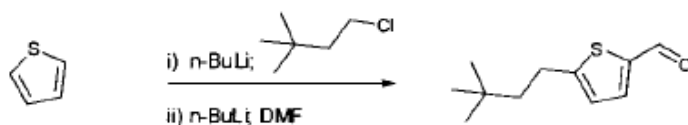
Ejemplo 31.2. APY55.



El compuesto se sintetizó como en el Ejemplo 9.6, usando 4-(neopentiloxi)benzaldehído (Ejemplo 31.1; 13 mg, 0,07 mmol) en lugar de 4-hexil-2-formilfurano para dar APY55 (6,8 mg) en forma de un sólido oleoso que contenía una mezcla de isómeros *E* y *Z* (4:1): RMN ^1H (isómero *E*, 500 MHz, CDCl_3 , 298 K) δ 16,0 (s a, 1 H), 7,41 (d, 2 H), 6,92-6,90 (m, 3 H), 6,49-6,43 (m, 1 H), 6,25-6,20 (m, 1 H), 5,96 (s, 1 H), 4,96-4,91 (m, 1 H), 3,71 (s a, 3 H), 3,62 (s, 2 H), 2,60 (c, 1 H), 2,19 (d, 3 H), 2,07-1,97 (m, 2 H), 1,84-1,78 (m, 1 H), 1,55-1,50 (m, 1 H), 1,25 (d, 3 H), 0,99 (s, 9 H); EMBR (EN^+) m/z [$\text{M}+\text{H}]^+$: encontrado 498 (Masa exacta = 497,58).

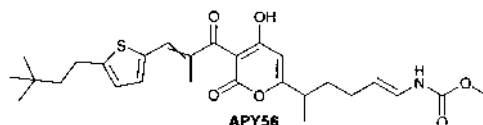
Ejemplo 32. APY56 preparado por el Método C.

Ejemplo 32.1. 5-(3,3-dimetilbutil)tiofeno-2-carbaldehído.



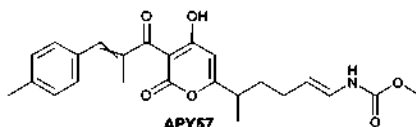
A una solución de tiofeno (300 mg, 3,57 mmol) en hexametiltioforamida anhidra al 10 % en tetrahidrofurano (33 ml) en una atmósfera de argón a -78 °C se añadió gota a gota n-butilitio (1,57 ml, 2,5 M en hexanos). Después de agitar a -78 °C durante 1 hora, se añadió gota a gota 1-cloro-3,3-dimetilbutano (430 mg, 3,57 mmol) y la solución resultante se dejó calentar a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió de nuevo a -78 °C, se añadió gota a gota una segunda porción de n-butilitio (1,78 ml, 4,46 mmol) durante 5 minutos y la mezcla se agitó durante 1 hora a -78 °C antes de añadir gota a gota dimetilformamida anhidra (1,38 ml, 17,8 mmol) y la mezcla resultante se dejó calentar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en ácido clorhídrico 1 N (150 ml) y los extractos orgánicos se extrajeron con éter (3 x 100 ml), se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con una elusión en gradiente (5 % → 20 % de acetato de etilo en hexanos) para dar 5-(3,3-dimetilbutil)tiofeno-2-carbaldehído (130 mg, 19 %). Usado sin caracterización adicional.

Ejemplo 32.2. APY56.



El compuesto se sintetizó como en el Ejemplo 9.6, usando 5-(3,3-dimetilbutil)tiofeno-2-carbaldehído (Ejemplo 32.1; 14 mg, 0,07 mmol) en lugar de 4-hexil-2-formilfurano para dar APY56 (5,6 mg) en forma de un sólido oleoso que contenía una mezcla de isómeros *E* y *Z* (>10:1): RMN ¹H (isómero *E*, 500 MHz, CDCl₃, 298 K) δ 7,24 (s, 1 H), 7,10 (d, 1 H), 6,80 (d, 1 H), 6,51-6,42 (m, 1 H), 6,24-6,17 (m, 1 H), 5,95 (s, 1 H), 4,99-4,91 (m, 1 H), 3,71 (s a, 3 H), 2,85-2,79 (m, 2 H), 2,60 (c, 1 H), 2,21 (d, 3 H), 2,08-2,00 (m, 2 H), 1,85-1,77 (m, 1 H), 1,65-1,59 (m, 2 H), 1,59-1,52 (m, 1 H), 1,25 (d, 3 H), 1,00 (s, 9 H); EMBR (EN⁺) m/z [M+H]⁺: encontrado 502 (Masa exacta = 501,22).

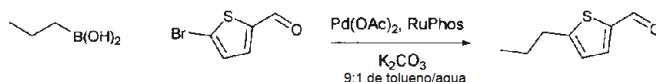
Ejemplo 33. APY57 preparado por el Método C.



El compuesto se sintetizó como en el Ejemplo 9.6 usando 4-metilbenzaldehído (9 mg, 0,07 mmol) en lugar de 4-hexil-2-formilfurano para dar APY57 (2,9 mg) en forma de un sólido oleoso que contenía una mezcla de isómeros *E* y *Z* (3,5:1): RMN ¹H (isómero *E*, 500 MHz, CDCl₃, 298 K) δ 7,35 (d, 2 H), 7,19 (d, 2 H), 6,87 (s, 1 H), 6,51-6,42 (m, 1 H), 6,25-6,18 (m, 1 H), 5,97 (s, 1 H), 4,99-4,90 (m, 1 H), 3,71 (s, 3 H), 2,61 (c, 1 H), 2,37 (s, 3 H), 2,19 (d, 3 H), 2,07-1,98 (m, 2 H), 1,85-1,76 (m, 1 H), 1,61-1,52 (m, 1 H), 1,25 (d, 3 H); EMBR (EN⁺) m/z [M+H]⁺: encontrado 426 (Masa exacta = 425,18).

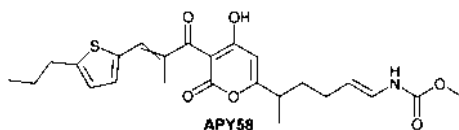
Ejemplo 34. APY58 preparado por el Método C.

Ejemplo 34.1. 5-propiltiofeno-2-carbaldehído.



El compuesto se sintetizó como en el Ejemplo 3.1 usando 5-bromotiofeno-2-carbaldehído (250 mg, 1,31 mmol) en lugar de 5-bromo-2-formilfurano y ácido propilborónico (190 mg, 2,16 mmol) en lugar de ácido hexilborónico para dar 5-propiltiofeno-2-carbaldehído (58 mg, 29 %). Usado sin caracterización adicional.

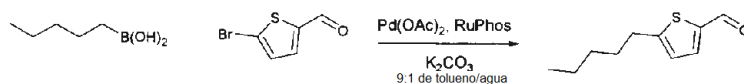
Ejemplo 34.2. APY58.



El compuesto se sintetizó como en el Ejemplo 9.6, usando 5-propiltiofeno-2-carbaldehído (Ejemplo 34.1; 11 mg, 0,07 mmol) en lugar de 4-hexil-2-formilfurano para dar APY58 (3,6 mg) en forma de un sólido oleoso que contenía una mezcla de isómeros *E* y *Z* (3:1): RMN ^1H (isómero *E*, 500 MHz, CDCl_3 , 298 K) δ 7,24 (s, 1 H), 7,11 (d, 1 H), 6,79 (d, 1 H), 6,51-6,41 (m, 1 H), 6,25-6,19 (m, 1 H), 5,95 (s, 1 H), 4,99-4,90 (m, 1 H), 3,71 (s, 3 H), 2,83 (t, 2 H), 2,60 (c, 1 H), 2,21 (d, 3 H), 2,07-1,99 (m, 2 H), 1,85-1,77 (m, 1 H), 1,60-1,53 (m, 3 H), 1,25 (d, 3 H), 0,99 (t, 3 H); EMBR (EN^+) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$: encontrado 460 (Masa exacta = 459,17).

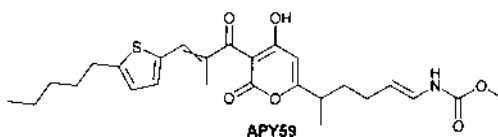
Ejemplo 35. APY59 preparado por el Método C.

Ejemplo 35.1. 5-pentiltiofeno-2-carbaldehído.



El compuesto se sintetizó como en el Ejemplo 3.1 usando 5-bromotiofeno-2-carbaldehído (250 mg, 1,31 mmol) en lugar de 5-bromo-2-formilfurano y ácido pentilborónico (250 mg, 2,16 mmol) en lugar de ácido hexilborónico para dar 5-pentiltiofeno-2-carbaldehído (161 mg, 67 %). Usado sin caracterización adicional.

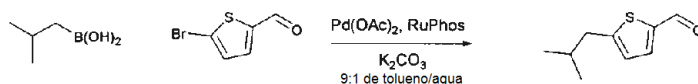
Ejemplo 35.2. APY59.



El compuesto se sintetizó como en el Ejemplo 9.6, usando 5-pentiltiofeno-2-carbaldehído (Ejemplo 35.1; 13 mg, 0,07 mmol) en lugar de 4-hexil-2-formilfurano para dar APY59 (3,1 mg) en forma de un sólido oleoso que contenía una mezcla de isómeros *E* y *Z* (2:1): RMN ^1H (isómero *E*, 500 MHz, CDCl_3 , 298 K) δ 7,24 (s, 1 H), 7,10 (d, 1 H), 6,79 (d, 1 H), 6,51-6,42 (m, 1 H), 6,25-6,18 (m, 1 H), 5,95 (s, 1 H), 4,99-4,91 (m, 1 H), 3,71 (s, 3 H), 2,84 (t, 2 H), 2,60 (c, 1 H), 2,21 (d, 3 H), 2,08-1,99 (m, 2 H), 1,85-1,77 (m, 1 H), 1,65-1,57 (m, 3 H), 1,38-1,34 (m, 4 H), 1,25 (d, 3 H), 0,91 (t, 3 H); EMBR (EN^+) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$: encontrado 488 (Masa exacta = 487,61).

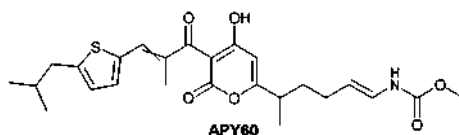
Ejemplo 36. APY60 preparado por el Método C.

Ejemplo 36.1. 5-isobutiltiofeno-2-carbaldehído.



El compuesto se sintetizó como en el Ejemplo 3.1 usando 5-bromotiofeno-2-carbaldehído (250 mg, 1,31 mmol) en lugar de 5-bromo-2-formilfurano y ácido 5-isobutilborónico (220 mg, 2,16 mmol) en lugar de ácido hexilborónico para dar 5-isobutiltiofeno-2-carbaldehído (168 mg, 76 %). Usado sin caracterización adicional.

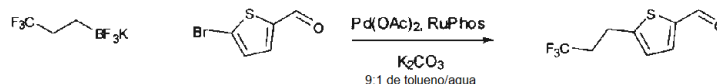
Ejemplo 36.2. APY60.



El compuesto se sintetizó como en el Ejemplo 9.6, usando 5-isobutiltiofeno-2-carbaldehído (Ejemplo 36.1; 12 mg, 0,07 mmol) en lugar de 4-hexil-2-formilfurano para dar APY60 (2,8 mg) en forma de un sólido oleoso que contenía una mezcla de isómeros *E* y *Z* (>10:1): RMN ^1H (isómero *E*, 500 MHz, CDCl_3 , 298 K) δ 7,24 (s, 1 H), 7,11 (d, 1 H), 6,77 (d, 1 H), 6,51-6,42 (m, 1 H), 6,25-6,19 (m, 1 H), 5,96 (s, 1 H), 4,99-4,91 (m, 1 H), 3,71 (s, 3 H), 2,71 (d, 2 H), 2,61 (c, 1 H), 2,21 (d, 3 H), 2,08-2,00 (m, 2 H), 1,97-1,89 (m, 1 H), 1,85-1,77 (m, 1 H), 1,60-1,56 (m, 1 H), 1,25 (d, 3 H), 0,96 (d, 6 H); EMBR (EN^+) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$: encontrado 474 (Masa exacta = 473,19).

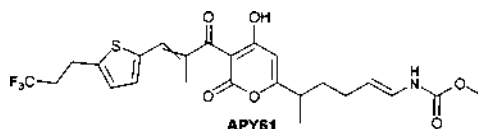
Ejemplo 37. APY61 preparado por el Método C.

Ejemplo 37.1. 5-(3,3,3-trifluoropropil)tiofeno-2-carbaldehído.



El compuesto se sintetizó como en el Ejemplo 3.1 usando 5-bromotiofeno-2-carbaldehído (250 mg, 1,31 mmol) en lugar de 5-bromo-2-formilfurano y trifluoroborato de 3,3,3-trifluoropropilo (440 mg, 2,16 mmol) en lugar de ácido hexilborónico para dar 5-(3,3,3-trifluoropropil)tiofeno-2-carbaldehído (244 mg, 90 %). Usado sin caracterización adicional.

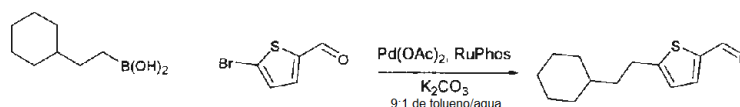
Ejemplo 37.2. APY61.



El compuesto se sintetizó como en el Ejemplo 9.6, usando 5-(3,3,3-trifluoropropil)tiofeno-2-carbaldehído (Ejemplo 37.1; 12 mg, 0,07 mmol) en lugar de 4-hexil-2-formilfurano para dar APY61 (2,7 mg) en forma de un sólido oleoso que contenía una mezcla de isómeros *E* y *Z* (>10:1): RMN ^1H (isómero *E*, 500 MHz, CDCl_3 , 298 K) δ 7,17 (s, 1 H), 7,11 (d, 1 H), 6,85 (d, 1 H), 6,51-6,42 (m, 1 H), 6,25-6,19 (m, 1 H), 5,96 (s, 1 H), 4,99-4,91 (m, 1 H), 3,71 (s, 3 H), 3,16-3,10 (m, 2 H), 2,61 (c, 1 H), 2,55-2,44 (m, 2 H), 2,21 (d, 3 H), 2,08-2,00 (m, 2 H), 1,84-1,76 (m, 1 H), 1,60-1,56 (m, 1 H), 1,25 (d, 3 H); EMBR (EN^+) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$: encontrado 514 (Masa exacta = 513,14).

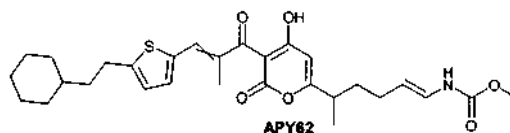
Ejemplo 38. APY62 preparado por el Método C.

Ejemplo 38.1. 5-(2-ciclohexiletil)tiofeno-2-carbaldehído.



El compuesto se sintetizó como en el Ejemplo 3.1 usando 5-bromotiofeno-2-carbaldehído (250 mg, 1,31 mmol) en lugar de 5-bromo-2-formilfurano y ácido 2-ciclohexiletilborónico (337 mg, 2,16 mmol) en lugar de ácido hexilborónico para dar 5-(2-ciclohexiletil)tiofeno-2-carbaldehído (168 mg, 58 %). Usado sin caracterización adicional.

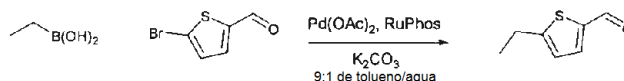
Ejemplo 38.2. APY62.



El compuesto se sintetizó como en el Ejemplo 9.6, usando 5-(2-ciclohexiletil)tiofeno-2-carbaldehído (Ejemplo 38.1; 16 mg, 0,07 mmol) en lugar de 4-hexil-2-formilfurano para dar APY62 (7,0 mg) en forma de un sólido oleoso que contenía una mezcla de isómeros *E* y *Z* (3,5:1): RMN ^1H (isómero *E*, 500 MHz, CDCl_3 , 298 K) δ 7,24 (s, 1 H), 7,10 (d, 1 H), 6,79 (d, 1 H), 6,51-6,41 (m, 1 H), 6,26-6,20 (m, 1 H), 5,95 (s, 1 H), 4,99-4,91 (m, 1 H), 3,71 (s, 3 H), 2,86 (t, 2 H), 2,60 (c, 1 H), 2,21 (d, 3 H), 2,07-2,00 (m, 2 H), 1,86-1,77 (m, 1 H), 1,76-1,52 (m, 8 H), 1,35-1,12 (m, 5 H), 0,99-0,84 (m, 4 H); EMBR (EN^+) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$: encontrado 528 (Masa exacta = 527,23).

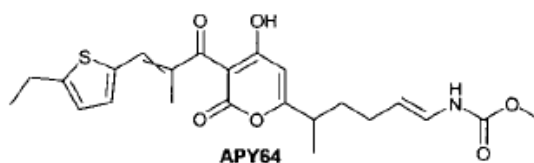
Ejemplo 39. APY64 preparado por el Método C.

Ejemplo 39.1. 5-etiltiofeno-2-carbaldehído.



El compuesto se sintetizó como en el Ejemplo 3.1 usando 5-bromotiofeno-2-carbaldehído (250 mg, 1,31 mmol) en lugar de 5-bromo-2-formilfurano y ácido etilborónico (160 mg, 2,16 mmol) en lugar de ácido hexilborónico para dar 5-etiltiofeno-2-carbaldehído (93 mg, 51 %). Usado sin caracterización adicional.

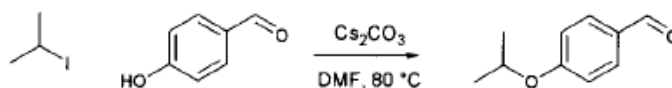
Ejemplo 39.2. APY64.



El compuesto se sintetizó como en el Ejemplo 9.6, usando etiltiofeno-2-carbaldehído (Ejemplo 39.1; 10 mg, 0,07 mmol) en lugar de 4-hexil-2-formilfurano para dar APY64 (7,0 mg) en forma de un sólido oleoso que contenía una mezcla de isómeros *E* y *Z* (>10:1): RMN ¹H (isómero *E*, 500 MHz, CDCl₃, 298 K) δ 7,24 (s, 1 H), 7,11 (d, 1 H), 6,81 (d, 1 H), 6,50-6,41 (m, 1 H), 6,25-6,19 (m, 1 H), 5,95 (s, 1 H), 4,99-4,90 (m, 1 H), 3,71 (s, 3 H), 2,89 (c, 2 H), 2,60 (c, 1 H), 2,21 (d, 3 H), 2,07-1,98 (m, 2 H), 1,86-1,77 (m, 1 H), 1,60-1,52 (m, 1 H), 1,34 (t, 3 H), 1,25 (d, 3 H); EMBR (EN⁺) m/z [M+H]⁺: encontrado 446 (Masa exacta = 445,16).

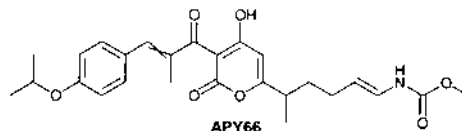
Ejemplo 40. APY66 preparado por el Método C.

Ejemplo 40.1. 4-isopropoxibenzaldehído.



El compuesto se sintetizó como en el Ejemplo 24.1, usando 2-yodopropano (557 mg, 1,97 mmol) en lugar de 1-cloro-3,3-dimetilbutano (no se usó yoduro sódico) para dar 4-isopropoxibenzaldehído (177 mg, 66 % en bruto) en forma de un aceite de color amarillo pálido que se usó sin purificación adicional o caracterización.

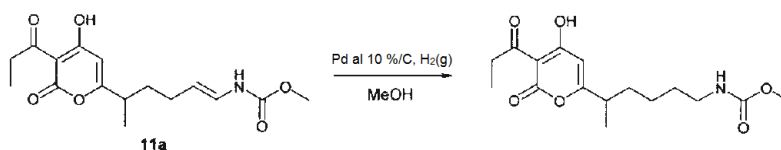
Ejemplo 40.2. APY66.



El compuesto se sintetizó como en el Ejemplo 9.6, usando 4-isopropoxibenzaldehído (Ejemplo 40.1; 12 mg, 0,07 mmol) en lugar de 4-hexil-2-formilfurano para dar APY66 (7,4 mg) en forma de un sólido oleoso que contenía una mezcla de isómeros *E* y *Z* (4,5:1): RMN ¹H (isómero *E*, 500 MHz, CDCl₃, 298 K) δ 7,41 (d, 2 H), 6,92-6,86 (m, 3 H), 6,50-6,41 (m, 1 H), 6,27-6,19 (m, 1 H), 5,96 (s, 1 H), 4,99-4,88 (m, 1 H), 4,58 (septuplete, 1 H), 3,71 (s, 3 H), 2,60 (c, 1 H), 2,19 (d, 3 H), 2,07-1,97 (m, 2 H), 1,85-1,77 (m, 1 H), 1,60-1,53 (m, 1 H), 1,35 (d, 6 H), 1,23 (d, 3 H); EMBR (EN⁺) m/z [M+H]⁺: encontrado 470 (Masa exacta = 469,21).

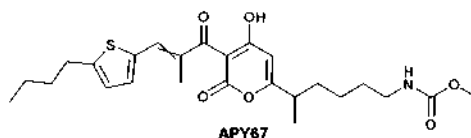
Ejemplo 41. APY67 preparado por el Método C.

Ejemplo 41.1. 5-(4-Hidroxi-2-oxo-3-propionil-2H-piran-6-il)hexilcarbamato de metilo.



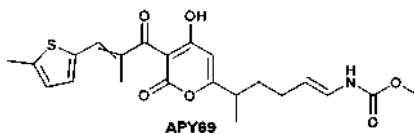
Una suspensión del enecarbamato 11a (76 mg, 0,24 mmol) y Pd al 10 %/C (6 mg) en metanol (5 ml) se lavó abundantemente tres veces con gas de hidrógeno y se agitó vigorosamente a una presión de globo de hidrógeno a temperatura ambiente durante 1 h. La suspensión se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (30 % de acetato de etilo en hexanos +1 % de ácido acético) para dar 5-(4-hidroxi-2-oxo-3-propionil-2H-piran-6-il)hexilcarbamato de metilo (33 mg, 43 %) en forma de un aceite de color amarillo que se usó sin caracterización adicional.

Ejemplo 41.2. APY67.



El compuesto se sintetizó como en el Ejemplo 9.6, usando 5-butiltiofenocarbaldehído en lugar de 4-hexil-2-formilfurano y 5-(4-hidroxi-2-oxo-3-propionil-2H-piran-6-il)hexilcarbamato de metilo en lugar del enecarbamato 11a para dar APY67 (6,9 mg) en forma de un aceite que contenía una mezcla de isómeros *E* y *Z* (>10:1): RMN ^1H (isómero *E*, 500 MHz, CDCl_3) δ 7,24 (s, 1 H), 7,10 (d, 1 H), 6,79 (d, 1 H), 5,94 (s, 1 H), 4,66 (s, 1 H), 3,66 (s, 3 H), 3,21-3,13 (m, 2 H), 2,85 (t, 2 H), 2,58 (c, 1 H), 2,21 (d, 3 H), 1,73-1,65 (m, 3 H), 1,57-1,49 (m, 4 H), 1,45-1,36 (m, 3 H), 1,25 (d, 3 H), 0,94 (t, 3 H); EMBR (EN^+) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$: encontrado 476 (Masa exacta = 475,20).

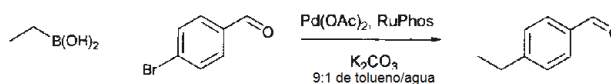
Ejemplo 42. APY69 preparado por el Método C.



El compuesto se sintetizó como en el Ejemplo 9.6, usando metiltiofeno-2-carbaldehído (9 mg, 0,07 mmol) en lugar de 4-hexil-2-formilfurano para dar APY69 (4,0 mg) en forma de un sólido oleoso que contenía una mezcla de isómeros *E* y *Z* (>10:1): RMN ^1H (isómero *E*, 500 MHz, CDCl_3 , 298 K) δ 7,22 (s, 1 H), 7,09 (d, 1 H), 6,77 (d, 1 H), 6,50-6,40 (m, 1 H), 6,26-6,18 (m, 1 H), 5,95 (s, 1 H), 4,99-4,90 (m, 1 H), 3,71 (s, 3 H), 2,60 (c, 1 H), 2,54 (s, 3 H), 2,20 (d, 3 H), 2,07-1,99 (m, 2 H), 1,85-1,76 (m, 1 H), 1,61-1,52 (m, 1 H), 1,25 (d, 3 H); EMBR (EN^+) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$: encontrado 432 (Masa exacta = 431,14).

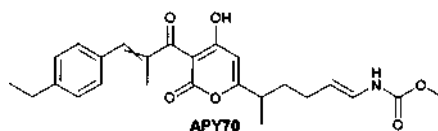
Ejemplo 43. APY70 preparado por el Método C.

Ejemplo 43.1. 4-etilbenzaldehído.



El compuesto se sintetizó como en el Ejemplo 3.1 usando 4-bromobenzaldehído (250 mg, 1,35 mmol) en lugar de 5-bromo-2-formilfurano y ácido etilborónico (165 mg, 2,23 mmol) en lugar de ácido hexilborónico para dar 4-etilbenzaldehído (93 mg, 51 %). Usado sin caracterización adicional.

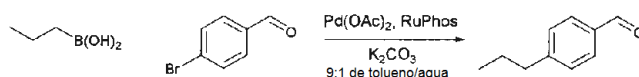
Ejemplo 43.2. APY70.



El compuesto se sintetizó como en el Ejemplo 9.6, usando 4-etilbenzaldehído (Ejemplo 43.1; 10 mg, 0,07 mmol) en lugar de 4-hexil-2-formilfurano para dar APY70 (3,0 mg) en forma de un sólido oleoso que contenía una mezcla de isómeros *E* y *Z* (4:1): RMN ¹H (isómero *E*, 500 MHz, CDCl₃, 298 K) δ 7,38 (d, 2 H), 7,22 (d, 2 H), 6,88 (s, 1 H), 6,51-6,43 (m, 1 H), 6,25-6,18 (m, 1 H), 5,96 (s, 1 H), 4,98-4,88 (m, 1 H), 3,71 (s, 3 H), 2,67 (c, 2 H), 2,60 (c, 1 H), 2,19 (d, 3 H), 2,09-1,97 (m, 2 H), 1,85-1,76 (m, 1 H), 1,62-1,54 (m, 1 H), 1,27-1,24 (m, 6 H); EMBR (EN⁺) m/z [M+H]⁺: encontrado 440 (Masa exacta = 439,20).

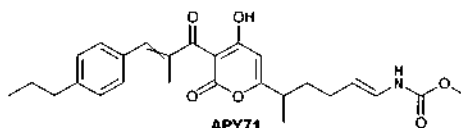
Ejemplo 44. APY71 preparado por el Método C.

Ejemplo 44.1. 4-propilbenzaldehído.



El compuesto se sintetizó como en el Ejemplo 3.1 usando 4-bromobenzaldehído (250 mg, 1,35 mmol) en lugar de 5-bromo-2-formilfurano y ácido propilborónico (196 mg, 2,23 mmol) en lugar de ácido hexilborónico para dar 4-propilbenzaldehído (58 mg, 29 %). Usado sin caracterización adicional.

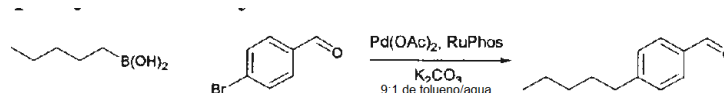
Ejemplo 44.2. APY71.



El compuesto se sintetizó como en el Ejemplo 9.6, usando 4-propilbenzaldehído (Ejemplo 44.1; 10 mg, 0,07 mmol) en lugar de 4-hexil-2-formilfurano para dar APY71 (3,0 mg) en forma de un sólido oleoso que contenía una mezcla de isómeros *E* y *Z* (4:1): RMN ¹H (isómero *E*, 500 MHz, CDCl₃, 298 K) δ 7,37 (d, 2 H), 7,19 (d, 2 H), 6,88 (s, 1 H), 6,51-6,43 (m, 1 H), 6,25-6,18 (m, 1 H), 5,96 (s, 1 H), 4,98-4,88 (m, 1 H), 3,71 (s, 3 H), 2,66-2,57 (m, 3 H), 2,19 (d, 3 H), 2,09-1,97 (m, 2 H), 1,85-1,76 (m, 1 H), 1,68-1,56 (m, 3 H), 1,25 (d, 3 H), 0,95 (t, 3 H); EMBR (EN⁺) m/z [M+H]⁺: encontrado 454 (Masa exacta = 453,22).

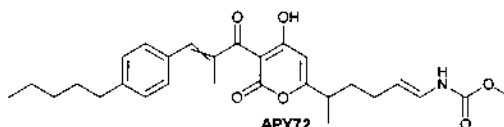
Ejemplo 45. APY72 preparado por el Método C.

Ejemplo 45.1. 4-pentilbenzaldehído.



El compuesto se sintetizó como en el Ejemplo 3.1 usando 4-bromobenzaldehído (250 mg, 1,35 mmol) en lugar de 5-bromo-2-formilfurano y ácido pentilborónico (259 mg, 2,23 mmol) en lugar de ácido hexilborónico para dar 4-pentilbenzaldehído (161 mg, 68 %). Usado sin caracterización adicional.

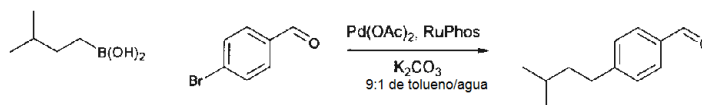
Ejemplo 45.2. APY72.



El compuesto se sintetizó como en el Ejemplo 9.6, usando 4-pentilbenzaldehído (Ejemplo 45.1; 10 mg, 0,07 mmol) en lugar de 4-hexil-2-formilfurano para dar APY72 (5,0 mg) en forma de un sólido oleoso que contenía una mezcla de isómeros *E* y *Z* (2:1): RMN ¹H (isómero *E*, 500 MHz, CDCl₃, 298 K) δ 7,38 (d, 2 H), 7,20 (d, 2 H), 6,88 (s, 1 H), 6,51-6,41 (m, 1 H), 6,25-6,18 (m, 1 H), 5,96 (s, 1 H), 4,98-4,88 (m, 1 H), 3,71 (s, 3 H), 2,66-2,58 (m, 3 H), 2,20 (d, 3 H), 2,09-1,97 (m, 2 H), 1,85-1,76 (m, 1 H), 1,67-1,59 (m, 3 H), 1,37-1,21 (m, 7 H), 0,90 (t, 3 H); EMBR (EN⁺) m/z [M+H]⁺: encontrado 482 (Masa exacta = 481,25).

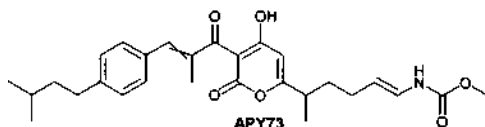
Ejemplo 46. APY73 preparado por el Método C.

Ejemplo 46.1. 4-isopentilbenzaldehído.



El compuesto se sintetizó como en el Ejemplo 3.1 usando 4-bromobenzaldehído (250 mg, 1,35 mmol) en lugar de 5-bromo-2-formilfurano y ácido 4-isopentilborónico (259 mg, 2,23 mmol) en lugar de ácido hexilborónico para dar 4-isopentilbenzaldehído (168 mg, 71 %). Usado sin caracterización adicional.

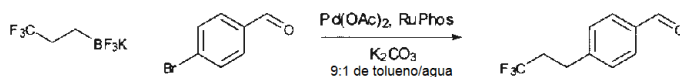
Ejemplo 46.2. APY73.



El compuesto se sintetizó como en el Ejemplo 9.6, usando 4-isopentilbenzaldehído (Ejemplo 46.1; 10 mg, 0,07 mmol) en lugar de 4-hexil-2-formilfurano para dar APY73 (4,0 mg) en forma de un sólido oleoso que contenía una mezcla de isómeros *E* y *Z* (2:1): RMN ^1H (isómero *E*, 500 MHz, CDCl_3 , 298 K) δ 7,37 (d, 2 H), 7,20 (d, 2 H), 6,87 (s, 1 H), 6,51-6,41 (m, 1 H), 6,25-6,18 (m, 1 H), 5,96 (s, 1 H), 4,98-4,88 (m, 1 H), 3,71 (s, 3 H), 2,66-2,58 (m, 3 H), 2,19 (d, 3 H), 2,09-1,97 (m, 2 H), 1,85-1,76 (m, 1 H), 1,67-1,59 (m, 2 H), 1,55-1,48 (m, 2 H), 1,25 (d, 3 H), 0,94 (d, 6 H); EMBR (EN^+) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$: encontrado 482 (Masa exacta = 481,25).

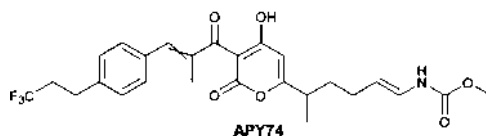
Ejemplo 47. APY74 preparado por el Método C.

Ejemplo 47.1. 4-(3,3,3-trifluoropropil)benzaldehído.



El compuesto se sintetizó como en el Ejemplo 3.1 usando 4-bromobenzaldehído (250 mg, 1,35 mmol) en lugar de 5-bromo-2-formilfurano y trifluoroborato de 3,3,3-trifluoropropilo (455 mg, 2,23 mmol) en lugar de ácido hexilborónico para dar 4-(3,3,3-trifluoropropil)benzaldehído (244 mg, 89 %). Usado sin caracterización adicional.

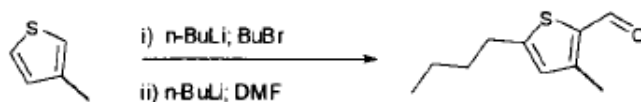
Ejemplo 47.2. APY74.



El compuesto se sintetizó como en el Ejemplo 9.6, usando 4-(3,3,3-trifluoropropil)benzaldehído (Ejemplo 47.1; 10 mg, 0,07 mmol) en lugar de 4-hexil-2-formilfurano para dar APY74 (4,0 mg) en forma de un sólido oleoso que contenía una mezcla de isómeros *E* y *Z* (2:1): RMN ^1H (isómero *E*, 500 MHz, CDCl_3 , 298 K) δ 7,40 (d, 2 H), 7,22 (d, 2 H), 6,83 (s, 1 H), 6,50-6,42 (m, 1 H), 6,25-6,18 (m, 1 H), 5,97 (s, 1 H), 4,98-4,88 (m, 1 H), 3,71 (s, 3 H), 2,91-2,86 (m, 2 H), 2,61 (c, 1 H), 2,46-2,37 (m, 2 H), 2,19 (d, 3 H), 2,09-1,97 (m, 2 H), 1,85-1,76 (m, 1 H), 1,64-1,54 (m, 1 H), 1,25 (d, 3 H); EMBR (EN^+) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$: encontrado 508 (Masa exacta = 507,19).

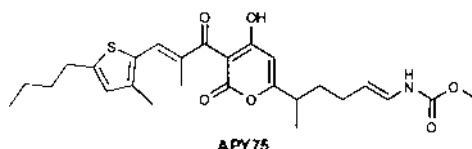
Ejemplo 48. APY75 preparado por el Método C.

Ejemplo 48.1. 2-formil-3-metil-5-butiltiofeno.



El compuesto se sintetizó como en el Ejemplo 32.1, usando 3-metiltiofeno (0,26 ml, 2,74 mmol) en lugar de tiofeno y bromuro de n-butilo (0,31 ml, 2,88 mmol) en lugar de 1-cloro-3,3-dimetilbutano para dar 2-formil-3-metil-5-butiltiofeno (337 mg, 67 %, contaminado con aprox. 17 % de 2-formil-4-metil-5-butiltiofeno). Usado sin caracterización adicional.

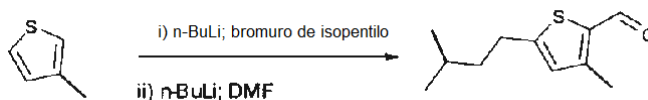
Ejemplo 48.2. APY75.



El compuesto se sintetizó como en el Ejemplo 9.6, usando 2-formil-3-metil-5-butiltiofeno (Ejemplo 48.1; 13 mg, 0,084 mmol) en lugar de 4-hexil-2-formilfurano para dar APY75 (4,2 mg) en forma de un sólido oleoso que contenía una mezcla de regioisómeros (3-metilo frente a 4-metilo), cada uno de los cuales es una mezcla *E/Z* que es >19:1 en favor del isómero *E*: RMN ^1H (isómero de metilo, 500 MHz, CDCl_3 , 298 K) δ 7,36 (s, 1 H), 6,64 (s, 1 H), 6,51-6,39 (m, 1 H), 6,27-6,19 (m, 1 H), 5,95 (s, 1 H), 4,99-4,90 (m, 1 H), 3,71 (s, 3 H), 2,80 (t, 2 H), 2,60 (c, 1 H), 2,28 (s, 3 H), 2,20 (s, 3 H), 2,09-2,04 (m, 2 H), 1,84-1,77 (m, 1 H), 1,68-1,62 (m, 3 H), 1,42-1,37 (m, 2 H), 1,25 (d, 3 H), 0,94 (t, 3 H); EMBR (EN^+) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$: encontrado 488 (Masa exacta = 487,20).

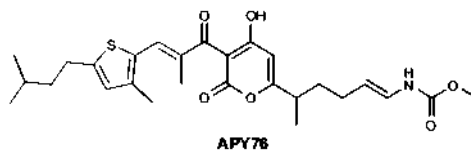
Ejemplo 49. APY76 preparado por el Método C.

Ejemplo 49.1. 2-formil-3-metil-5-isopentiltiofeno.



El compuesto se sintetizó como en el Ejemplo 32.1, usando 3-metiltiofeno (0,26 ml, 2,74 mmol) en lugar de tiofeno y yoduro de isopentilo (0,38 ml, 2,88 mmol) en lugar de 1-cloro-3,3-dimetilbutano para dar 2-formil-3-metil-5-isopentiltiofeno (371 mg, 69 %, contaminado con aprox. 20 % de 2-formil-4-metil-5-isopentiltiofeno). Usado sin caracterización adicional.

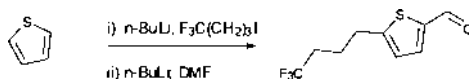
Ejemplo 49.2 APY76



El compuesto se sintetizó como en el Ejemplo 9.6, usando 2-formil-3-metil-5-isopentiltiofeno (Ejemplo 49.1; 16,5 mg, 0,084 mmol) en lugar de 4-hexil-2-formilfurano para dar APY76 (3,4 mg) en forma de un sólido oleoso que contenía una mezcla de regioisómeros (3-metilo frente a 4-metilo), cada uno de los cuales es una mezcla *E/Z* que es >19:1 en favor del isómero *E*: RMN ^1H (isómeros de 3-metilo, 500 MHz, CDCl_3 , 298 K) δ 7,36 (s, 1 H), 6,64 (s, 1 H), 6,50-6,41 (m, 1 H), 6,25-6,19 (m, 1 H), 5,95 (s, 1 H), 2,81 (t, 2 H), 2,61 (c, 1 H), 2,28 (s, 3 H), 2,21 (s, 3 H), 2,07-1,99 (m, 2 H), 1,84-1,77 (m, 1 H), 1,68-1,59 (m, 4 H), 1,25 (d, 3 H), 0,94 (d, 6 H); EMBR (EN^+) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$: encontrado 502 (Masa exacta = 501,22).

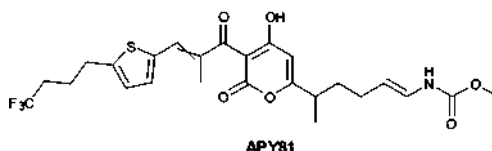
Ejemplo 50. APY81 preparado por el Método C.

Ejemplo 50.1. 5-(4,4,4-trifluorobutil)tiofeno-2-carbaldehído.



El compuesto se sintetizó como en el Ejemplo 32.1, usando 1,1,1-trifluoro-4-yodobutano (850 mg, 3,57 mmol) en lugar de 1-cloro-3,3-dimetilbutano para dar 5-(4,4,4-trifluorobutil)tiofeno-2-carbaldehído (167 mg, 21 %). Usado sin caracterización adicional.

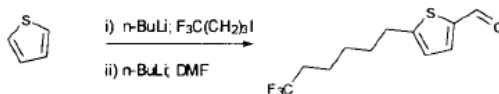
Ejemplo 50.2. APY81.



El compuesto se sintetizó como en el Ejemplo 9.6, usando 5-(4,4,4-trifluorobutil)tiofeno-2-carbaldehído (Ejemplo 50.1; 24 mg, 0,11 mmol) en lugar de 4-hexil-2-formilfurano para dar APY81 (8,9 mg) en forma de un sólido oleoso que contenía una mezcla de isómeros *E* y *Z* (11:1): RMN ^1H (isómero *E*, 500 MHz, CDCl_3 , 298 K) δ 15,87 (s a, 1 H), 7,19 (s, 1 H), 7,11 (d, 1 H), 6,82 (d, 1 H), 6,51-6,41 (m, 1 H), 6,28-6,19 (m, 1 H), 5,96 (s, 1 H), 3,71 (s, 3 H), 2,94 (t, 2 H), 2,61 (c, 1 H), 2,22 (d, 3 H), 2,19-2,08 (m, 2 H), 2,06-2,00 (m, 3 H), 1,86-1,75 (1 H), 1,63-1,52 (2 H), 1,25 (d, 3 H); EMBR (EN^+) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$: encontrado 528 (Masa exacta = 527,16).

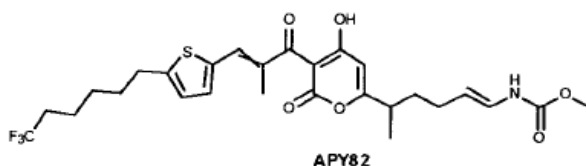
Ejemplo 51. APY82 preparado por el Método C.

Ejemplo 51.1. 5-(6,6,6-trifluorohexil)tiofeno-2-carbaldehído.



El compuesto se sintetizó como en el Ejemplo 32.1, usando 1,1,1-trifluoro-6-yodohexano (529 mg, 2,38 mmol) en lugar de 1-cloro-3,3-dimetilbutano para dar 5-(6,6,6-trifluorohexil)tiofeno-2-carbaldehído (197 mg, 33 %). Usado sin caracterización adicional.

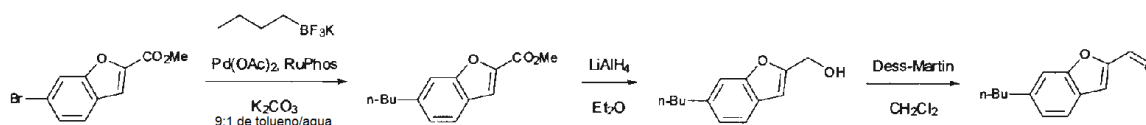
Ejemplo 51.2. APY82.



El compuesto se sintetizó como en el Ejemplo 9.6, usando 5-(6,6,6-trifluorohexil)tiofeno-2-carbaldehído (Ejemplo 51.1; 27 mg, 0,11 mmol) en lugar de 4-hexil-2-formilfurano para dar APY82 (4,2 mg) en forma de un sólido oleoso que contenía una mezcla de isómeros *E* y *Z*: EMBR (EN^+) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$: encontrado 556 (Masa exacta = 555,19).

Ejemplo 52. APY84 preparado por el Método C.

Ejemplo 52.1. 6-butilbenzofuran-2-carbaldehído.



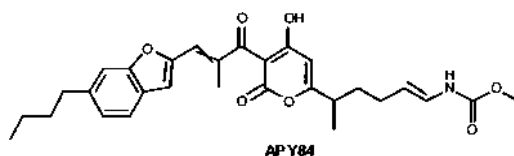
Se sintetizó benzofuran-2-carboxilato de metil-6-butilo como en el Ejemplo 3.1 usando metil-6-bromobenzofuran-2-

carboxilato (195 mg, 0,76 mmol) en lugar de 5-bromo-2-formilfurano y butiltrifluoroborato potásico (188 mg, 1,15 mmol) en lugar de ácido hexilborónico para dar metil-6-butilbenzofuran-2-carboxilato (118 mg, 67 %). Usado sin caracterización adicional.

Se disolvió metil-6-butilbenzofuran-2-carboxilato (118 mg, 0,51 mmol) en 2 ml de éter anhidro, se enjuagó con argón y se enfrió a 0 °C. Se añadió hidruro de litio y aluminio en polvo (21 mg, 0,56 mmol) y la suspensión resultante se agitó vigorosamente durante 2 h a 0 °C. La mezcla se vertió en 25 ml de ácido clorhídrico 1 N y se extrajo con éter (3 x 20 ml). Los extractos de éter combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. La mezcla en bruto se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con una elusión en gradiente (5-20 % de acetato de etilo en hexanos) para dar (6-butilbenzofuran-2-il)metanol (85 mg, 82 %) en forma de un aceite. Usado sin caracterización adicional.

A una solución de (6-butilbenzofuran-2-il)metanol (85 mg, 0,42 mmol) en 1,5 ml de diclorometano a temperatura ambiente se añadió peryodinano de Dess-Martin (247 mg, 0,58 mmol). La suspensión resultante se agitó vigorosamente durante 2 h a temperatura ambiente, se vertió en 20 ml de bicarbonato sódico saturado y se extrajo con diclorometano (3x15 ml). Los extractos de diclorometano combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. La mezcla en bruto se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (5 % de acetato de etilo en hexanos) para dar 6-butilbenzofuran-2-carbaldehído (81 mg, 96 %) en forma de un aceite. Usado sin caracterización adicional.

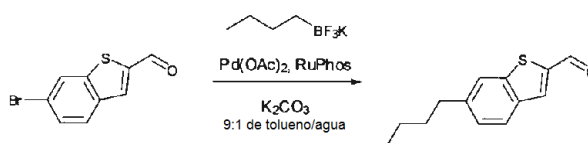
Ejemplo 52.2. APY84.



El compuesto se sintetizó como en el Ejemplo 9.6, usando 6-butilbenzofuran-2-carbaldehído (Ejemplo 52.1; 81 mg, 0,40 mmol) en lugar de 4-hexil-2-formilfurano para dar APY84 (8,5 mg) en forma de un sólido oleoso que contenía una mezcla de isómeros *E* y *Z* (6:1): RMN ¹H (isómero *E*, 500 MHz, CDCl₃, 298 K) δ 7,47 (d, 1 H), 7,30 (s, 1 H), 7,07 (dd, 1 H), 6,87 (s, 2 H), 6,51-6,43 (m, 1 H), 6,28-6,22 (m, 1 H), 5,98 (s, 1 H), 4,99-4,91 (m, 1 H), 3,71 (s, 3 H), 2,73 (t, 2 H), 2,66-2,60 (m, 1 H), 2,38 (d, 2 H), 2,09-1,98 (m, 2 H), 1,85-1,77 (m, 1 H), 1,69-1,62 (m, 2 H), 1,42-1,34 (m, 2 H), 1,24 (d, 3 H), 0,94 (t, 3 H); EMBR (EN⁺) m/z [M+H]⁺: encontrado 508 (Masa exacta = 507,23).

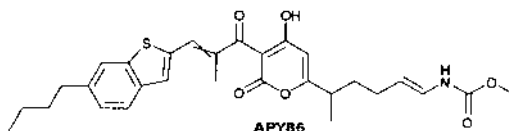
Ejemplo 53. APY86 preparado por el Método C.

Ejemplo 53.1. 6-butilbenzotiofeno-2-carbaldehído.



El compuesto se sintetizó como en el Ejemplo 3.1 usando 6-bromobenzotiofeno-2-carbaldehído (110 mg, 0,46 mmol) en lugar de 5-bromo-2-formilfurano y butiltrifluoroborato potásico (113 mg, 0,69 mmol) en lugar de ácido hexilborónico para dar 6-butilbenzotiofeno-2-carbaldehído (86 mg, 78 %). Usado sin caracterización adicional.

Ejemplo 53.2. APY86.

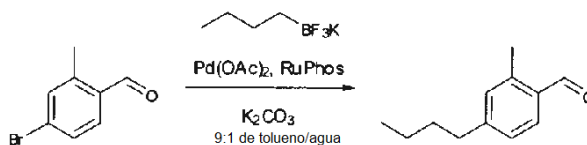


El compuesto se sintetizó como en el Ejemplo 9.6, usando 6-butilbenzofuran-2-carbaldehído (Ejemplo 53.1; 28 mg, 0,13 mmol) en lugar de 4-hexil-2-formilfurano para dar APY86 (6,0 mg) en forma de un sólido oleoso que contenía una mezcla de isómeros *E* y *Z* (6:1): RMN ¹H (isómero *E*, 500 MHz, CDCl₃, 298 K) δ 7,69 (d, 1 H), 7,63 (s, 1 H), 7,42 (s, 1 H), 7,22 (s, 1 H), 7,20 (dd, 1 H), 6,52-6,44 (m, 1 H), 6,26-6,19 (m, 1 H), 5,98 (s, 1 H), 4,99-4,91 (m, 1 H), 3,71 (s, 3 H), 2,73 (t, 2 H), 2,64-2,60 (m, 1 H), 2,33 (d, 3 H), 2,11-1,97 (m, 2 H), 1,86-1,76 (m, 1 H), 1,66-1,62 (m, 3 H), 1,61-1,52 (m, 4 H), 1,41-1,35 (m, 2 H), 1,26 (d, 3 H), 0,94 (t, 3 H); EMBR (EN⁺) m/z [M+H]⁺: encontrado 524 (Masa exacta

= 523,20).

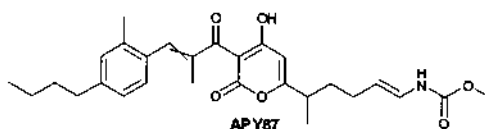
Ejemplo 54. APY87 preparado por el Método C.

5 Ejemplo 54.1. 2-metil-4-butilbenzaldehído.



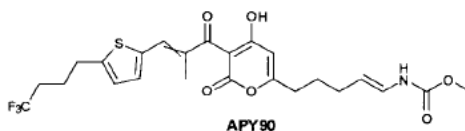
10 El compuesto se sintetizó como en el Ejemplo 3.1 usando 2-metil-4-bromobenzaldehído (113 mg, 0,57 mmol) en lugar de 5-bromo-2-formilfurano y butiltrifluoroborato potásico (113 mg, 0,69 mmol) en lugar de ácido hexilborónico para dar 2-metil-4-butilbenzaldehído (34 mg, 35 %). Usado sin caracterización adicional.

Ejemplo 54.2. APY87.



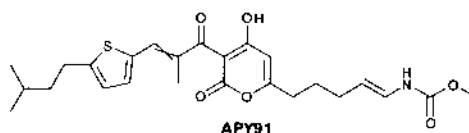
15 El compuesto se sintetizó como en el Ejemplo 9.6, usando 2-metil-4-butilbenzaldehído (Ejemplo 54.1; 34 mg, 0,19 mmol) en lugar de 4-hexil-2-formilfurano para dar APY87 (2,9 mg) en forma de un sólido oleoso que contenía una mezcla de isómeros *E* y *Z* (11:1): RMN ¹H (isómero *E*, 500 MHz, CDCl₃, 298 K) δ 7,24 (s, 1 H), 7,02 (s, 2 H), 6,88 (s, 1 H), 6,51-6,43 (m, 1 H), 6,24-6,17 (m, 1 H), 5,97 (s, 1 H), 4,98-4,86 (m, 1 H), 3,71 (s, 3 H), 2,60-2,55 (m, 1 H), 2,35 (t, 2 H), 2,29 (s, 3 H), 2,03 (d, 3 H), 1,85-1,75 (m, 1 H), 1,67-1,46 (m, 5 H), 1,30-1,24 (m, 2 H), 0,93 (t, 3 H), 0,88 (t, 3 H); EMBR (EN⁺) *m/z* [M+H]⁺: encontrado 482 (Masa exacta = 481,25).

25 Ejemplo 55. APY90 preparado por el Método C.



30 El compuesto se sintetizó como en el Ejemplo 9.6, usando 5-(4,4,4-trifluorobutil)tiofeno-2-carbaldehído (Ejemplo 50.1; 24 mg, 0,11 mmol) en lugar de 4-hexil-2-formilfurano y (*E*)-(5-(4-hidroxi-2-oxo-3-propionil-2*H*-piran-6-il)pent-1-en-1-il)carbamato de metilo (20 mg, 0,06 mmol) en lugar del enecarbamato 11a para dar APY90 (4,0 mg) en forma de un sólido oleoso que contenía una mezcla de isómeros *E* y *Z* (13:1): RMN ¹H (isómero *E*, 500 MHz, CDCl₃, 298 K) δ 7,20 (s, 1 H), 7,11 (d, 1 H), 6,82 (d, 1 H), 6,53-6,46 (m, 1 H), 6,29-6,22 (m, 1 H), 5,97 (s, 1 H), 5,01-4,90 (m, 1 H), 3,72 (s, 3 H), 2,94 (t, 2 H), 2,50 (t, 2 H), 2,21 (d, 3 H), 2,19-2,05 (m, 4 H), 2,02-1,94 (m, 2 H), 1,80-1,71 (m, 2 H); EMBR (EN⁺) *m/z* [M+H]⁺: encontrado 514 (Masa exacta = 513,14).

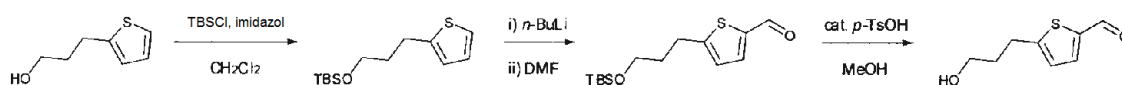
35 Ejemplo 56. APY91 preparado por el Método C.



40 El compuesto se sintetizó como en el Ejemplo 9.6, usando 5-isopentiltiofeno-2-carbaldehído (Ejemplo 13.1; 19 mg, 0,11 mmol) en lugar de 4-hexil-2-formilfurano y (*E*)-(5-(4-hidroxi-2-oxo-3-propionil-2*H*-piran-6-il)pent-1-en-1-il)carbamato de metilo (20 mg, 0,06 mmol) en lugar del enecarbamato 11a para dar APY91 (3,0 mg) en forma de un sólido oleoso que contenía una mezcla de isómeros *E* y *Z*: EMBR (EN⁺) *m/z* [M+H]⁺: encontrado 474 (Masa exacta = 473,19).

45 Ejemplo 57. APY94 preparado por el Método C.

Ejemplo 57.1. 5-(3-hidroxipropil)tiofeno-2-carbaldehído.

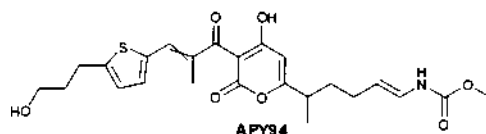


A una solución de 3-(tiofeno-2-il)propanol (500 mg, 3,52 mmol) e imidazol (288 mg, 4,22 mmol) en 9 ml de diclorometano anhidro se añadió TBS-Cl (584 mg, 3,87 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y se vertió en 50 ml de agua. Los extractos orgánicos se extrajeron con éter (2 x 40 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El aceite en bruto se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con una elusión en gradiente (1-2 % de acetato de etilo en hexanos) para dar *tert*-butildimetil(3-(tiofeno-2-il)propoxi)silano (787 mg, 87 %). Usado sin caracterización adicional.

A una solución de *tert*-butildimetil(3-(tiofeno-2-il)propoxi)silano (787 mg, 3,07 mmol) en 15 ml de 9:1 de tetrahidrofurano/hexametilfosforamida en una atmósfera de argón a -78 °C se añadió gota a gota *n*-butillitio (1,35 ml, 2,5 M en hexanos) durante 5 minutos. La solución resultante se agitó a -78 °C durante 1 h. Se añadió gota a gota dimetilformamida (1,18 ml, 15,35 mmol) y la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente antes de verterse en 100 ml de ácido clorhídrico 1 N. Los extractos orgánicos se extrajeron con éter (2 x 75 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron para dar 5-(3-((*t*-butildimetilsilil)oxi)propil)tiofeno-2-carbaldehído en bruto. Usado sin purificación adicional.

A una solución de 5-(3-((*t*-butildimetilsilil)oxi)propil)tiofeno-2-carbaldehído en bruto (aprox. 871 mg, 3,06 mmol) en 32 ml de 9:1 de metanol/agua se añadió monohidrato del ácido *p*-tósico (58 mg, 0,31 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos y se vertió en 100 ml de agua. Los extractos orgánicos se extrajeron con acetato de etilo (2 x 75 ml) y éter (75 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El residuo en bruto se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con una elusión en gradiente (20-50 % de acetato de etilo en hexanos) para dar 5-(3-hidroxipropil)tiofeno-2-carbaldehído (360 mg, 69 %).

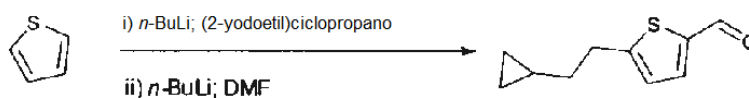
Ejemplo 57.2. APY94.



El compuesto se sintetizó como en el Ejemplo 9.6, usando 5-(3-hidroxipropil)tiofeno-2-carbaldehído (Ejemplo 58.1; 15,3 mg, 0,09 mmol) en lugar de 4-hexil-2-formilfurano para dar APY94 (6,6 mg) en forma de un sólido oleoso que contenía una mezcla de isómeros *E* y *Z* (10:1): RMN ¹H (isómero *E*, 500 MHz, CDCl₃, 298 K) δ 7,21 (s, 1 H), 7,11 (d, 1 H), 6,82 (d, 1 H), 6,51-6,42 (m, 1 H), 6,27-6,20 (m, 1 H), 5,96 (s, 1 H), 4,99-4,89 (m, 1 H), 3,74-3,71 (m, 5 H), 2,97 (t, 2 H), 2,63-2,60 (m, 1 H), 2,22 (d, 3 H), 2,08-1,97 (m, 3 H), 1,85-1,76 (m, 1 H), 1,63-1,53 (m, 2 H), 1,25 (d, 3 H); EMBR (EN⁺) m/z [M+H]⁺: encontrado 476 (Masa exacta = 475,17).

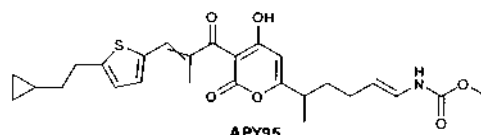
Ejemplo 58. APY95 preparado por el Método C.

Ejemplo 58.1. 5-(2-ciclopropiletil)tiofeno-2-carbaldehído.



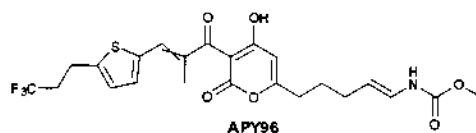
El compuesto se sintetizó como en el Ejemplo 32.1, usando (2-yodoetil)ciclopropano (323 mg, 1,64 mmol) en lugar de 1-cloro-3,3-dimetilbutano para dar 5-(2-ciclopropiletil)tiofeno-2-carbaldehído (142 mg, 50 %). Usado sin caracterización adicional.

Ejemplo 58.2. APY95.



El compuesto se sintetizó como en el Ejemplo 9.6, usando 5-(3-hidroxipropil)tiofeno-2-carbaldehído (Ejemplo 59.1; 18,4 mg, 0,102 mmol) en lugar de 4-hexil-2-formilfurano para dar APY95 (7,7 mg) en forma de un sólido oleoso que contenía una mezcla de isómeros *E* y *Z*: EMBR (EN⁺) *m/z* [M+H]⁺: encontrado 486 (Masa exacta = 485,19).

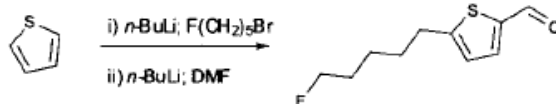
Ejemplo 59. APY96 preparado por el Método C.



El compuesto se sintetizó como en el Ejemplo 9.6, usando -(3,3,3-trifluoropropil)tiofeno-2-carbaldehído (Ejemplo 37.1; 33 mg, 0,16 mmol) en lugar de 4-hexil-2-formilfurano y (E)-(5-(4-hidroxi-2-oxo-3-propionil-2H-piran-6-yl)pent-1-en-1-yl)carbamato de metilo (30 mg, 0,10 mmol) en lugar del enecarbamato 11a para dar APY96 (5,0 mg) en forma de un sólido oleoso que contenía una mezcla de isómeros *E* y *Z*: EMBR (EN⁺) *m/z* [M+H]⁺: encontrado 500 (Masa exacta = 499,13).

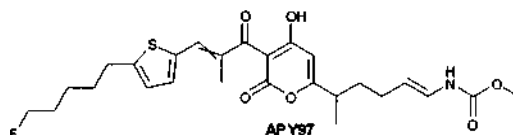
Ejemplo 60. APY97 preparado por el Método C.

Ejemplo 60.1. 5-(5-fluoropentil)tiofeno-2-carbaldehído.



El compuesto se sintetizó como en el Ejemplo 32.1, usando 1-bromo-5-fluoropentano (323 mg, 1,64 mmol) en lugar de 1-cloro-3,3-dimetilbutano para dar 5-(5-fluoropentil)tiofeno-2-carbaldehído (36 mg, 11 %). Usado sin caracterización adicional.

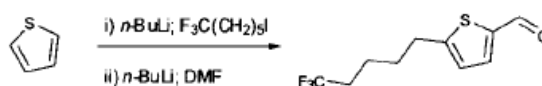
Ejemplo 60.2. APY97.



El compuesto se sintetizó como en el Ejemplo 9.6, usando 5-(5-fluoropentil)tiofeno-2-carbaldehído (Ejemplo 61.1; 22 mg, 0,11 mmol) en lugar de 4-hexil-2-formilfurano para dar APY97 (8,0 mg) en forma de un sólido oleoso que contenía una mezcla de isómeros *E* y *Z*: EMBR (EN⁺) *m/z* [M+H]⁺: encontrado 506 (Masa exacta = 505,19).

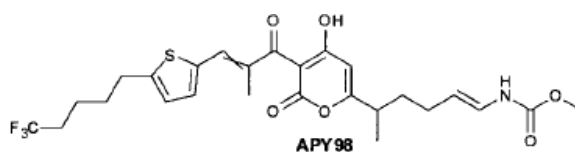
Ejemplo 61. APY98 preparado por el Método C.

Ejemplo 61.1. 5-(5,5,5-trifluoropentil)tiofeno-2-carbaldehído.



El compuesto se sintetizó como en el Ejemplo 32.1, usando 1-yodo-5,5,5-trifluoropentano (1,05 g, 4,16 mmol) en lugar de 1-cloro-3,3-dimetilbutano para dar 5-(5,5,5-trifluoropentil)tiofeno-2-carbaldehído (157 mg, 16 %). Usado sin caracterización adicional.

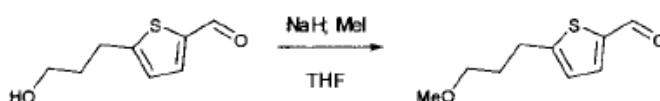
Ejemplo 61.2. APY98.



El compuesto se sintetizó como en el Ejemplo 9.6, usando 5-(5,5,5-trifluoropentil)tiofeno-2-carbaldehído (Ejemplo 62.1; 27 mg, 0,11 mmol) en lugar de 4-hexil-2-formilfurano para dar APY98 (7,0 mg) en forma de un sólido oleoso que contenía una mezcla de isómeros *E* y *Z*: EMBR (EN⁺) *m/z* [M+H]⁺: encontrado 506 (Masa exacta = 541,58).

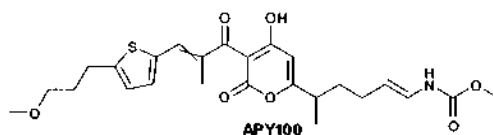
Ejemplo 62. APY100 preparado por el Método C.

Ejemplo 62.1. 5-(3-metoxipropil)tiofeno-2-carbaldehído.



A una solución de 5-(3-hidroxipropil)tiofeno-2-carbaldehído (Ejemplo 58.1; 70 mg, 0,41 mmol) en 1 ml de tetrahidrofurano anhidro en una atmósfera de argón a temperatura ambiente se añadió hidruro sódico enjuagado con hexanos (17 mg de dispersión al 60 % en aceite, 0,45 mmol) en forma de una suspensión en 1 ml de tetrahidrofurano anhidro. La suspensión resultante se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente. Se añadió yoduro de metilo (35 μ l, 0,57 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en 30 ml de ácido clorhídrico 0,2 N. Los extractos orgánicos se extrajeron con éter (2x30 ml), se lavaron con una solución al 5 % de bisulfito sódico, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El residuo en bruto se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con una elusión en gradiente (8-12 % de acetato de etilo en hexanos) para dar 5-(3-metoxipropil)tiofeno-2-carbaldehído (17 mg, 23 %) en forma de un aceite. Usado sin caracterización adicional.

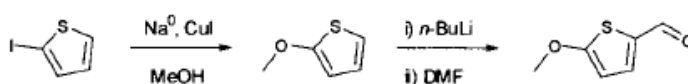
Ejemplo 62.2. APY100.



El compuesto se sintetizó como en el Ejemplo 9.6, usando 5-(3-metoxipropil)tiofeno-2-carbaldehído (Ejemplo 63.1; 17 mg, 0,09 mmol) en lugar de 4-hexil-2-formilfurano para dar APY100 (7,6 mg) en forma de un sólido oleoso que contenía una mezcla de isómeros *E* y *Z*: EMBR (EN⁺) *m/z* [M+H]⁺: encontrado 490 (Masa exacta = 489,18).

Ejemplo 63. APY101 preparado por el Método C.

Ejemplo 63.1. 5-metoxi-2-tiofenocarbaldehído.

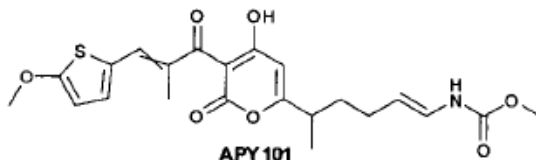


A 3,5 ml de metanol anhidro en una atmósfera de argón a 0 °C se añadió metal de sodio (121 mg, 5,26 mmol). La mezcla resultante se agitó vigorosamente hasta que se consumió todo el metal de sodio, punto en el que la mezcla se retiró del baño de refrigeración. Se añadieron yoduro de cobre (I) (67 mg, 0,35 mmol) y 2-yodotiofeno (736 mg, 3,50 mmol) y la suspensión resultante se calentó a 70 °C y se agitó vigorosamente durante 6 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadieron 7 ml de una solución acuosa 0,5 M de cianuro potásico y la mezcla resultante se agitó durante 15 minutos. Los extractos orgánicos se extrajeron con éter (3 x 15 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (100 % de hexanos) para dar 2-metoxitiofeno (79 mg, 20 %). Usado sin caracterización adicional.

A una solución de 2-metoxitiofeno (79 mg, 0,69 mmol) en 3,5 ml de 9:1 de tetrahidrofurano/hexametilfosforamida en una atmósfera de argón a -78 °C se añadió gota a gota *n*-butillitio (0,30 ml, 2,5 M en hexanos). Después de agitar a -78 °C durante 20 minutos, se añadió dimetilformamida (0,27 ml, 3,5 mmol) en una sola porción y la mezcla de

reacción se dejó calentar a temperatura ambiente mientras se agitaba, antes de verterse en 25 ml de ácido clorhídrico 1 N. Los extractos orgánicos se extrajeron con éter (2 x 25 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El residuo en bruto se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con una elución en gradiente (10-12 % de acetato de etilo en hexanos) para dar 5-metoxi-2-tiofenocarbaldehído (71 mg, 72 %). Usado sin caracterización adicional.

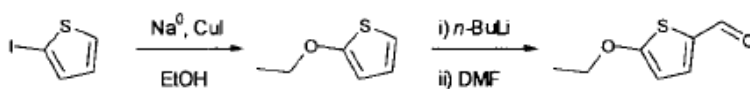
Ejemplo 63.2. APY101.



El compuesto se sintetizó como en el Ejemplo 9.6, usando 5-metoxi-2-tiofenocarbaldehído (Ejemplo 64.1; 19 mg, 0,14 mmol) en lugar de 4-hexil-2-formilfurano para dar APY101 (2,6 mg) en forma de un sólido oleoso que contenía una mezcla de isómeros *E* y *Z* (3:1): RMN ¹H (isómero *E*, 500 MHz, CDCl₃, 298 K) δ 7,21 (s, 1 H), 6,99 (d, 1 H), 6,51-6,42 (m, 1 H), 6,26 (d, 1 H), 6,24-6,18 (m, 1 H), 5,95 (s, 1 H), 4,99-4,91 (m, 1 H), 3,95 (s, 3 H), 3,71 (s, 3 H), 2,59 (quintuplete, 1 H), 2,17 (d, 3 H), 2,10-2,01 (m, 2 H), 1,86-1,75 (m, 1 H), 1,61-1,52 (m, 1 H), 1,25 (t, 3 H); EMBR (EN⁺) m/z [M+H]⁺: encontrado 448 (Masa exacta = 447,14).

Ejemplo 64. APY102 preparado por el Método C.

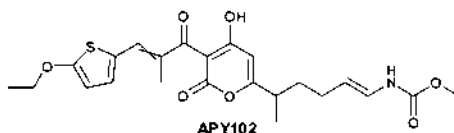
Ejemplo 64.1. 5-etoxi-2-tiofenocarbaldehído.



A 8,5 ml de etanol absoluto en una atmósfera de argón a temperatura ambiente se añadió metal de sodio (292 mg, 12,69 mmol). La mezcla resultante se agitó vigorosamente hasta que se consumió todo el metal de sodio. Se añadieron yoduro de cobre (I) (322 mg, 1,69 mmol) y 2-yodotiofeno (1,78 g, 8,46 mmol) y la suspensión resultante calentó a 75 °C y se agitó vigorosamente durante 16 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadieron 17 ml de una solución acuosa 0,5 M de cianuro potásico y la mezcla resultante se agitó durante 15 minutos. Se añadió agua (10 ml) y los materiales orgánicos se extrajeron con hexanos (3 x 35 ml), se lavaron con agua (2 x 20 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (100 % de hexanos) para dar 2-etoxitiofeno (355 mg, 33 %). Usado sin caracterización adicional.

A una solución de 2-etoxitiofeno (355 mg, 2,77 mmol) en 14 ml de 9:1 de tetrahidrofurano/hexametilfosforamida en una atmósfera de argón a -78 °C se añadió gota a gota *n*-butilitio (1,22 ml, 2,5 M en hexanos) durante 5 minutos. Después de agitar a -78 °C durante 20 minutos, se añadió dimetilformamida (1,07 ml, 13,9 mmol) en una sola porción y la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente mientras se agitaba, antes de verterse en 60 ml de ácido clorhídrico 1 N. Los extractos orgánicos se extrajeron con 1:1 de éter/hexanos (2 x 75 ml), se lavaron con ácido clorhídrico 1 N (2 x 40 ml), agua (40 ml) y salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El residuo en bruto se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con una elución en gradiente (5-7 % de acetato de etilo en hexanos) para dar 5-etoxi-2-tiofenocarbaldehído (216 mg, 49 %). Usado sin caracterización adicional.

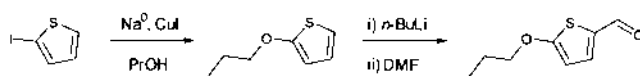
Ejemplo 64.2. APY102.



El compuesto se sintetizó como en el Ejemplo 9.6, usando 5-etoxi-2-tiofenocarbaldehído (Ejemplo 65.1; 28 mg, 0,176 mmol) en lugar de 4-hexil-2-formilfurano para dar APY102 (7,3 mg) en forma de un sólido oleoso que contenía una mezcla de isómeros *E* y *Z*: EMBR (EN⁺) m/z [M+H]⁺: encontrado 462 (Masa exacta = 461,15).

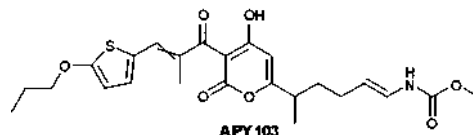
Ejemplo 65. APY103 preparado por el Método C.

Ejemplo 65.1. 5-propoxi-2-tiofenocarbaldehído.



El compuesto se sintetizó como en el Ejemplo 65.1, usando *n*-propanol anhidro (8,5 ml) en lugar de etanol para dar 5-propoxi-2-tiofenocarbaldehído (290 mg, 20 % en dos etapas).

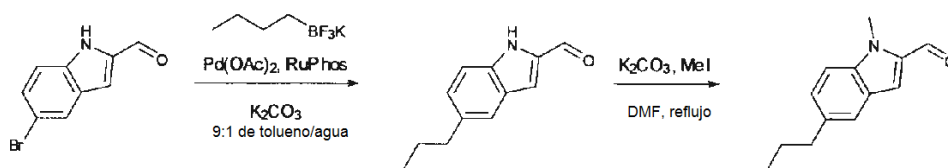
Ejemplo 65.2. APY103.



El compuesto se sintetizó como en el Ejemplo 9.6, usando 5-propoxi-2-tiofenocarbaldehído (Ejemplo 66.1; 32 mg, 0,186 mmol) en lugar de 4-hexil-2-formilfurano para dar APY103 (6,6 mg) en forma de un sólido oleoso que contenía una mezcla de isómeros *E* y *Z*: EMBR (EN⁺) *m/z* [M+H]⁺: encontrado 476 (Masa exacta = 475,17).

Ejemplo 66. APY104 preparado por el Método C.

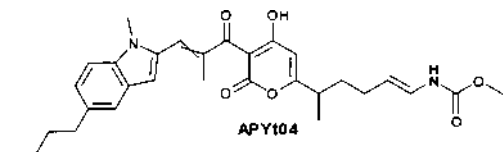
Ejemplo 66.1. 5-butil-1-metil-1*H*-indolo-2-carbaldehído.



Se sintetizó 5-butil-1*H*-indolo-2-carbaldehído como en el Ejemplo 3.1 usando 5-bromo-1*H*-indolo-2-carbaldehído (300 mg, 1,34 mmol) en lugar de 5-bromo-2-formilfurano y butiltrifluoroborato potásico (352 mg, 2,21 mmol) en lugar de ácido hexilborónico para dar 5-butil-1*H*-indolo-2-carbaldehído (75 mg, 28 %). Usado sin caracterización adicional.

A una solución de 5-butil-1*H*-indolo-2-carbaldehído (75 mg, 0,37 mmol) y yoduro de metilo (57 mg, 0,40 mmol) en 0,75 ml de dimetilformamida se añadió carbonato potásico (57 mg, 0,41 mmol). La suspensión resultante se agitó vigorosamente a 150 °C en un vial cerrado herméticamente en una atmósfera de argón durante 1 h. Los sólidos se filtraron y el licor se concentró antes de someterse a una cromatografía sobre gel de sílice (40 % de acetato de etilo en hexanos) para dar 5-butil-1-metil-1*H*-indolo-2-carbaldehído (15 mg, 18 %).

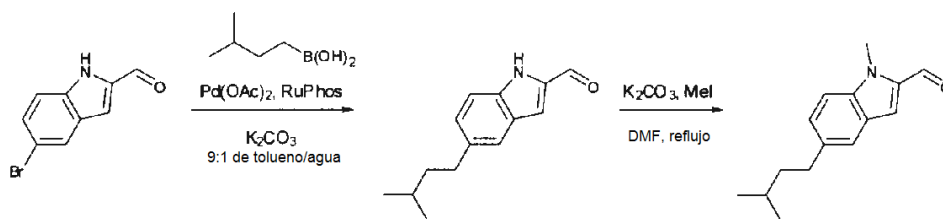
Ejemplo 66.2. APY104.



El compuesto se sintetizó como en el Ejemplo 9.6, usando 5-butil-1-metil-1*H*-indolo-2-carbaldehído (Ejemplo 67.1; 15 mg, 0,08 mmol) en lugar de 4-hexil-2-formilfurano para dar APY104 (3,0 mg) en forma de un sólido de color blanco que contenía una mezcla de isómeros *E* y *Z*: EMBR (EN⁺) *m/z* [M+H]⁺: encontrado 521 (Masa exacta = 520,26).

Ejemplo 67. APY105 preparado por el Método C.

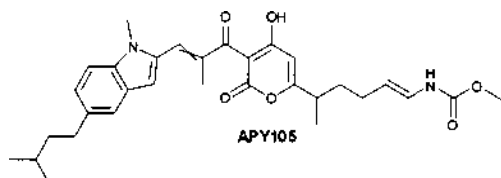
Ejemplo 67.1. 5-isopentil-1-metil-1*H*-indolo-2-carbaldehído.



Se sintetizó 5-isopentil-1*H*-indolo-2-carbaldehído como en el Ejemplo 3.1 usando 5-bromo-1*H*-indolo-2-carbaldehído (300 mg, 1,34 mmol) en lugar de 5-bromo-2-formilfurano y ácido isopentilborónico (256 mg, 2,21 mmol) en lugar de ácido hexilborónico para dar 5-isopentil-1*H*-indolo-2-carbaldehído (107 mg, 37 %). Usado sin caracterización adicional.

A una solución de 5-isopentil-1*H*-indolo-2-carbaldehído (100 mg, 0,46 mmol) y yoduro de metilo (71 mg, 0,50 mmol) en 0,93 ml de dimetilformamida se añadió carbonato potásico (71 mg, 0,51 mmol). La suspensión resultante se agitó vigorosamente a 150 °C en un vial cerrado herméticamente en una atmósfera de argón durante 1 h. Los sólidos se filtraron y el licor se concentró antes de someterse a cromatografía sobre gel de sílice (40 % de acetato de etilo en hexanos) para dar 5-isopentil-1-metil-1*H*-indolo-2-carbaldehído (16 mg, 15 %).

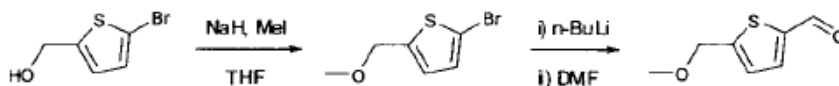
Ejemplo 67.2. APY105.



El compuesto se sintetizó como en el Ejemplo 9.6, usando 5-isopentil-1-metil-1*H*-indolo-2-carbaldehído (Ejemplo 68.1; 15 mg, 0,08 mmol) en lugar de 4-hexil-2-formilfurano para dar APY105 (2,0 mg) en forma de un sólido de color blanco que contenía una mezcla de isómeros *E* y *Z*: EMBR (EN⁺) *m/z* [M+H]⁺: encontrado 535 (Masa exacta = 534,27).

Ejemplo 68. APY106 preparado por el Método C.

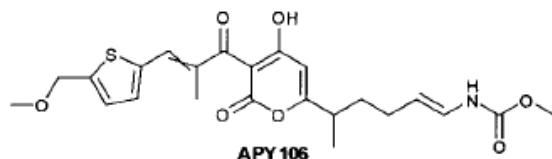
Ejemplo 68.1. 5-(metoximetil)tiofeno-2-carbaldehído.



A una solución de (5-bromotiofen-2-il)metanol (460 mg, 2,38 mmol) en 5 ml de tetrahidrofurano anhidro a temperatura ambiente se añadió cuidadosamente hidruro sódico lavado con hexanos (al 60 % en aceite, 143 mg, 3,57 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 30 minutos, se añadió yoduro de metilo (0,3 ml, 4,76 mmol) en una sola porción y la mezcla de reacción se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en 20 ml de ácido clorhídrico 0,2 N. Los extractos orgánicos se extrajeron con 1:1 de éter/hexanos (3 x 25 ml), se lavaron cada uno con 30 ml de una solución acuosa al 5 % de bisulfito sódico y salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El residuo en bruto se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con una elución en gradiente (2-3 % de acetato de etilo en hexanos) para dar 2-bromo-5-(metoximetil)tiofeno (439 mg, 89 %) en forma de un aceite. Usado sin caracterización adicional.

A una solución de 2-bromo-5-(metoximetil)tiofeno (439 mg, 2,12 mmol) en 6 ml de 9:1 de tetrahidrofurano/hexametilfosforamida en una atmósfera de argón a -78 °C se añadió gota a gota *n*-butillitio (0,93 ml, 2,5 M en hexanos). Después de agitar durante 2 minutos a -78 °C, se añadió dimetilformamida (0,82 ml, 10,6 mmol) en una sola porción y la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente antes de verse en 30 ml de ácido clorhídrico 1 N. Los extractos orgánicos se extrajeron con 1:1 de éter/hexanos (3 x 30 ml), se lavaron con agua (2 x 30 ml y salmuera (30 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El residuo en bruto se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con una elución en gradiente (5-20 % de acetato de etilo en hexanos) para dar 5-(metoximetil)tiofeno-2-carbaldehído (103 mg, 31 %) en forma de un aceite. Usado sin caracterización adicional.

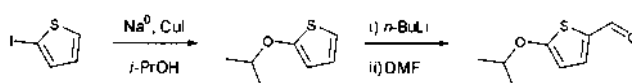
Ejemplo 68.2. APY106.



El compuesto se sintetizó como en el Ejemplo 9.6, usando 5-(metoximetil)tiofeno-2-carbaldehído (Ejemplo 69.1; 16 mg, 0,102 mmol) en lugar de 4-hexil-2-formilfurano para dar APY106 (8,6 mg) en forma de un sólido de color blanco que contenía una mezcla de isómeros *E* y *Z*: EMBR (EN⁺) *m/z* [M+H]⁺: encontrado 462 (Masa exacta = 461,15).

Ejemplo 69. APY107 preparado por el Método C.

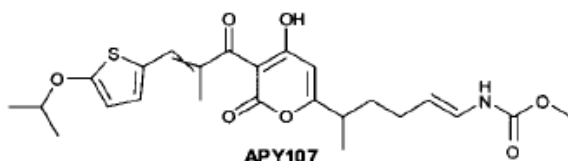
Ejemplo 69.1. 5-isopropoxitiofeno-2-carbaldehído.



A una mezcla de 10 ml de isopropanol anhidro y 5 ml de tetrahidrofurano anhidro en una atmósfera de argón a temperatura ambiente se añadió metal de sodio (350 mg, 15,22 mmol). La mezcla resultante se agitó vigorosamente a 35 °C hasta que se consumió todo el metal de sodio (aprox. 20 minutos). Se añadieron yoduro de cobre (I) (386 mg, 2,03 mmol) y 2-yodotiofeno (2,13 g, 10,14 mmol) y la suspensión resultante calentó a 90 °C y se agitó vigorosamente durante 16 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadieron 20 ml de una solución acuosa 0,5 M de cianuro potásico y la mezcla resultante se agitó durante 30 minutos. Los extractos orgánicos se extrajeron con hexanos (2 x 75 ml), se lavaron con agua (3 x 50 ml) y salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (100 % de hexanos) para dar 2-isopropoxitiofeno (250 mg, 16 %). Usado sin caracterización adicional.

A una solución de 2-isopropoxitiofeno (250 mg, 1,76 mmol) en 9 ml de 9:1 de tetrahidrofurano/hexametilfosforamida en una atmósfera de argón a -78 °C se añadió gota a gota *n*-butillitio (0,77 ml, 2,5 M en hexanos). Después de agitar a -78 °C durante 20 minutos, se añadió dimetilformamida (0,68 ml, 8,80 mmol) en una sola porción y la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente mientras se agitaba, antes de verse en 30 ml de ácido clorhídrico 1 N. Los extractos orgánicos se extrajeron con 1:1 de éter/hexanos (2 x 35 ml), se lavaron con ácido clorhídrico 1 N (2 x 20 ml), agua (20 ml) y salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El residuo en bruto se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (7 % de acetato de etilo en hexanos) para dar 5-isopropoxi-2-tiofenocarbaldehído (108 mg, 36 %). Usado sin caracterización adicional.

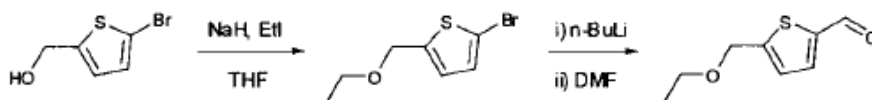
Ejemplo 69.2. APY107.



El compuesto se sintetizó como en el Ejemplo 9.6, usando 5-isopropoxi-2-tiofenocarbaldehído (Ejemplo 70.1; 24 mg, 0,14 mmol) en lugar de 4-hexil-2-formilfurano para dar APY107 (5,8 mg) en forma de un sólido oleoso que contenía una mezcla de isómeros *E* y *Z*: EMBR (EN⁺) *m/z* [M+H]⁺: encontrado 476 (Masa exacta = 475,17).

Ejemplo 70. APY108 preparado por el Método C.

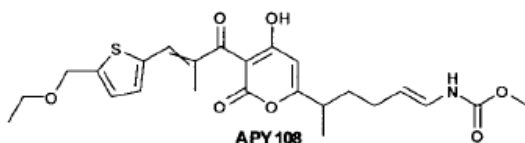
Ejemplo 70.1. 5-(etoximetil)tiofeno-2-carbaldehído.



Se sintetizó 2-bromo-5-(etoximetil)tiofeno como en el Ejemplo 69.1, usando yoduro de etilo (0,38 ml, 4,76 mmol) en lugar de yoduro de metilo para dar 2-bromo-5-(etoximetil)tiofeno (430 mg, 82 %) en forma de un aceite. Usado sin caracterización adicional.

- 5 Se sintetizó 2-bromo-5-(etoximetil)tiofeno-2-carbaldehído como en el Ejemplo 69.1 para dar 5-(etoximetil)tiofeno-2-carbaldehído (101 mg, 32 %) en forma de un aceite.

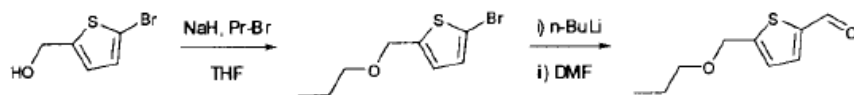
Ejemplo 70.2. APY108.



El compuesto se sintetizó como en el Ejemplo 9.6, usando 5-(etoximetil)tiofeno-2-carbaldehído (Ejemplo 71.1; 13,4 mg, 0,08 mmol) en lugar de 4-hexil-2-formilfurano para dar APY108 (12,4 mg) en forma de un sólido oleoso que contenía una mezcla de isómeros *E* y *Z*: EMBR (EN⁺) *m/z* [M+H]⁺: encontrado 476 (Masa exacta = 475,17).

Ejemplo 71. APY109 preparado por el Método C.

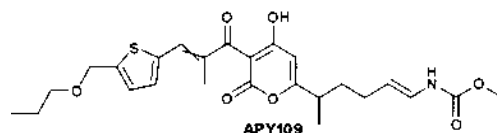
Ejemplo 71.1. 5-(propoximetil)tiofeno-2-carbaldehído.



Se sintetizó 2-bromo-5-(propoximetil)tiofeno como en el Ejemplo 69.1, usando bromuro de propilo (0,43 ml, 4,76 mmol) en lugar de yoduro de metilo para dar 2-bromo-5-(propoximetil)tiofeno (157 mg, 28 %) en forma de un aceite. Usado sin caracterización adicional.

Se sintetizó 2-bromo-5-(propoximetil)tiofeno-2-carbaldehído como en el Ejemplo 69.1 para dar 5-(propoximetil)tiofeno-2-carbaldehído (13 mg, 11 %) en forma de un aceite.

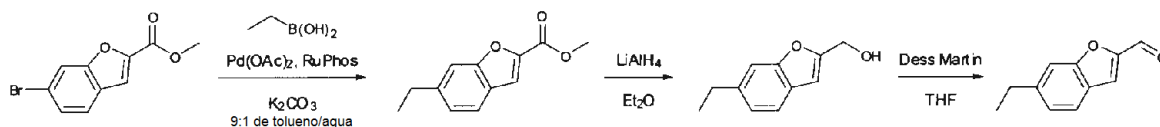
Ejemplo 71.2. APY109.



El compuesto se sintetizó como en el Ejemplo 9.6, usando 5-(propoximetil)tiofeno-2-carbaldehído (Ejemplo 72.1; 13 mg, 0,071 mmol) en lugar de 4-hexil-2-formilfurano para dar APY109 (11,1 mg) en forma de un sólido oleoso que contenía una mezcla de isómeros *E* y *Z*: EMBR (EN⁺) *m/z* [M+H]⁺: encontrado 490 (Masa exacta = 489,18).

Ejemplo 72. APY110 preparado por el Método C.

Ejemplo 72.1. 6-etilbenzofuran-2-carbaldehído.

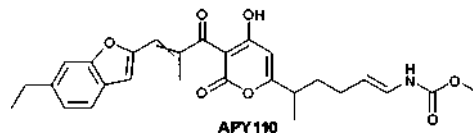


Se sintetizó 6-etilbenzofuran-2-carboxilato de metilo (71 mg, 96 %) como en el Ejemplo 52.1, usando ácido etilborónico (64 mg, 0,86 mmol) en lugar de butiltrifluoroborato potásico. Usado sin caracterización adicional.

Se sintetizó (6-etilbenzofuran-2-il)metanol (61 mg, 91 %) como en el Ejemplo 52.1, usando 6-etilbenzofuran-2-carboxilato de metilo (71 mg, 0,35 mmol) en lugar de 6-butilbenzofuran-2-carboxilato de metilo. Usado sin caracterización adicional.

Se sintetizó 6-etilbenzofuran-2-carbaldehído (51 mg, 86 %) como en el Ejemplo 52.1, usando (6-etilbenzofuran-2-il)metanol (61 mg, 0,34 mmol) en lugar de (6-butilbenzofuran-2-il)metanol. Usado sin caracterización adicional.

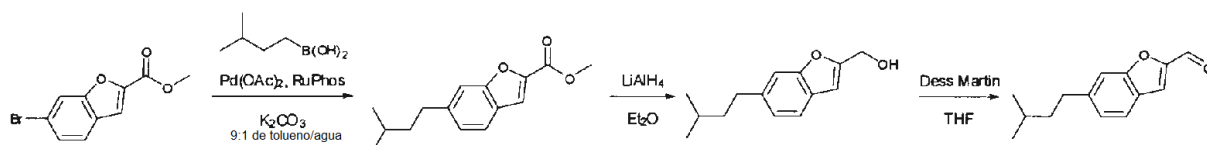
Ejemplo 72.2. APY110.



El compuesto se sintetizó como en el Ejemplo 9.6, usando 6-etilbenzofuran-2-carbaldehído (Ejemplo 73.1; 13 mg, 0,08 mmol) en lugar de 4-hexil-2-formilfurano para dar APY110 (9,0 mg) en forma de un sólido oleoso que contenía una mezcla de isómeros *E* y *Z*: EMBR (EN⁺) *m/z* [M+H]⁺: encontrado 480 (Masa exacta = 479,19).

Ejemplo 73. APY111 preparado por el Método C.

Ejemplo 73.1. 6-isopentilbenzofuran-2-carbaldehído.

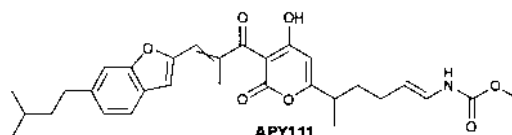


Se sintetizó 6-isopentilbenzofuran-2-carboxilato de metilo (68 mg, 82 %) como en el Ejemplo 52.1, usando ácido isopentilborónico (100 mg, 0,86 mmol) en lugar de butiltrifluoroborato potásico. Usado sin caracterización adicional.

Se sintetizó (6-isopentilbenzofuran-2-il)metanol (63 mg, 98 %) como en el Ejemplo 52.1, usando 6-isopentilbenzofuran-2-carboxilato de metilo (68 mg, 0,28 mmol) en lugar de 6-butilbenzofuran-2-carboxilato de metilo. Usado sin caracterización adicional.

Se sintetizó 6-isopentilbenzofuran-2-carbaldehído (51 mg, 81 %) como en el Ejemplo 52.1, usando (6-isopentilbenzofuran-2-il)metanol (63 mg, 0,31 mmol) en lugar de (6-butilbenzofuran-2-il)metanol. Usado sin caracterización adicional.

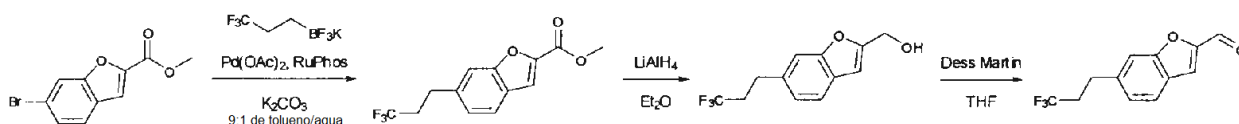
Ejemplo 73.2. APY111.



El compuesto se sintetizó como en el Ejemplo 9.6, usando 6-isopentilbenzofuran-2-carbaldehído (Ejemplo 74.1; 17 mg, 0,08 mmol) en lugar de 4-hexil-2-formilfurano para dar APY111 (8,0 mg) en forma de un sólido oleoso que contenía una mezcla de isómeros *E* y *Z*: EMBR (EN⁺) *m/z* [M+H]⁺: encontrado 522 (Masa exacta = 521,24).

Ejemplo 74. APY112 preparado por el Método C.

Ejemplo 74.1. 6-(3,3,3-trifluoropropil)benzofuran-2-carbaldehído.



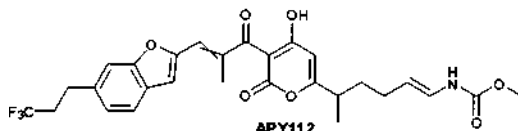
Se sintetizó 6-(3,3,3-trifluoropropil)benzofuran-2-carboxilato de metilo (112 mg, 79 %) como en el Ejemplo 52.1, usando (3,3,3-trifluoropropil)trifluoroborato potásico (175 mg, 0,86 mmol) en lugar de butiltrifluoroborato potásico. Usado sin caracterización adicional.

Se sintetizó (6-(3,3,3-trifluoropropil)benzofuran-2-il)metanol (69 mg, 91 %) como en el Ejemplo 52.1, usando 6-(3,3,3-trifluoropropil)benzofuran-2-carboxilato de metilo (77 mg, 0,32 mmol) en lugar de 6-butilbenzofuran-2-carboxilato de

metilo. Usado sin caracterización adicional.

se sintetizó 6-(3,3,3-trifluoropropil)benzofuran-2-carbaldehído (56 mg, 74 %) como en el Ejemplo 52.1, usando (6-(3,3,3-trifluoropropil)benzofuran-2-il)metanol (77 mg, 0,32 mmol) en lugar de (6-butilbenzofuran-2-il)metanol. Usado sin caracterización adicional.

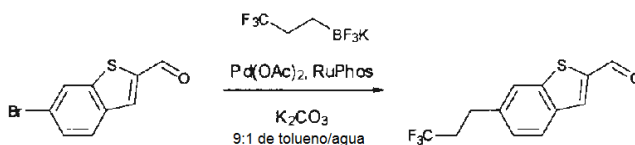
Ejemplo 74.2. APY112.



El compuesto se sintetizó como en el Ejemplo 9.6, usando 6-(3,3,3-trifluoropropil)benzofuran-2-carbaldehído (Ejemplo 75.1; 17 mg, 0,08 mmol) en lugar de 4-hexil-2-formilfurano para dar APY112 (4,0 mg) en forma de un sólido oleoso que contenía una mezcla de isómeros *E* y *Z*: EMBR (EN⁺) *m/z* [M+H]⁺: encontrado 548 (Masa exacta = 547,18).

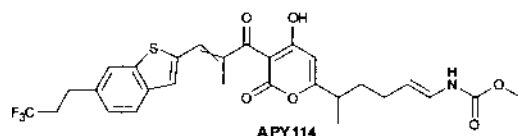
Ejemplo 75. APY114 preparado por el Método C.

Ejemplo 75.1. 6-(3,3,3-trifluoropropil)benzotiofeno-2-carbaldehído.



El compuesto se sintetizó como en el Ejemplo 3.1 usando 6-bromobenzotiofeno-2-carbaldehído (50 mg, 0,21 mmol) en lugar de 5-bromo-2-formilfurano y (3,3,3-trifluoro)propiltrifluoroborato potásico (63 mg, 0,31 mmol) en lugar de ácido hexilborónico para dar 6-(3,3,3-trifluoropropil)benzotiofeno-2-carbaldehído (43 mg, 80 %). Usado sin caracterización adicional.

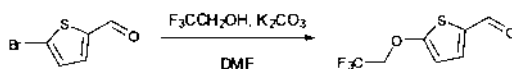
Ejemplo 75.2. APY114.



El compuesto se sintetizó como en el Ejemplo 9.6, usando 6-(3,3,3-trifluoropropil)benzotiofeno-2-carbaldehído (Ejemplo 77.1; 19 mg, 0,08 mmol) en lugar de 4-hexil-2-formilfurano para dar APY114 (5,0 mg) en forma de un sólido oleoso que contenía una mezcla de isómeros *E* y *Z*: EMBR (EN⁺) *m/z* [M+H]⁺: encontrado 564 (Masa exacta = 563,16).

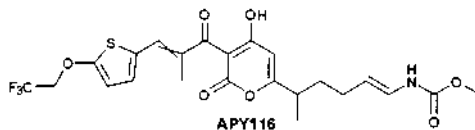
Ejemplo 76. APY116 preparado por el Método C.

Ejemplo 76.1. 5-(2,2,2-trifluoroetoxi)tiofeno-2-carbaldehído.



A una solución de 5-bromotiofeno-2-carbaldehído (909 mg, 4,76 mmol) y trifluoroetanol (0,69 ml, 9,52 mmol) en 10 ml de dimetilformamida se añadió carbonato potásico (1,38 g, 10,00 mmol). La suspensión resultante se agitó a 100 °C durante 20 h antes de enfriarse a temperatura ambiente y de verterse en 50 ml de agua. Los extractos orgánicos se extrajeron con éter (3 x 50 ml), se lavaron con agua y salmuera (cada uno 50 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El residuo en bruto se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con una elución en gradiente (10-20 % de acetato de etilo en hexanos) para dar 5-(2,2,2-trifluoroetoxi)tiofeno-2-carbaldehído (664 mg, 66 %) en forma de un sólido de color blanquecino. Usado sin caracterización adicional.

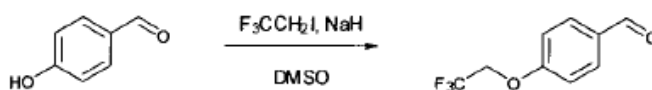
Ejemplo 76.2. APY116.



5 El compuesto se sintetizó como en el Ejemplo 9.6, usando 5-(2,2,2-trifluoroetoxi)tiofeno-2-carbaldehído (Ejemplo 78.1; 49 mg, 0,23 mmol) en lugar de 4-hexil-2-formilfurano e isopropanol en lugar de metanol para dar APY116 (5,8 mg) en forma de un sólido oleoso que contenía una mezcla de isómeros *E* y *Z*: EMBR (EN⁺) *m/z* [M+H]⁺: encontrado 516 (Masa exacta = 515,12).

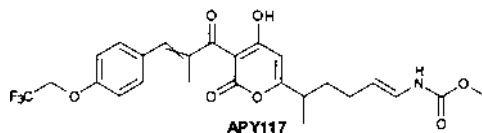
10 Ejemplo 77. APY117 preparado por el Método C.

Ejemplo 77.1. 4-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzaldehído.



15 A hidruro sódico (al 60 % en aceite, 240 mg, 6,0 mmol) 0 °C se añadieron 2 ml de dimetilsulfóxido anhidro. La suspensión resultante se agitó durante 15 minutos a 0 °C. Se añadió gota a gota 4-hidroxibenzaldehído (610 mg, 5,0 mmol) en forma de una solución en 2 ml de dimetilsulfóxido y la mezcla resultante se agitó durante 30 minutos a 0 °C. Se añadió yoduro de trifluoroetilo (1,5 ml, 15,24 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 55 °C durante 24 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en agua. Los extractos orgánicos se extrajeron con éter (3 x 50 ml), se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El residuo en bruto se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (20 % de acetato de etilo en hexanos) para dar 4-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzaldehído (250 mg, 24 %) en forma de un aceite. Usado sin caracterización adicional.

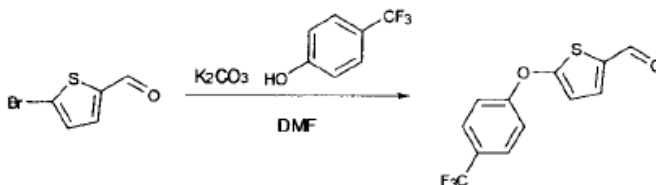
25 Ejemplo 77.2. APY117.



30 El compuesto se sintetizó como en el Ejemplo 9.6, usando 4-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzaldehído (Ejemplo 79.1; 15 mg, 0,075 mmol) en lugar de 4-hexil-2-formilfurano para dar APY117 (7,0 mg) en forma de un sólido oleoso que contenía una mezcla de isómeros *E* y *Z*: EMBR (EN⁺) *m/z* [M+H]⁺: encontrado 510 (Masa exacta = 509,17).

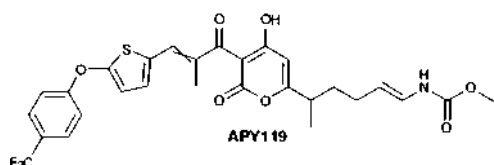
Ejemplo 78. APY119 preparado por el Método C.

35 Ejemplo 78.1. 5-(4-(trifluorometil)fenoxi)tiofeno-2-carbaldehído.



40 A una solución de 5-bromotiofeno-2-carbaldehído (0,12 ml, 1,0 mmol) y 4-trifluorometilfenol (195 mg, 1,20 mmol) en 3 ml de dimetilformamida se añadió carbonato potásico (276 mg, 2,00 mmol). La suspensión resultante se agitó a 100 °C durante 68 h antes de enfriarse a temperatura ambiente y se vertió en 20 ml de ácido clorhídrico 0,2 N. Los extractos orgánicos se extrajeron con éter (3 x 25 ml), se lavaron con NaOH 2 N (2 x 30 ml), ácido clorhídrico 0,2 N y salmuera (cada uno 30 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El residuo en bruto se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con una elusión en gradiente (5-10 % de acetato de etilo en hexanos + 2 % de trietilamina) para dar 5-(4-(trifluorometil)fenoxi)tiofeno-2-carbaldehído (79 mg, 29 %) en forma de un sólido de color blanquecino. Usado sin caracterización adicional.

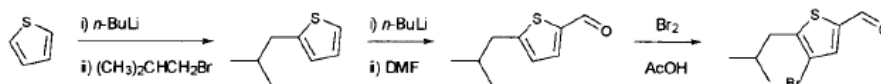
Ejemplo 78.2. APY119.



El compuesto se sintetizó como en el Ejemplo 9.6, usando 5-(2,2,2-trifluoroetoxi)tiofeno-2-carbaldehído (Ejemplo 80.1; 30 mg, 0,11 mmol) en lugar de 4-hexil-2-formilfurano e isopropanol en lugar de metanol para dar APY119 (10,1 mg) en forma de un sólido oleoso que contenía una mezcla de isómeros *E* y *Z*: EMBR (EN⁺) *m/z* [M+H]⁺: encontrado 578 (Masa exacta = 577,14).

Ejemplo 79. APY120 preparado por el Método C.

Ejemplo 79.1. 4-bromo-5-isobutiltiofeno-2-carbaldehído.

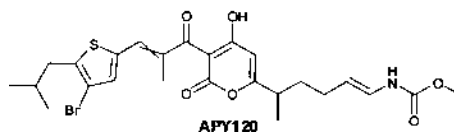


A una solución de tiofeno (1,12 ml, 14,26 mmol) en 35 ml de 9:1 de tetrahidrofurano/hexametilfosforamida en una atmósfera de argón a -78 °C se añadió *n*-butilitio (6,28 ml, 2,5 M en hexanos) y la solución resultante se agitó a -78 °C durante 20 minutos. Se añadió gota a gota bromuro de isobutilo (1,63 ml, 15,00 mmol) y la solución resultante se agitó mientras se calentaba a temperatura ambiente durante 2 h antes de verterse en 100 ml de ácido clorhídrico 1 N. Los extractos orgánicos se extrajeron con hexanos (3 x 100 ml), se lavaron con ácido clorhídrico 0,1 N (3 x 50 ml), agua y salmuera (cada uno 50 ml), se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron para dar 2-isobutiltiofeno en bruto. Usado sin purificación adicional o caracterización.

Se sintetizó 5-isobutiltiofeno-2-carbaldehído (192 mg, 16 % en dos etapas) como en el Ejemplo 70.1, usando 2-isobutiltiofeno en lugar de 2-isopropoxitiofeno.

A una solución de 5-isobutiltiofeno-2-carbaldehído (192 mg, 1,14 mmol) en 3 ml de ácido acético a temperatura ambiente se añadió bromo (0,07 ml, 1,36 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente en la oscuridad durante 48 h antes de verterse en 35 ml de bicarbonato sódico saturado. Los extractos orgánicos se extrajeron con éter (2 x 30 ml), se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El residuo en bruto se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (5 % de acetato de etilo en hexanos) para dar 4-bromo-5-isobutiltiofeno-2-carbaldehído (147 mg, 52 %). Usado sin purificación adicional o caracterización.

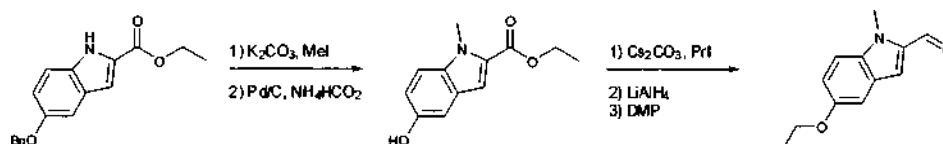
Ejemplo 79.2. APY120.



El compuesto se sintetizó como en el Ejemplo 9.6, usando 4-bromo-5-isobutiltiofeno-2-carbaldehído (Ejemplo 81.1; 16,7 mg, 0,068 mmol) en lugar de 4-hexil-2-formilfurano e isopropanol en lugar de metanol para dar APY120 (6,7 mg) en forma de un sólido oleoso que contenía una mezcla de isómeros *E* y *Z*: EMBR (EN⁺) *m/z* [M+H]⁺: encontrado 552 (Masa exacta = 551,10).

Ejemplo 80. APY121 preparado por el Método C.

Ejemplo 80.1. 1-metil-5-propoxi-1*H*-indolo-2-carbaldehído.



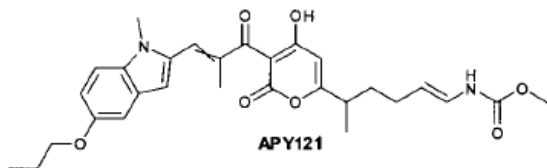
A una solución de 5-(benciloxi)-1-*H*-indolo-2-carboxilato de etilo (5,00 g, 16,93 mmol) y yoduro de metilo (1,14 ml, 18,28) en 17 ml de dimetilformamida se añadió carbonato potásico (2,57 g, 18,62 mmol). La suspensión resultante se agitó durante 2 h a 150 °C en un recipiente de reacción cerrado herméticamente. Los sólidos se filtraron y el licor se concentró para dar 5-(benciloxi)-1-metil-1*H*-indolo-2-carboxilato de etilo en bruto. Usado sin purificación adicional o caracterización.

Una mezcla de 5-(benciloxi)-1-metil-1*H*-indolo-2-carboxilato de etilo en bruto (1,07 g, 3,46 mmol), paladio al 10 % sobre carbono (500 mg, 0,47 mmol) y formiato amónico (1,09 g, 17,29 mmol) en 50 ml de etanol se roció con argón tres veces y se calentó a reflujo durante 1 h. La mezcla se enfrió, se diluyó con 100 ml de etanol y se filtró a través de Celite, se lavó con etanol y se concentró para dar 5-hidroxi-1-metil-1*H*-indolo-2-carboxilato de etilo (1,82 g, 49 % en dos etapas).

Una mezcla de 5-hidroxi-1-metil-1*H*-indolo-2-carboxilato de etilo (103 mg, 0,47 mmol), yoduro de propilo (141 mg, 0,56 mmol) y carbonato de cesio (230 mg, 0,70 mmol) en 1 ml de dimetilformamida se agitó vigorosamente a 100 °C en un recipiente cerrado herméticamente durante 16 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, los sólidos se filtraron y el licor se concentró. El residuo en bruto se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con una elusión en gradiente (20-40 % de acetato de etilo en hexanos) para dar 1-metil-5-propoxi-1*H*-indolo-2-carboxilato de etilo (96 mg, 55 %). Usado sin caracterización adicional.

Se sintetizó 1-metil-5-propoxi-1*H*-indolo-2-carbaldehído (60 mg, 75 % en dos etapas) mediante la misma secuencia de reducción/oxidación que en el Ejemplo 52.1, usando 1-metil-5-propoxi-1*H*-indolo-2-carboxilato de etilo (96 mg, 0,37 mmol) en lugar de 6-butilbenzofuran-2-carboxilato de metilo y (1-metil-5-propoxi-1*H*-indol-2-il)metanol (60 mg, 0,27 mmol) en lugar de (6-butilbenzofuran-2-il)metanol.

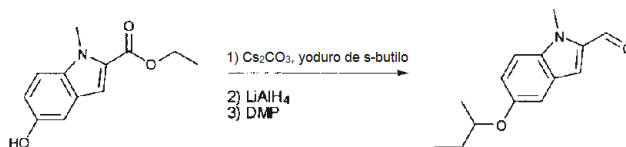
Ejemplo 80.2. APY121.



El compuesto se sintetizó como en el Ejemplo 9.6, usando 1-metil-5-propoxi-1*H*-indolo-2-carbaldehído (Ejemplo 82.1; 13 mg, 0,06 mmol) en lugar de 4-hexil-2-formilfurano para dar APY121 (1,5 mg) en forma de un sólido de color blanquecino que contenía una mezcla de isómeros *E* y *Z*: EMBR (EN⁺) *m/z* [M+H]⁺: encontrado 523 (Masa exacta = 522,24).

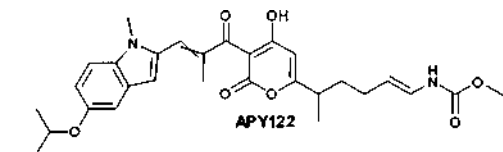
Ejemplo 81. APY122 preparado por el Método C.

Ejemplo 81.1. 5-(sec-butoxi)-1-metil-1*H*-indolo-2-carbaldehído.



El compuesto se sintetizó mediante la misma secuencia de alquilación, reducción y oxidación que en el Ejemplo 82.1 para dar 5-(sec-butoxi)-1-metil-1*H*-indolo-2-carbaldehído (49 mg, 40 % en tres etapas). Usado sin caracterización adicional.

Ejemplo 81.2. APY122.

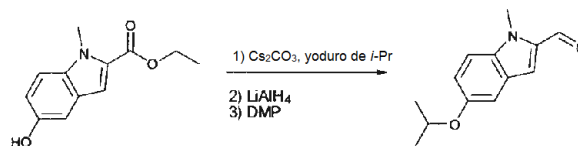


El compuesto se sintetizó como en el Ejemplo 9.6, usando 1-metil-5-(sec-butoxi)-1*H*-indolo-2-carbaldehído (Ejemplo 83.1; 13 mg, 0,06 mmol) en lugar de 4-hexil-2-formilfurano para dar APY122 (1,2 mg) en forma de un sólido de color blanquecino que contenía una mezcla de isómeros *E* y *Z*: EMBR (EN⁺) *m/z* [M+H]⁺: encontrado 537 (Masa exacta =

536,25).

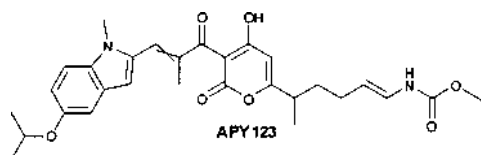
Ejemplo 82. APY123 preparado por el Método C.

5 Ejemplo 82.1. 5-isopropoxi-1-metil-1*H*-indolo-2-carbaldehído.



10 El compuesto se sintetizó mediante la misma secuencia de alquilación, reducción y oxidación que en el Ejemplo 82.1 para dar 5-(isopropoxi)-1-metil-1*H*-indolo-2-carbaldehído (49 mg, 60 % en tres etapas). Usado sin caracterización adicional.

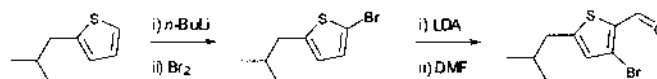
Ejemplo 82.2. APY123.



15 El compuesto se sintetizó como en el Ejemplo 9.6, usando 1-metil-5-(isopropoxi)-1*H*-indolo-2-carbaldehído (Ejemplo 84.1; 13 mg, 0,06 mmol) en lugar de 4-hexil-2-formilfurano para dar APY123 (2,4 mg) en forma de un sólido de color blanquecino que contenía una mezcla de isómeros *E* y *Z*: EMBR (EN⁺) *m/z* [M+H]⁺: encontrado 523 (Masa exacta = 522,24).

Ejemplo 83. APY124 preparado por el Método C.

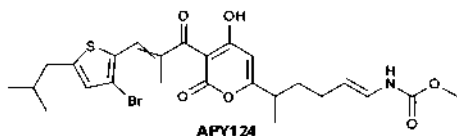
25 Ejemplo 83.1. 3-bromo-5-isobutiltiofeno -2-carbaldehído.



30 A una solución de 2-isobutiltiofeno (743 mg, 5,30 mmol) en 9:1 de tetrahidrofurano/hexametilfosforamida en una atmósfera de argón a -78 °C se añadió gota a gota *n*-butilitio (2,3 ml, 2,5 M en hexanos). La solución resultante se agitó durante 20 minutos a -78 °C. Se añadió gota a gota bromo (0,35 ml, 6,89 mmol) en forma de una solución en 1 ml de diclorometano anhidro. La mezcla resultante se agitó a -78 °C durante 30 minutos antes de verterse, mientras se enfriaba, en 50 ml de una solución al 5 % de bisulfito sódico. Se añadió ácido clorhídrico 1 N (50 ml) y los materiales orgánicos se extrajeron con éter (3 x 75 ml), se lavaron con ácido clorhídrico 0,1 N, agua y salmuera (cada uno 50 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El residuo en bruto se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con una elución en gradiente (0-10 % de acetato de etilo en hexanos) para dar 2-bromo-5-isobutiltiofeno como el componente principal de una mezcla de dos compuestos. Usado sin purificación adicional o caracterización.

40 A una solución de diisopropilamina (0,81 ml, 5,74 mmol) en 10 ml de tetrahidrofurano anhidro en una atmósfera de argón a -30 °C se añadió gota a gota *n*-butilitio (1,4 ml, 2,5 M en hexanos). La solución resultante se agitó durante 20 minutos mientras se calentaba a -10 °C. La solución se enfrió a -78 °C y se añadió gota a gota 2-bromo-5-isobutiltiofeno semipuro (aprox. 700 mg, 3,19 mmol) en forma de una solución en 5 ml de tetrahidrofurano anhidro. La mezcla resultante se agitó durante 1 h mientras se calentaba a -40 °C. La mezcla se enfrió a -78 °C y se añadió dimetilformamida (1,2 ml, 16,00 mmol) en una sola porción. La mezcla de reacción se retiró del baño de refrigeración y se agitó mientras se calentaba a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en 100 ml de ácido clorhídrico 1 N y se agitó vigorosamente durante 5 minutos. Los extractos orgánicos se extrajeron con éter (3 x 75 ml), se lavaron con ácido clorhídrico 0,1 N y salmuera (cada uno 75 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El residuo en bruto se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con una elución en gradiente (2-10 % de acetato de etilo en hexanos) para dar 3-bromo-5-isobutiltiofeno-2-carbaldehído (289 mg) como el componente principal de una mezcla de tres compuestos. Usado sin purificación adicional o caracterización.

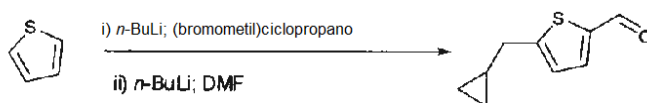
Ejemplo 83.2. APY124.



El compuesto se sintetizó como en el Ejemplo 9.6, usando 3-bromo-5-isobutiltiofeno-2-carbaldehído (Ejemplo 85.1; aprox. 23 mg, 0,093 mmol) en lugar de 4-hexil-2-formilfurano para dar APY124 (8,2 mg) en forma de un sólido oleoso que contenía una mezcla de isómeros *E* y *Z*: EMBR (EN⁺) *m/z* [M+H]⁺: encontrado 552 (Masa exacta = 551,10).

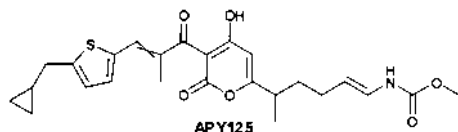
Ejemplo 84. APY125 preparado por el Método C.

Ejemplo 84.1. 5-(ciclopropilmetil)tiofeno-2-carbaldehído.



El compuesto se sintetizó como en el Ejemplo 32.1, usando (bromometil)ciclopropano (0,25 ml, 2,53 mmol) en lugar de 1-cloro-3,3-dimetilbutano para dar 5-(ciclopropilmetil)tiofeno-2-carbaldehído (268 mg, 67 %). Usado sin caracterización adicional.

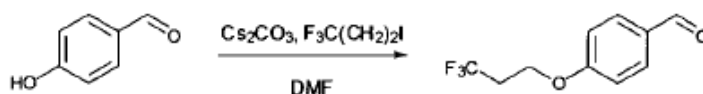
Ejemplo 84.2. APY125.



El compuesto se sintetizó como en el Ejemplo 9.6, usando 5-(ciclopropilmetil)tiofeno-2-carbaldehído (Ejemplo 86.1; 11,6 mg, 0,07 mmol) en lugar de 4-hexil-2-formilfurano e isopropanol en lugar de metanol para dar APY125 (3,8 mg) en forma de un sólido oleoso que contenía una mezcla de isómeros *E* y *Z*: EMBR (EN⁺) *m/z* [M+H]⁺: encontrado 472 (Masa exacta = 471,17).

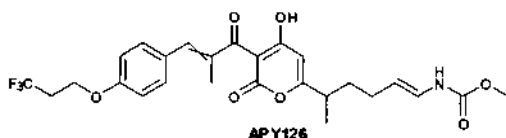
Ejemplo 85, APY126 preparado por el Método C.

Ejemplo 85.1. 4-(3,3,3-trifluoropropoxi)benzaldehído.



A una solución de 4-hidroxibenzaldehído (740 mg, 6,0 mmol) y (3,3,3-trifluoro)-1-yodopropano (2,67 g, 12,0 mmol) en 10 ml de dimetilformamida se añadió carbonato de cesio (4,0 g, 12,3 mmol) y la suspensión resultante se agitó vigorosamente a 85 °C durante 24 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en 100 ml de agua. Los extractos orgánicos se extrajeron con éter (3 x 75 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (30 % de acetato de etilo en hexanos) para dar 4-(3,3,3-trifluoropropoxi)benzaldehído (24 mg, 2 %). Usado sin caracterización adicional.

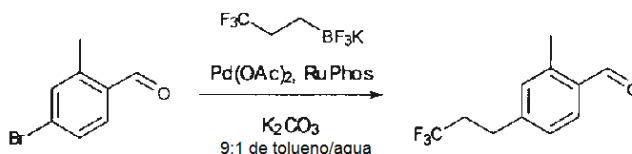
Ejemplo 85.2. APY126.



El compuesto se sintetizó como en el Ejemplo 9.6, usando 4-(3,3,3-trifluoropropoxi)benzaldehído (Ejemplo 87.1; 21,8 mg, 0,1 mmol) en lugar de 4-hexil-2-formilfurano e isopropanol en lugar de metanol para dar APY126 (4,5 mg) en forma de un sólido que contenía una mezcla de isómeros *E* y *Z*: EMBR (EN⁺) *m/z* [M+H]⁺: encontrado 524 (Masa exacta 523,18).

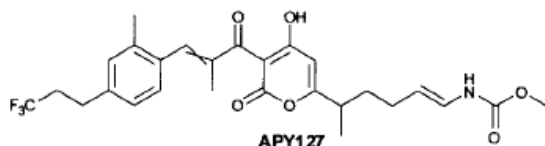
Ejemplo 86. APY127 preparado por el Método C.

Ejemplo 86.1. 2-metil-4-(3,3,3-trifluoropropil)benzaldehído.



El compuesto se sintetizó como en el Ejemplo 3.1 usando 4-bromo-2-metilbenzaldehído (60 mg, 0,3 mmol) en lugar de 5-bromo-2-formilfurano y (3,3,3-trifluoro)propil trifluoroborato potásico (92 mg, 0,45 mmol) en lugar de ácido hexilborónico para dar 2-metil-4-(3,3,3-trifluoropropil)benzaldehído (50 mg, 77 %). Usado sin caracterización adicional.

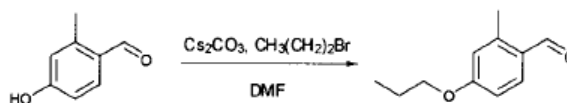
Ejemplo 86.2. APY127.



El compuesto se sintetizó como en el Ejemplo 9.6, usando 2-metil-4-(3,3,3-trifluoropropil)benzaldehído (Ejemplo 88.1; 12 mg, 0,05 mmol) en lugar de 4-hexil-2-formilfurano e isopropanol en lugar de metanol para dar APY127 (3,5 mg) en forma de un sólido que contenía una mezcla de isómeros *E* y *Z*: EMBR (EN⁺) *m/z* [M+H]⁺: encontrado 522 (Masa exacta 521,20).

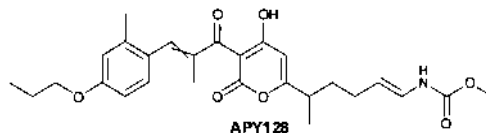
Ejemplo 87. APY128 preparado por el Método C.

Ejemplo 87.1. 2-metil-4-propoxibenzaldehído.



El compuesto se sintetizó como en el Ejemplo 87.1, usando 4-hidroxi-2-metilbenzaldehído (54,4 mg, 0,40 mmol) en lugar de 4-hidroxibenzaldehído y 1-bromopropano (98 mg, 0,80 mmol) en lugar de 1-yodo-(3,3,3-trifluoro)propano para dar 2-metil-4-propoxibenzaldehído (50 mg, 71 %). Usado sin caracterización adicional.

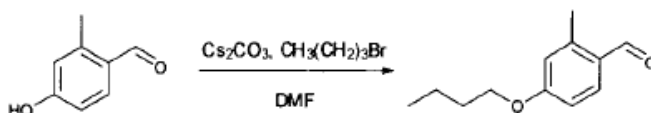
Ejemplo 87.2. APY128.



El compuesto se sintetizó como en el Ejemplo 9.6, usando 2-metil-4-propoxibenzaldehído (Ejemplo 89.1; 9 mg, 0,05 mmol) en lugar de 4-hexil-2-formilfurano e isopropanol en lugar de metanol para dar APY128 (3,6 mg) en forma de un sólido que contenía una mezcla de isómeros *E* y *Z*: EMBR (EN⁺) *m/z* [M+H]⁺: encontrado 484 (Masa exacta = 483,23).

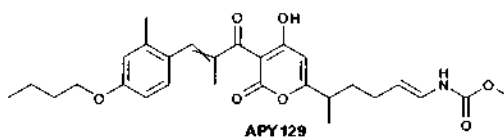
Ejemplo 88. APY129 preparado por el Método C.

Ejemplo 88.1. 2-metil-4-butoxibenzaldehído.



El compuesto se sintetizó como en el Ejemplo 87.1, usando 4-hidroxi-2-metilbenzaldehído (54,4 mg, 0,40 mmol) en lugar de 4-hidroxibenzaldehído y 1-bromobutano (77 μ l, 0,80 mmol) en lugar de 1-yodo-(3,3,3-trifluoro)propano para dar 2-metil-4-butoxibenzaldehído (52 mg, 68 %). Usado sin caracterización adicional.

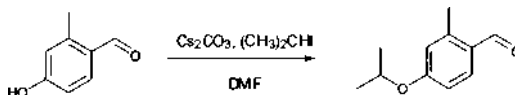
Ejemplo 88.2. APY129.



El compuesto se sintetizó como en el Ejemplo 9.6, usando 2-metil-4-butoxibenzaldehído (Ejemplo 90.1; 15 mg, 0,075 mmol) en lugar de 4-hexil-2-formilfurano e isopropanol en lugar de metanol para dar APY129 (3,0 mg) en forma de un sólido que contenía una mezcla de isómeros *E* y *Z*: EMBR (EN^+) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$: encontrado 499 (Masa exacta = 497,24).

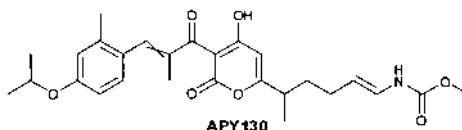
Ejemplo 89. APY130 preparado por el Método C.

Ejemplo 89.1. 2-metil-4-isopropoxibenzaldehído.



El compuesto se sintetizó como en el Ejemplo 87.1, usando 4-hidroxi-2-metilbenzaldehído (54,4 mg, 0,40 mmol) en lugar de 4-hidroxibenzaldehído y 2-yodopropano (100 μ l, 0,80 mmol) en lugar de 1-yodo-(3,3,3-trifluoro)propano para dar 2-metil-4-isopropoxibenzaldehído (54 mg, 76 %). Usado sin caracterización adicional.

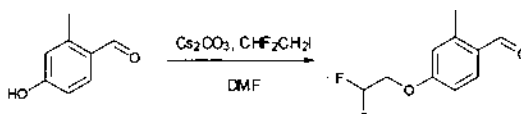
Ejemplo 89.2. APY130.



El compuesto se sintetizó como en el Ejemplo 9.6, usando 2-metil-4-isopropoxibenzaldehído (Ejemplo 91.1; 15 mg, 0,075 mmol) en lugar de 4-hexil-2-formilfurano e isopropanol en lugar de metanol para dar APY130 (3,2 mg) en forma de un sólido que contenía una mezcla de isómeros *E* y *Z*: EMBR (EN^+) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$: encontrado 484 (Masa exacta 483,23).

Ejemplo 90. APY131 preparado por el Método C.

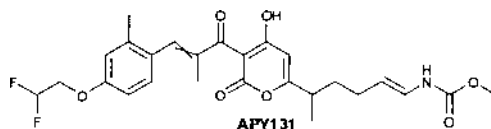
Ejemplo 90.1. 4-(2,2-difluoroetoxi)-2-metilbenzaldehído.



El compuesto se sintetizó como en el Ejemplo 87.1, usando 4-hidroxi-2-metilbenzaldehído (54,4 mg, 0,40 mmol) en lugar de 4-hidroxibenzaldehído y 2,2-difluoro-1-yodoetano (153 mg, 0,80 mmol) en lugar de 1-yodo-(3,3,3-trifluoro)propano para dar 4-(2,2-difluoroetoxi)-2-metilbenzaldehído (54 mg, 68 %). Usado sin caracterización

adicional.

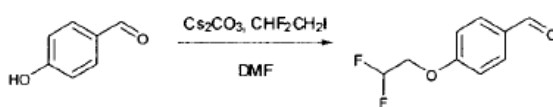
Ejemplo 90.2. APY131.



El compuesto se sintetizó como en el Ejemplo 9.6, usando 4-(2,2-difluoroetoxi)-2-metilbenzaldehído (Ejemplo 92.1; 18 mg, 0,075 mmol) en lugar de 4-hexil-2-formilfurano e isopropanol en lugar de metanol para dar APY131 (3,0 mg) en forma de un sólido que contenía una mezcla de isómeros *E* y *Z*: EMBR (EN⁺) *m/z* [M+H]⁺: encontrado 506 (Masa exacta = 505,19).

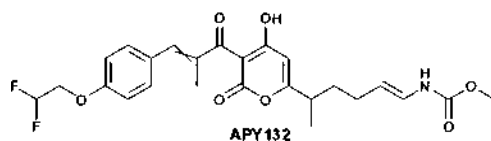
Ejemplo 91. APY132 preparado por el Método C.

Ejemplo 91.1. 4-(2,2-difluoroetoxi)benzaldehído.



El compuesto se sintetizó como en el Ejemplo 87.1, usando 2,2-difluoro-1-yodoetano (384 mg, 2,0 mmol) en lugar de 1-yodo-(3,3,3-trifluoro)propano para dar 4-(2,2-difluoroetoxi)benzaldehído (325 mg, 58 %). Usado sin caracterización adicional.

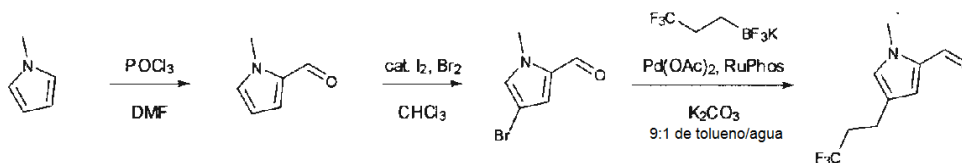
Ejemplo 91.2. APY132.



El compuesto se sintetizó como en el Ejemplo 9.6, usando 4-(2,2-difluoroetoxi)benzaldehído (Ejemplo 93.1; 15 mg, 0,075 mmol) en lugar de 4-hexil-2-formilfurano e isopropanol en lugar de metanol para dar APY132 (3,8 mg) en forma de un sólido que contenía una mezcla de isómeros *E* y *Z*: EMBR (EN⁺) *m/z* [M+H]⁺: encontrado 492 (Masa exacta = 491,18).

Ejemplo 92. APY135 preparado por el Método C.

Ejemplo 92.1. 1-metil-4-(3,3,3-trifluoropropil)-1*H*-pirrol-2-carbaldehído.



A dimetilformamida (3,9 ml, 50,40 mmol) en un matraz de fondo redondo de 3 bocas equipado con una sonda de temperatura interna a 5 °C se añadió gota a gota oxocloruro de fósforo (4,6 ml, 50,40 mmol) a una velocidad tal que la temperatura interna no excedió 20 °C. Después de la finalización de la adición, se añadieron 20 ml de 1,2-dicloroetano anhidro y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta que fue homogénea. Se añadió gota a gota N-metilpirrol (4,1 ml, 45,82 mmol) en forma de una solución en 4 ml de 1,2-dicloroetano a una velocidad tal que la temperatura interna no excedió 35 °C. Después de completarse la adición, la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 15 minutos, después se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió lentamente una solución acuosa de acetato potásico (5,5 M, 46 ml) y la mezcla se agitó vigorosamente a reflujo durante 5 minutos. Después de enfriar a temperatura ambiente, los materiales orgánicos se extrajeron con éter (3 x 75 ml), se lavaron con bicarbonato sódico saturado (3 x 75 ml) y salmuera (75 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron para dar 4,75 g de un líquido de color pardo. El líquido en bruto se purificó por destilación con un aparato Kugelrohr para dar 1-metil-1*H*-pirrol-2-carbaldehído (3,22 g, 64 %) en forma de un líquido de color rosa

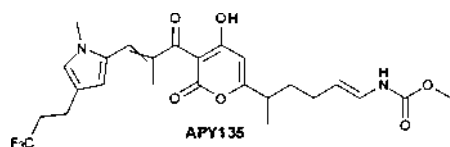
pálido. Usado sin caracterización adicional.

A una solución de 1-metil-1*H*-pirrol-2-carbaldehído (1,09 g, 10,0 mmol) en 60 ml cloroformo a -20 °C se añadió un solo cristal de yodo. La mezcla se agitó hasta que fue homogénea. Se añadió gota a gota bromo (0,51 ml, 10,0 mmol) en forma de una solución en 10 ml de cloroformo. La solución se agitó mientras se calentaba de -20 a 0 °C durante 1,5 h.

Se retiró cloroformo al vacío y el residuo se añadió a una solución al 5 % de bisulfito sódico para inactivar el exceso de bromo/yodo. Se añadió bicarbonato sódico saturado hasta que el pH de la mezcla alcanzó 7. Los extractos orgánicos se extrajeron con éter (3 x 75 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron para dar 4-bromo-1-metil-1*H*-pirrol-2-carbaldehído en bruto (1,80 g) como el componente principal de una mezcla del aldehído de partida y dibromopirrol. Usado sin purificación adicional.

Se sintetizó 1-metil-4-(3,3,3-trifluoropropil)-1*H*-pirrol-2-carbaldehído (23 mg, aprox. 13 % en dos etapas) como en el Ejemplo 3.1 usando 4-bromo-1-metil-1*H*-pirrol-2-carbaldehído (mezcla en bruto, aprox. 92 mg, 0,49 mmol) en lugar de 5-bromo-2-formilfurano y (3,3,3-trifluoro)propil trifluoroborato potásico (125 mg, 0,61 mmol) en lugar de ácido hexilborónico. Usado sin caracterización adicional.

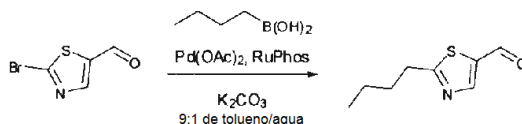
Ejemplo 92.2. APY135.



El compuesto se sintetizó como en el Ejemplo 9.6, usando 1-metil-4-(3,3,3-trifluoropropil)-1*H*-pirrol-2-carbaldehído (Ejemplo 94.1; 23 mg, 0,112 mmol) en lugar de 4-hexil-2-formilfurano e isopropanol en lugar de metanol para dar APY135 (0,9 mg) en forma de un sólido oleoso que contenía una mezcla de isómeros *E* y *Z*: EMBR (EN⁺) *m/z* [M+H]⁺: encontrado 511 (Masa exacta = 510,20).

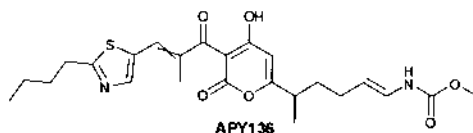
Ejemplo 93. APY136 preparado por el Método C.

Ejemplo 93.1. 2-butiltiazol-5-carbaldehído.



El compuesto se sintetizó como en el Ejemplo 3.1 usando 2-bromotiazol-5-carbaldehído (192 mg, 1,0 mmol) en lugar de 5-bromo-2-formilfurano y ácido *n*-butilborónico (150 mg, 1,5 mmol) en lugar de ácido hexilborónico para dar 2-butiltiazol-5-carbaldehído (13 mg, 8 %). Usado sin caracterización adicional.

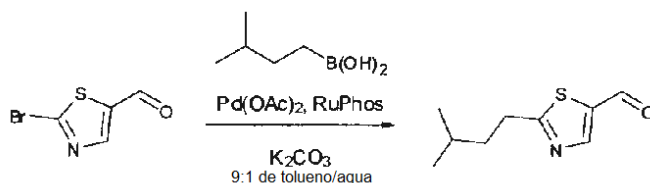
Ejemplo 93.2. APY136.



El compuesto se sintetizó como en el Ejemplo 9.6, usando 2-butiltiazol-5-carbaldehído (Ejemplo 95.1; 10 mg, 0,05 mmol) en lugar de 4-hexil-2-formilfurano e isopropanol en lugar de metanol para dar APY136 (6,8 mg) en forma de un sólido de color blanquecino que contenía una mezcla de isómeros *E* y *Z*: EMBR (EN⁺) *m/z* [M+H]⁺: encontrado 475 (Masa exacta = 474,18).

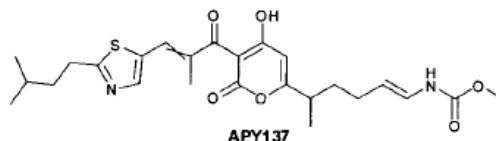
Ejemplo 94. APY137 preparado por el Método C.

Ejemplo 94.1. 2-isopentiltiazol-5-carbaldehído.



El compuesto se sintetizó como en el Ejemplo 3.1 usando 2-bromotiazol-2-carbaldehído (192 mg, 1,0 mmol) en lugar de 5-bromo-2-formilfurano y ácido isopentilborónico (174 mg, 1,5 mmol) en lugar de ácido hexilborónico para dar 2-butiltiazol-5-carbaldehído (16 mg, 9 %). Usado sin caracterización adicional.

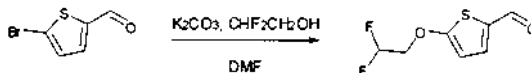
Ejemplo 94.2. APY137.



El compuesto se sintetizó como en el Ejemplo 9.6, usando 2-isopentiltiazol-5-carbaldehído (Ejemplo 96.1; 16 mg, 0,05 mmol) en lugar de 4-hexil-2-formilfurano e isopropanol en lugar de metanol para dar APY137 (10,6 mg) en forma de un sólido de color blanquecino que contenía una mezcla de isómeros *E* y *Z*: EMBR (EN⁺) *m/z* [M+H]⁺: encontrado 489 (Masa exacta = 488,20).

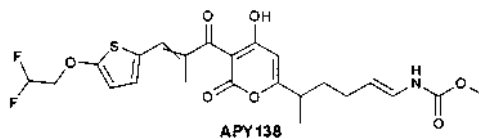
Ejemplo 95. APY138 preparado por el Método C.

Ejemplo 95.1. 5-(2,2-difluoroetoxi)tiofeno-2-carbaldehído.



El compuesto se sintetizó como en el Ejemplo 78.1, usando 2,2-difluoroetanol (250 mg, 3,0 mmol) en lugar de trifluoroetanol para dar 5-(2,2-difluoroetoxi)tiofeno-2-carbaldehído (94 mg, 68 %). Usado sin caracterización adicional.

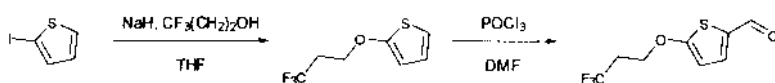
Ejemplo 95.2. APY138.



El compuesto se sintetizó como en el Ejemplo 9.6, usando 5-(2,2-difluoroetoxi)tiofeno-2-carbaldehído (Ejemplo 97.1; 18 mg, 0,075 mmol) en lugar de 4-hexil-2-formilfurano e isopropanol en lugar de metanol para dar APY138 (1,6 mg) en forma de un sólido de color blanquecino que contenía una mezcla de isómeros *E* y *Z*: EMBR (EN⁺) *m/z* [M+H]⁺: encontrado 482 (Masa exacta = 481,14).

Ejemplo 96. APY139 preparado por el Método E.

Ejemplo 96.1. 5-(3,3,3-trifluoropropoxi)tiofeno-2-carbaldehído.

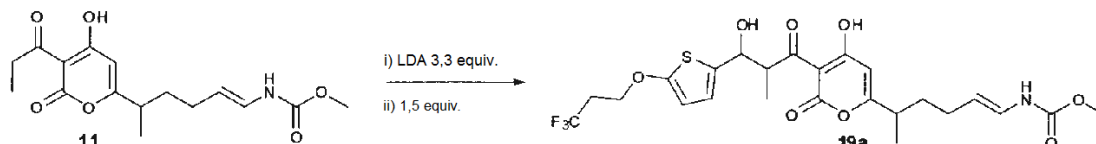


A una suspensión de hidruro sódico lavado con hexanos (918 mg, 22,95 mmol) en 10 ml de tetrahidrofurano anhidro a 0 °C se añadió gota a gota 3,3,3-trifluoropropanol (3,5 g, 30,60 mmol). Después de completarse la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadieron 2-yodotiofeno (3,21 g, 15,30 mmol) y yoduro de cobre (I) (728 mg, 3,82 mmol), el recipiente de reacción se lavó abundantemente con argón, se cerró

herméticamente y se agitó a 100 °C durante 48 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se vertió en 150 ml de una solución acuosa al 5 % de cianuro potásico. Los extractos orgánicos se extrajeron con 1:1 de éter/hexanos (3 x 100 ml), se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El residuo en bruto se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (100 % de hexanos) para dar 2-(3,3,3-trifluoropropoxi)tiofeno (1,70 g, 57 %).

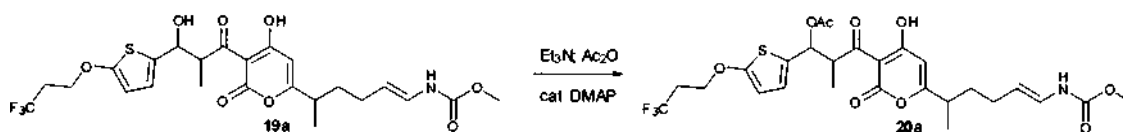
A 8 ml de dimetilformamida a temperatura ambiente se añadió gota a gota oxiclورو de fósforo (4,0 ml, 43,33 mmol). Después de agitar durante 10 minutos a temperatura ambiente, se añadió 2-(3,3,3-trifluoropropoxi)tiofeno (1,70 g, 8,67 mmol) en forma de una solución en 8 ml de dimetilformamida. La solución resultante se calentó a 100 °C durante 15 minutos. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en 100 ml de agua helada y se agitó vigorosamente durante 5 minutos. Se añadió cuidadosamente bicarbonato sódico (11 g) y la mezcla se agitó hasta que fue homogénea. Los extractos orgánicos se extrajeron con éter (3 x 100 ml), se lavaron con agua (3 x 50 ml) y salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El residuo en bruto se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con una elución en gradiente (0-20 % de acetato de etilo en hexanos) para dar 5-(3,3,3-trifluoropropoxi)tiofeno-2-carbaldehído (761 mg, 39 %) en forma de un sólido de color blanquecino. Usado sin caracterización adicional.

Ejemplo 96.2. Método E, adición de aldol: hidroxi cetona 19a.



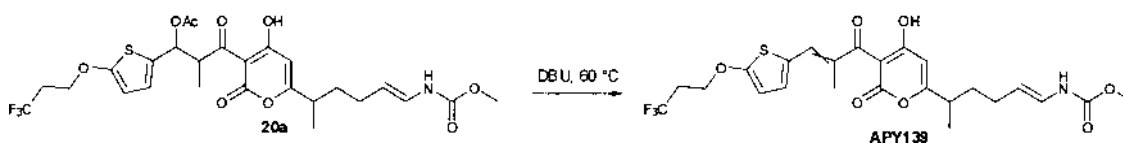
A una solución de diisopropilamina (38 µl, 0,27 mmol) en 1 ml de tetrahidrofurano anhidro en una atmósfera de argón a -40 °C se añadió gota a gota *n*-butilitio (0,10 ml, 2,5 M en hexanos). La solución resultante se agitó mientras se calentaba a -20 °C durante 30 minutos. Después de enfriar la solución a -78 °C, se añadió gota a gota enecarbamato 11 (25 mg, 0,077 mmol) en forma de una solución en 0,5 ml de tetrahidrofurano anhidro. La mezcla resultante se agitó durante 1 h a -78 °C. Se añadió gota a gota una solución de 5-(3,3,3-trifluoropropoxi)tiofeno-2-carbaldehído (22,4 mg, 0,10 mmol) en 0,5 ml de tetrahidrofurano anhidro. La mezcla resultante se agitó durante 2 h a -78 °C. La mezcla de reacción se retiró del baño de refrigeración y se vertió en 25 ml de ácido clorhídrico 0,2 N. Los extractos orgánicos se extrajeron con éter (2 x 25 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El residuo en bruto se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con una elución en gradiente (15-35 % de acetato de etilo en hexanos + 1 % de ácido acético) para dar la hidroxi cetona 19a en forma de un aceite viscoso (18,5 mg, 44 %).

Ejemplo 96.3. Método E, formación de éster de acetato: acetato 20a.



A una solución de la hidroxi cetona 19a (18,5 mg, 0,033 mmol), trietilamina (14 µl, 0,099 mmol) y anhídrido acético (6,4 µl, 0,066 mmol) en 0,5 ml de diclorometano anhidro en una atmósfera de argón a temperatura ambiente se añadió *N,N*-dimetilaminopiridina (0,4 mg, 0,003 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos, antes de diluirse con 10 ml de éter y se lavó con ácido clorhídrico 0,2 N (2 x 10 ml). Los lavados de ácido combinados se extrajeron con éter (15 ml). Las fases de éter combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron para dar el acetato 20a en bruto. Usado sin purificación adicional o caracterización.

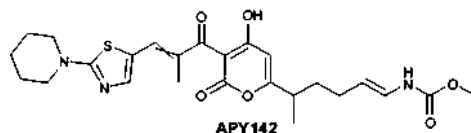
Ejemplo 96.4. Método E, eliminación: APY139.



A una solución del acetato 20a en bruto (Ejemplo 95.3) en 0,5 ml de tetrahidrofurano a temperatura ambiente se añadió 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (15 µl, 0,099 mmol). La solución resultante se calentó a 60 °C y se agitó

durante 6 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con éter (15 ml) y se lavó con ácido clorhídrico 0,2 N (2 x 15 ml). Los lavados de ácido combinados se extrajeron con éter (15 ml). Las fase de éter combinadas se lavaron con salmuera (15 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El residuo en bruto se sometió a HPLC de FI en una columna Princeton SPHER-60 C₁₈ (60Å -10 µ, 250 x 30 mm) a un caudal de 20 ml/min con un gradiente lineal de 65-75 % de acetonitrilo/agua + 1 % de ácido acético durante 20 minutos para dar APY139 (1,6 mg, 9 % en dos etapas) en forma de un sólido de color blanquecino que contenía una mezcla de isómeros *E* y *Z*: EMBR (EN⁺) *m/z* [M+H]⁺: encontrado 530 (Masa exacta = 529,14).

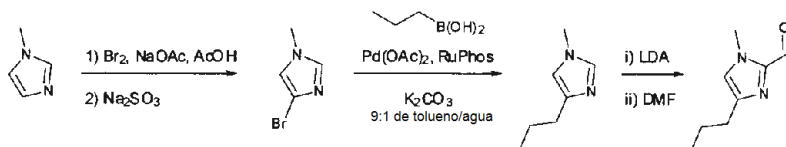
Ejemplo 97. APY142 preparado por el Método C.



El compuesto se sintetizó como en el Ejemplo 9.6, usando 2-bromotiazol-5-carbaldehído (12 mg, 0,063 mmol) en lugar de 4-hexil-2-formilfurano e isopropanol en lugar de metanol para dar APY142 (2,4 mg) en forma de un sólido de color blanquecino que contenía una mezcla de isómeros *E* y *Z*: EMBR (EN⁺) *m/z* [M+H]⁺: encontrado 502 (Masa exacta = 501,19).

Ejemplo 98. APY143 preparado por el Método C.

Ejemplo 98.1. 1-metil-4-propil-1*H*-imidazol-2-carbaldehído.



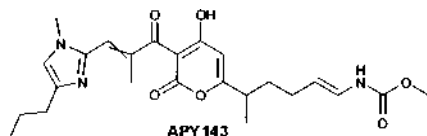
A una solución de *N*-metilimidazol (1,64 g, 19,97 mmol) y acetato sódico (25 g, 300 mmol) en ácido acético (180 ml) a temperatura ambiente se añadió gota a gota bromo (9,6 g, 60,07 mmol) en forma de una solución en 20 ml de ácido acético. La mezcla resultante se agitó durante 2,5 h a temperatura ambiente. Se retiró ácido acético al vacío, el residuo se suspendió en 500 ml de agua y se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. El precipitado resultante se filtró, se lavó con agua y se secó a alto vacío para dar 2,4,5-tribromo-1-metil-1*H*-imidazol (1,82 g, 29 % - quedó un poco de producto en el licor madre) en forma de un polvo de color amarillo claro. Usado sin caracterización adicional.

A una suspensión del tribromuro (1,82 g, 5,71 mmol) en 45 ml de agua se añadió sulfito sódico (13 g, 103 mmol) y la mezcla resultante se agitó a reflujo rápido durante 24 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, los materiales orgánicos se extrajeron con éter (3 x 75 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron para dar 1,61 g de una mezcla de tri-, di- y monobromimidazoles. Esta mezcla se sometió de nuevo a las condiciones de reducción (misma cantidad de sulfito sódico) usando 15 ml de 3:1 de agua/ácido acético como disolvente y calentando en un recipiente a presión a 130 °C durante 60 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, el pH de la mezcla de reacción se ajustó a 9-10 mediante la adición de hidróxido sódico 2 N. Los extractos orgánicos se extrajeron con éter (3 x 50 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron para dar 4-bromo-1-metil-1*H*-imidazol en bruto (571 mg, aprox. 62 %). Usado sin caracterización adicional.

Se sintetizó 4-butil-1-metil-1*H*-imidazol (95 mg, 22 %) como en el Ejemplo 3.1 usando 4-bromo-1-metil-1*H*-imidazol (571 mg, aprox. 3,53 mmol) en lugar de 5-bromo-2-formilfurano y ácido propilborónico (372 mg, 4,24 mmol) en lugar de ácido hexilborónico. Usado sin caracterización adicional.

A una solución de diisopropilamina (0,13 ml, 0,918 mmol) en 2 ml de tetrahidrofurano anhidro a -40 °C se añadió gota a gota *n*-butillitio (0,34 ml, 2,5 M en hexanos). La solución se agitó mientras se calentaba a -20 °C durante 20 minutos. Después de enfriar a -78 °C, se añadió gota a gota 4-butil-1-metil-1*H*-imidazol (95 mg, 0,765 mmol) en forma de una solución en 2 ml de tetrahidrofurano anhidro. La solución resultante se agitó durante 40 minutos a -78 °C. Se añadió dimetilformamida (0,24 ml, 3,06 mmol) y la solución se agitó mientras se calentaba a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en 15 ml de ácido clorhídrico 1 N y se agitó durante 5 minutos. El pH de la mezcla de reacción se ajustó a 7-8 mediante la adición cuidadosa de una solución saturada de bicarbonato sódico. Los extractos orgánicos se extrajeron con diclorometano (3 x 20 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El residuo en bruto se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con una elución en gradiente (5-50 % de acetato de etilo en hexanos) para dar 1-metil-4-propil-1*H*-imidazol-2-carbaldehído (9 mg, 8 %) en forma de un sólido de color blanquecino. Usado sin caracterización adicional.

Ejemplo 98.2. APY143.



El compuesto se sintetizó como en el Ejemplo 9.6, usando 1-metil-4-propil-1*H*-imidazol-2-carbaldehído (Ejemplo 99.1; 9 mg, 0,059 mmol) en lugar de 4-hexil-2-formilfurano e isopropanol en lugar de metanol para dar APY143 (1,4 mg) en forma de un sólido de color blanquecino que contenía una mezcla de isómeros *E* y *Z*: EMBR (EN⁺) *m/z* [M+H]⁺: encontrado 458 (Masa exacta = 457,22).

Ejemplo 99. Ensayo de inhibición de ARN polimerasa bacteriana.

Ejemplo 99.1. Ensayo de inhibición de ARN polimerasa de *Escherichia coli*.

Se realizaron ensayos de ARN polimerasa detectada por fluorescencia con ARN polimerasa de *E. coli* por una modificación del procedimiento de Kuhlman *et al.*, 2004 [Kuhlman, P., Duff, H. y Galant, A. (2004) A fluorescence-based assay for multisubunit DNA-dependent RNA polymerases. *Anal. Biochem.* 324, 183-190]. Las mezclas de reacción contenían (20 μ l): compuesto de ensayo 0-100 nM, holoenzima σ^{70} ARN polimerasa de *E. coli* 75 nM, fragmento de ADN de 384 pb 20 nM que contiene el promotor N25 de bacteriófago T4, ATP 100 μ M, GTP 100 μ M, UTP 100 μ M, CTP 100 μ M, Tris-HCl 50 mM, pH 8,0, KCl 100 mM, MgCl₂ 10 mM, DTT 1 mM, albúmina de suero bovino 10 μ g/ml y glicerol 5,5 %. Los componentes de reacción distintos de ADN y NTP se preincubaron durante 10 min a 37 °C. Las reacciones se llevaron a cabo mediante la adición de ADN e incubación durante 5 min a 37 °C, seguido de la adición de NTP e incubación durante 60 min a 37 °C. Se retiró ADN mediante la adición de 1 μ l de CaCl₂ 5 mM y 2 U de DNasaI (Ambion, Inc.), seguido de incubación durante 90 min a 37 °C. Se cuantificó el ARN mediante la adición de 100 μ l de reactivo de cuantificación de ARN RiboGreen (Invitrogen, Inc.; dilución 1:500 en Tris-HCl, pH 8,0, EDTA 1 mM), seguido de incubación durante 10 min a 25 °C, seguido de medición de la intensidad de fluorescencia [longitud de onda de excitación = 485 nm y longitud de onda de emisión = 535 nm; espectrofluorímetro QM1 QuantaMaster (PTI, Inc.)]. La CI50 se define como la concentración de inhibidor que da como resultado 50 % de inhibición de la actividad ARN polimerasa.

Ejemplo 99.2. Ensayo de inhibición de ARN polimerasa de *Mycobacterium tuberculosis*.

Se realizaron ensayos de ARN polimerasa detectada por fluorescencia con ARN polimerasa de *M. tuberculosis* como en el ejemplo 99.1, usando mezclas de reacción que contenían (20 μ l): compuesto de ensayo 0-100 nM, enzima central ARN polimerasa de *M. tuberculosis* 75 nM, σ^A de *M. tuberculosis* 300 nM, fragmento de ADN de 384 pb 20 nM que contiene el promotor N25 de bacteriófago T4, ATP 100 μ M, GTP 100 μ M, UTP 100 μ M, CTP 100 μ M, Tris-HCl 40 mM, pH 8,0, NaCl 80 mM, MgCl₂ 5 mM, DTT 2,5 mM y glicerol 12,7 %. La CI50 se define como la concentración de inhibidor que da como resultado 50 % de inhibición de la actividad ARN polimerasa.

Ejemplo 99.3. Ensayo de inhibición de ARN polimerasa de *Staphylococcus aureus*.

Se realizaron ensayos de ARN polimerasa detectada por fluorescencia con ARN polimerasa de *S. aureus* como en el ejemplo 99.1, usando mezclas de reacción que contenían (20 μ l): compuesto de ensayo 0-100 nM, enzima central ARN polimerasa de *S. aureus* 75 nM, σ^A de *S. aureus* 300 nM, fragmento de ADN de 384 pb 20 nM que contiene el promotor N25 de bacteriófago T4, ATP 100 μ M, GTP 100 μ M, UTP 100 μ M, CTP 100 μ M, Tris-HCl 40 mM, pH 8,0, NaCl 80 mM, MgCl₂ 5 mM, DTT 2,5 mM y glicerol 12,7 %. La CI50 se define como la concentración de inhibidor que da como resultado 50 % de inhibición de la actividad ARN polimerasa.

Ejemplo 100. Ensayo de inhibición del crecimiento bacteriano en cultivo.

Ejemplo 100.1. Ensayo de inhibición del crecimiento de *Staphylococcus aureus*, *Acinetobacter baumannii* y *Escherichia coli*.

La concentraciones inhibidoras mínimas (CIM) para *Staphylococcus aureus* ATCC 12600, cepa de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM) BAA-1707 (USA-400; MW2), cepa de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM) BAA-1717 (USA-300), cepa de *Staphylococcus aureus* resistente a rifampina (SARR) ATCC 12600-Rif (H526N), cepa de *Staphylococcus aureus* resistente a linezolid (SARL) NRS120, cepa de *Staphylococcus aureus* intermedia para vancomicina (SAIV) NRS1, *Acinetobacter baumannii* ATCC 19606 y *Escherichia coli* D21f2tolC se cuantificaron usando ensayos de puntos finales de gradiente espiral, esencialmente como se describe [Wallace, A. y Corkill, J. (1989) Application of the spiral plating method to study antimicrobial action. *J. Microbiol. Meths.* 10, 303-310; Paton, J., Holt, A., y Bywater, M. (1990) Measurement of MICs of antibacterial agents by spiral

gradient endpoint compared with conventional dilution methods. *Int. J. Exp. Clin. Chemother.* 3, 31-38; Schalkowsky S. (1994) Measures of susceptibility from a spiral gradient of drug concentrations. *Adv. Exp. Med. Biol.* 349, 107-120]. Los ensayos emplearon placas de gradiente exponencial que contenían agar de cationes ajustados Mueller-Hinton II 150 mm x 4 mm y 0,4-100 µg/ml de compuesto de ensayo. Las placas se prepararon en un sembrador en espiral Autoplate 4000 (Spiral Biotech, Inc.). Los cultivos saturados de una noche se extendieron radialmente en placas y las placas se incubaron durante 16 h a 37 °C. Para cada cultivo, la longitud de la estría se midió usando un molde de plástico transparente (Spiral Biotech, Inc.), la concentración del compuesto de ensayo en el punto final de la estría se calculó usando el programa SGE (Spiral Biotech, Inc.), y la CIM se definió como la concentración de compuesto de ensayo calculada en el punto final de estría.

Ejemplo 100.2. Ensayo de inhibición del crecimiento de *Mycobacterium tuberculosis*.

Las CIM para *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv se usaron usando ensayos de Alamar Blue de microplacas como se ha descrito [Collins, L. y Franzblau, S. (1997) Microplate Alamar Blue assay versus BACTEC 460 system for high-throughput screening of compounds against *Mycobacterium tuberculosis* and *Mycobacterium avium*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 41, 1004-1009].

Ejemplo 100.3. Ensayo de inhibición del crecimiento de *Bacillus anthracis*, *Francisella tularensis*, *Yersinia pestis*, *Burkholderia mallei*, *Burkholderia pseudomallei* y *Brucella melitensis*.

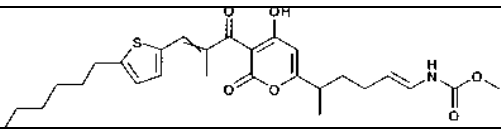
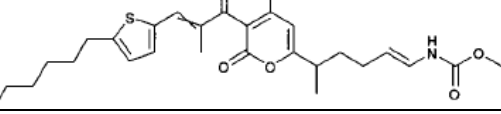
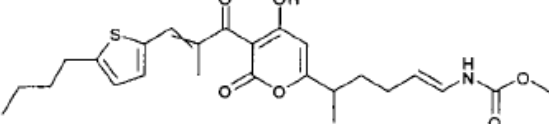
Las CIM para *Bacillus anthracis* Vollum 1b, *Francisella tularensis* SCHU4, *Yersinia pestis* C092, *Burkholderia mallei* CHN7, *Burkholderia pseudomallei* Humana/ de sangre/ OH/ US/ 1994 y *Brucella melitensis* 16M se cuantificaron usando ensayos de microdilución de caldo de cultivo como se ha descrito [Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI/NCCLS) (2009) *Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically; Approved Standard, Octava edición. Documento CLIS M07-A8* (CLIS, Wayne PA)].

Ejemplo 101. Ensayo de eficacia antibacteriana en el modelo de ratón de infección sistémica de *Staphylococcus aureus* ("modelo de peritonitis").

Se infectaron experimentalmente ratones hembra Swiss Webster mediante administración intraperitoneal de 1×10^7 unidades formadoras de colonias de la cepa de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM) BAA-1707 (USA-400, MW2) en mucina gástrica de cerdo 5 %. Se administraron compuestos de ensayo (1,56, 3,13 y 6,25 mg/ml en vehículo [dimetilacetamida 5 % y Cremophor EL 4 % en fosfato sódico 100 mM, pH 7,4]), control positivo (linezolid 1,56 mg/ml en vehículo) y control negativo (solamente vehículo) por inyección intravenosa en una vena de la cola (200 µl por inyección) 0 h después de la infección o por sonda oral (400 µl por sonda) 1 h antes de la infección. La supervivencia se supervisó durante 24 h después de la infección. Las identidades de los compuestos de ensayo y los controles se ocultaron del personal que realizaba las inyecciones y supervisaba la supervivencia. La dosis protectora 50 (DP50) se definió como la dosis de compuesto de ensayo que daba como resultado 50 % de supervivencia a las 48 h (calculado usando el método de probit).

Se presentan estructuras y nombres de compuestos representativos de la presente invención (compuestos APY15-APY143) en las Tablas 1 y 2. Las relaciones E/Z en la Tabla 1 son relaciones observadas en preparaciones particulares; otras relaciones E/Z son posibles en otras preparaciones.

Tabla 1. Compuestos representativos.

Número de Ejemplo	Número de Compuesto	Estructura	Método de prep.	Cantidad aislada	Proporción E/Z (RMN ^1H)
1	APY15		A	9,0 mg	8:1
2	APY16		A	7,0 mg	12:1
3	APY17		A	18,5 mg	5:1

Número de Ejemplo	Número de Compuesto	Estructura	Método de prep.	Cantidad aislada	Proporción E/Z (RMN ¹ H)
4	APY18		A	62 mg	12:1
5	APY20		A	60 mg	3,5:1
6	APY21		B	11,2 mg	2,5:1
7	APY25		B	51 mg	2,7:1
8	APY27		B	6,7 mg	10:1
9	APY19		C	15,2 mg	5:1
10	APY26		C	32 mg	3:1
11	APY28		C	1,1 mg	4:1
12	APY29		C	1,8 mg	10:1
13	APY31		C	1,7 mg	8:1
14	APY32		C	1,7 mg	12:1
15	APY33		C	3,0 mg	2,3:1
16	APY34		C	6,5 mg	2,3:1

Número de Ejemplo	Número de Compuesto	Estructura	Método de prep.	Cantidad aislada	Proporción E/Z (RMN ¹ H)
17	APY36		C	15,4 mg	3,7:1
18	APY37		C	0,8 mg	2:1
19	APY39		C	9,1 mg	4:1
20	APY40		C	6,3 mg	4:1
21	APY41		C	10,5 mg	4:1
22	APY42		C	5,5 mg	3:1
23	APY43		C	6,6 mg	3:1
24	APY48		C	1,7 mg	5:1
25	APY49		C	8,8 mg	2,7:1
26	APY50		C	3,9 mg	4,5:1
27	APY51		C	4,8 mg	2,6:1
28	APY52		C	3,6 mg	4:1
29	APY53		C	6,9 mg	5:1

Número de Ejemplo	Número de Compuesto	Estructura	Método de prep.	Cantidad aislada	Proporción E/Z (RMN ¹ H)
30	APY54		C	6,6 mg	3:1
31	APY55		C	6,8 mg	4:1
32	APY56		C	5,6 mg	>10:1
33	APY57		C	2,9 mg	3,5:1
34	APY58		C	3,6 mg	3:1
35	APY59		C	3-1 mg	2:1
36	APY60		C	2,8 mg	>10:1
37	APY61		C	2,7 mg	>10:1
38	APY62		C	7,0 mg	3,5:1
39	APY64		C	7,0 mg	>10:1
40	APY66		C	7,4 mg	4,5:1
41	APY67		C	6,9 mg	>10:1
42	APY69		C	4,0 mg	>10:1
43	APY70		C	3,0 mg	4:1

Número de Ejemplo	Número de Compuesto	Estructura	Método de prep.	Cantidad aislada	Proporción E/Z (RMN ¹ H)
44	APY71		C	3,0 mg	4:1
45	APY72		C	5,0 mg	2:1
46	APY73		C	4,0 mg	2:1
47	APY74		C	4,0 mg	2:1
48	APY75		C	4,2 mg	>19:1
49	APY76		C	3,4 mg	>19:1
50	APY81		C	8,9 mg	
51	APY82		C	4,2 mg	
52	APY84		C	8,5 mg	
53	APY86		C	6,0 mg	
54	APY87		C	2,9 mg	
55	APY90		C	4,0 mg	
56	APY91		C	3,0 mg	

Número de Ejemplo	Número de Compuesto	Estructura	Método de prep.	Cantidad aislada	Proporción E/Z (RMN ¹ H)
57	APY94		C	6,6 mg	
58	APY95		C	7,7 mg	
59	APY96		C	5,0 mg	
60	APY97		C	8,0 mg	
61	APY98		C	7,0 mg	
62	APY100		C	7,6 mg	
63	APY101		C	2,6 mg	
64	APY102		C	7,3 mg	
65	APY103		C	6,6 mg	
66	APY104		C	3,0 mg	
67	APY105		C	2,0 mg	

Número de Ejemplo	Número de Compuesto	Estructura	Método de prep.	Cantidad aislada	Proporción E/Z (RMN ¹ H)
68	APY106		C	8,6 mg	
69	APY107		C	5,8 mg	
70	APY108		C	12,4 mg	
71	APY109		C	11,1 mg	
72	APY110		C	9,0 mg	
73	APY111		C	8,0 mg	
74	APY112		C	4,0 mg	
75	APY114		C	5,0 mg	
76	APY116		C	5,8 mg	
77	APY117		C	7,0 mg	
78	APY119		C	10,1 mg	
79	APY120		C	6,7 mg	

Número de Ejemplo	Número de Compuesto	Estructura	Método de prep.	Cantidad aislada	Proporción E/Z (RMN ¹ H)
80	APY121		C	1,5 mg	
81	APY122		C	1,2 mg	
82	APY123		C	2,4 mg	
83	APY124		C	8,2 mg	
84	APY125		C	3,8 mg	
85	APY126		C	4,5 mg	
86	APY127		C	3,5 mg	
87	APY128		C	3,6 mg	
88	APY129		C	3,0 mg	
89	APY130		C	3,2 mg	
90	APY131		C	3,0 mg	
91	APY132		C	3,8 mg	

Número de Ejemplo	Número de Compuesto	Estructura	Método de prep.	Cantidad aislada	Proporción E/Z (RMN ¹ H)
92	APY135		C	0,9 mg	
93	APY136		C	6,8 mg	
94	APY137		C	10,6 mg	
95	APY138		C	1,6 mg	
96	APY139		C	1,6 mg	
97	APY142		C	2,4 mg	
98	APY143		C	1,4 mg	

Tabla 2. Nombres de compuestos representativos.

Número de Ejemplo	Número de Compuesto	Nombre
1	APY15	(E)-5-(3-((E/Z)-3-(5-hexiltiofen-2-il)-2-metilacriloil)-4-hidroxi-2-oxo-2H-piran-6-il)hex-1-enilcarbamato de metilo
2	APY16	(E)-5-(3-((E/Z)-3-(5-butiltiofen-2-il)-2-metilacriloil)-4-hidroxi-2-oxo-2H-piran-6-il)hex-1-enilcarbamato de metilo
3	APY17	(E)-5-(3-((E/Z)-3-(5-hexilfuran-2-il)-2-metilacriloil)-4-hidroxi-2-oxo-2H-piran-6-il)hex-1-enilcarbamato de metilo
4	APY18	(E)-5-(3-((E/Z)-3-(4-hexiltiofen-2-il)-2-metilacriloil)-4-hidroxi-2-oxo-2H-piran-6-il)hex-1-enilcarbamato de metilo
5	APY20	(E)-5-(3-((E/Z)-3-(5-hexilbenzofuran-2-il)-2-metilacriloil)-4-hidroxi-2-oxo-2H-piran-6-il)hex-1-enilcarbamato de metilo
6	APY21	(E)-5-(3-((E/Z)-2-((5-butiltiofen-2-il)metileno)butanoil)-4-hidroxi-2-oxo-2H-piran-6-il)hex-1-enilcarbamato de metilo
7	APY25	(E)-5-(3-((E/Z)-3-(5-butilbenzofuran-2-il)-2-metilacriloil)-4-hidroxi-2-oxo-2H-piran-6-il)hex-1-enilcarbamato de metilo
8	APY27	(E)-5-(3-((E/Z)-3-(4-hexil-3-metiltiofen-2-il)-2-metilacriloil)-4-hidroxi-2-oxo-2H-piran-6-il)hex-1-enilcarbamato de metilo
9	APY19	(E)-5-(3-((E/Z)-3-(4-hexilfuran-2-il)-2-metilacriloil)-4-hidroxi-2-oxo-2H-piran-6-il)hex-1-enilcarbamato de metilo

Número de Ejemplo	Número de Compuesto	Nombre
10	APY26	(E)-5-(3-((E/Z)-3-(5-butilbenzo[b]tiofen-2-il)-2-metilacriloil)-4-hidroxi-2-oxo-2H-piran-6-il)hex-1-enilcarbamato de metilo
11	APY28	(E)-5-(3-((E/Z)-3-(5-(but-3-enil)tiofen-2-il)-2-metilacriloil)-4-hidroxi-2-oxo-2H-piran-6-il)hex-1-enilcarbamato de metilo
12	APY29	(E)-5-(3-((E/Z)-3-(5-(hex-5-enil)tiofen-2-il)-2-metilacriloil)-4-hidroxi-2-oxo-2H-piran-6-il)hex-1-enilcarbamato de metilo
13	APY31	(E)-5-(4-hidroxi-3-((E/Z)-3-(5-isopentiltiofen-2-il)-2-metilacriloil)-2-oxo-2H-piran-6-il)hex-1-enilcarbamato de metilo
14	APY32	(E)-5-(3-((E/Z)-3-(5-(3-ciclohexilpropil)tiofen-2-il)-2-metilacriloil)-4-hidroxi-2-oxo-2H-piran-6-il)hex-1-enilcarbamato de metilo
15	APY33	(E)-5-(3-((E/Z)-3-(4-hexilfenil)-2-metilacriloil)-4-hidroxi-2-oxo-2H-piran-6-il)hex-1-enilcarbamato de metilo
16	APY34	(E)-5-(3-((E/Z)-3-(3-hexilfenil)-2-metilacriloil)-4-hidroxi-2-oxo-2H-piran-6-il)hex-1-enilcarbamato de metilo
17	APY36	(E)-5-(3-((E/Z)-3-(5-butiltiofen-2-il)acriloil)-4-hidroxi-2-oxo-2H-piran-6-il)hex-1-enilcarbamato de metilo
18	APY37	(E)-5-(3-((E/Z)-3-(6-hexilpiridin-3-il)-2-metilacriloil)-4-hidroxi-2-oxo-2H-piran-6-il)hex-1-enilcarbamato de metilo
19	APY39	(E)-5-(3-((E/Z)-3-(4-butoxifenil)-2-metilacriloil)-4-hidroxi-2-oxo-2H-piran-6-il)hex-1-enilcarbamato de metilo
20	APY40	(E)-5-(4-hidroxi-3-((E/Z)-2-metil-3-(4-propoxifenil)acriloil)-2-oxo-2H-piran-6-il)hex-1-enilcarbamato de metilo
21	APY41	(E)-5-(3-((E/Z)-3-(4-butilfenil)-2-metilacriloil)-4-hidroxi-2-oxo-2H-piran-6-il)hex-1-enilcarbamato de metilo
22	APY42	(E)-5-(3-((E/Z)-3-(3-butoxifenil)-2-metilacriloil)-4-hidroxi-2-oxo-2H-piran-6-il)hex-1-enilcarbamato de metilo
23	APY43	(E)-5-(4-hidroxi-3-((E/Z)-2-metil-3-(3-propoxifenil)acriloil)-2-oxo-2H-piran-6-il)hex-1-enilcarbamato de metilo
24	APY48	(E)-5-(3-((E/Z)-3-(4-(3,3-dimetilbutoxi)fenil)-2-metilacriloil)-4-hidroxi-2-oxo-2H-piran-6-il)hex-1-enilcarbamato de metilo
25	APY49	(E)-5-(3-((E/Z)-3-(3-(3,3-dimetilbutoxi)fenil)-2-metilacriloil)-4-hidroxi-2-oxo-2H-piran-6-il)hex-1-enilcarbamato de metilo
26	APY50	(E)-5-(4-hidroxi-3-((E/Z)-3-(4-isopentiloxi)fenil)-2-metilacriloil)-2-oxo-2H-piran-6-il)hex-1-enilcarbamato de metilo
27	APY51	(E)-5-(4-hidroxi-3-((E/Z)-3-(3-isopentiloxi)fenil)-2-metilacriloil)-2-oxo-2H-piran-6-il)hex-1-enilcarbamato de metilo
28	APY52	(E)-5-(3-((E/Z)-3-(4-ciclopentilmetoxi)fenil)-2-metilacriloil)-4-hidroxi-2-oxo-2H-piran-6-il)hex-1-enilcarbamato de metilo
29	APY53	(E)-5-(4-hidroxi-3-((E/Z)-3-(4-isobutoxifenil)-2-metilacriloil)-4-hidroxi-2-oxo-2H-piran-6-il)hex-1-enilcarbamato de metilo
30	APY54	(E)-5-(4-hidroxi-3-((E/Z)-2-metil-3-(4-((tetrahidrofurano-2-il)metoxi)fenil)acriloil)-2-oxo-2H-piran-6-il)hex-1-enilcarbamato de metilo
31	APY55	(E)-5-(4-hidroxi-3-((E/Z)-2-metil-3-(4-(neopentiloxi)fenil)acriloil)-2-oxo-2H-piran-6-il)hex-1-enilcarbamato de metilo
32	APY56	(E)-5-(4-hidroxi-5-((E/Z)-2-metil-3-(5-(3,3-dimetilbutil)tiofen-2-il)acriloil)-6-oxo-6H-piran-2-il)hex-1-enilcarbamato de metilo
33	APY57	(E)-5-(4-hidroxi-5-((E/Z)-2-metil-3-p-tolilacriloil)-6-oxo-6H-piran-2-il)hex-1-enilcarbamato de metilo
34	APY58	(E)-5-(4-hidroxi-5-((E/Z)-2-metil-3-(5-propiltiofen-2-il)acriloil)-6-oxo-6H-piran-2-il)hex-1-enilcarbamato de metilo
35	APY59	(E)-5-(4-hidroxi-5-((E/Z)-2-metil-3-(5-pentiltiofen-2-il)acriloil)-6-oxo-6H-piran-2-il)hex-1-enilcarbamato de metilo
36	APY60	(E)-5-(4-hidroxi-5-((E/Z)-3-(5-isobutiltiofen-2-il)-2-metilacriloil)-6-oxo-6H-piran-2-il)hex-1-enilcarbamato de metilo
37	APY61	(E)-5-(5-((E/Z)-3-(5-(3,3-trifluoropropil)tiofen-2-il)-2-metilacriloil)-4-hidroxi-6-oxo-6H-piran-2-il)hex-1-enilcarbamato de metilo
38	APY62	(E)-5-(5-((E/Z)-3-(5-(2-ciclohexiletil)tiofen-2-il)-2-metilacriloil)-4-hidroxi-6-oxo-6H-piran-2-il)hex-1-enilcarbamato de metilo
39	APY64	(E)-5-(5-((E/Z)-3-(5-etiltiofen-2-il)-2-metilacriloil)-4-hidroxi-6-oxo-6H-piran-2-il)hex-1-enilcarbamato de metilo

Número de Ejemplo	Número de Compuesto	Nombre
40	APY66	(E)-5-(4-hidroxi-5-((E/Z)-3-(4-isopropoxifenil)-2-metilacrilol)-6-oxo-6H-piran-2-il)hex-1-enilcarbamato de metilo
41	APY67	5-(5-((E/Z)-3-(5-butiltiofen-2-il)-2-metilacrilol)-4-hidroxi-6-oxo-6H-piran-2-il)hexilcarbamato de metilo
42	APY69	(E)-5-(4-hidroxi-5-((E/Z)-2-metil-3-(5-metiltiofen-2-il)acrilol)-6-oxo-6H-piran-2-il)hex-1-enilcarbamato de metilo
43	APY70	(E)-5-(5-((E/Z)-3-(4-etilfenil)-2-metilacrilol)-4-hidroxi-6-oxo-6H-piran-2-il)hex-1-enilcarbamato de metilo
44	APY71	(E)-5-(4-hidroxi-5-((E/Z)-2-metil-3-(4-propilfenil)acrilol)-6-oxo-6H-piran-2-il)hex-1-enilcarbamato de metilo
45	APY72	(E)-5-(4-hidroxi-5-((E/Z)-2-metil-3-(4-pentilfenil)acrilol)-6-oxo-6H-piran-2-il)hex-1-enilcarbamato de metilo
46	APY73	(E)-5-(4-hidroxi-5-((E/Z)-3-(4-isopentilfenil)-2-metilacrilol)-6-oxo-6H-piran-2-il)hex-1-enilcarbamato de metilo
47	APY74	(E)-5-(5-((E/Z)-3-(4-(3,3,3-trifluoropropil)fenil)-2-metilacrilol)-4-hidroxi-6-oxo-6H-piran-2-il)hex-1-enilcarbamato de metilo
48	APY75	(E)-5-(3-((E/Z)-3-(5-butil-3-metiltiofen-2-il)-2-metilacrilol)-4-hidroxi-2-oxo-2H-piran-6-il)hex-1-enilcarbamato de metilo
49	APY76	(E)-5-(3-((E/Z)-3-(5-isopentil-3-metiltiofen-2-il)-2-metilacrilol)-4-hidroxi-2-oxo-2H-piran-6-il)hex-1-enilcarbamato de metilo
50	APY81	((1E)-5-(4-hidroxi-3-(2-metil-3-(5-(4,4,4-trifluorobutil)tiofen-2-il)acrilol)-2-oxo-2H-piran-6-il)hex-1-en-1-il)carbamato de metilo
51	APY82	((1E)-5-(4-hidroxi-3-(2-metil-3-(5-(6,6,6-trifluorohexil)tiofen-2-il)acrilol)-2-oxo-2H-piran-6-il)hex-1-en-1-il)carbamato de metilo
52	APY84	((1E)-5-(3-(3-(6-butilbenzofuran-2-il)-2-metilacrilol)-4-hidroxi-2-oxo-2H-piran-6-il)hex-1-en-1-il)carbamato de metilo
53	APY86	((1E)-5-(3-(3-(6-butilbenzo[b]tiofen-2-il)-2-metilacrilol)-4-hidroxi-2-oxo-2H-piran-6-il)hex-1-en-1-il)carbamato de metilo
54	APY87	((1E)-5-(3-(3-(4-butil-2-metilfenil)-2-metilacrilol)-4-hidroxi-2-oxo-2H-piran-6-il)hex-1-en-1-il)carbamato de metilo
55	APY90	((1E)-5-(4-hidroxi-3-(2-metil-3-(5-(4,4,4-trifluorobutil)tiofen-2-il)acrilol)-2-oxo-2H-piran-6-il)pent-1-en-1-il)carbamato de metilo
56	APY91	((1E)-5-(4-hidroxi-3-(3-(5-isopentiltiofen-2-il)-2-metilacrilol)-2-oxo-2H-piran-6-il)pent-1-en-1-il)carbamato de metilo
57	APY94	((1E)-5-(4-hidroxi-3-(3-(5-(3-hidroxiopropil)tiofen-2-il)-2-metilacrilol)-2-oxo-2H-piran-6-il)hex-1-en-1-il)carbamato de metilo
58	APY95	((1E)-5-(3-(3-(5-(2-ciclopropiletil)tiofen-2-il)-2-metilacrilol)-4-hidroxi-2-oxo-2H-piran-6-il)hex-1-en-1-il)carbamato de metilo
59	APY96	((1E)-5-(4-hidroxi-3-(2-metil-3-(5-(3,3,3-trifluoropropil)tiofen-2-il)acrilol)-2-oxo-2H-piran-6-il)hex-1-en-1-il)carbamato de metilo
60	APY97	((1E)-5-(3-(3-(5-(5-fluoropentil)tiofen-2-il)-2-metilacrilol)-4-hidroxi-2-oxo-2H-piran-6-il)hex-1-en-1-il)carbamato de metilo
61	APY98	((1 E)-5-(4-hidroxi-3-(2-metil-3-(5-(5,5,5-trifluoropentil)tiofen-2-il)acrilol)-2-oxo-2H-piran-6-il)hex-1-en-1-il)carbamato de metilo
62	APY100	((1 E)-5-(4-hidroxi-3-(3-(5-(3-metoxipropil)tiofen-2-il)-2-metilacrilol)-2-oxo-2H-piran-6-il)hex-1-en-1-il)carbamato de metilo
63	APY101	((1E)-5-(4-hidroxi-3-(3-(5-metoxitiofen-2-il)-2-metilacrilol)-2-oxo-2H-piran-6-il)hex-1-en-1-il)carbamato de metilo
64	APY102	((1E)-5-(3-(3-(5-etoxitiofen-2-il)-2-metilacrilol)-4-hidroxi-2-oxo-2H-piran-6-il)hex-1-en-1-il)carbamato de metilo
65	APY103	((1E)-5-(4-hidroxi-3-(2-metil-3-(5-propoxitiofen-2-il)acrilol)-2-oxo-2H-piran-6-il)hex-1-en-1-il)carbamato de metilo
66	APY104	((1E)-5-(3-(3-(5-butil-1-metil-1H-indol-2-il)-2-metilacrilol)-4-hidroxi-2-oxo-2H-piran-6-il)hex-1-en-1-il)carbamato de metilo
67	APY105	((1E)-5-(4-hidroxi-3-(3-(5-isopentil-1-metil-1H-indol-2-il)-2-metilacrilol)-2-oxo-2H-piran-6-il)hex-1-en-1-il)carbamato de metilo
68	APY106	((1E)-5-(4-hidroxi-3-(3-(5-(metoximetil)tiofen-2-il)-2-metilacrilol)-2-oxo-2H-piran-6-il)hex-1-en-1-il)carbamato de metilo
69	APY107	((1E)-5-(4-hidroxi-3-(3-(5-isopropoxitiofen-2-il)-2-metilacrilol)-2-oxo-2H-piran-6-il)hex-1-en-1-il)carbamato de metilo

Número de Ejemplo	Número de Compuesto	Nombre
70	APY108	((1E)-5-(3-(3-(5-(etoximetil)tiofen-2-il)-2-metilacrilol)-4-hidroxi-2-oxo-2H-piran-6-il)hex-1-en-1-il)carbamato de metilo
71	APY109	((1E)-5-(4-hidroxi-3-(2-metil-3-(5-(propoximetil)tiofen-2-il)acrilol)-2-oxo-2H-piran-6-il)hex-1-en-1-il)carbamato de metilo
72	APY110	((1E)-5-(3-(3-(6-etilbenzofuran-2-il)-2-metilacrilol)-4-hidroxi-2-oxo-2H-piran-6-il)hex-1-en-1-il)carbamato de metilo
73	APY111	((1E)-5-(4-hidroxi-3-(3-(6-isopentilbenzofuran-2-il)-2-metilacrilol)-2-oxo-2H-piran-6-il)hex-1-en-1-il)carbamato de metilo
74	APY112	((1E)-5-(4-hidroxi-3-(2-metil-3-(6-(3,3,3-trifluoropropil)benzofuran-2-il)acrilol)-2-oxo-2H-piran-6-il)hex-1-en-1-il)carbamato de metilo
75	APY114	((1E)-5-(4-hidroxi-3-(2-metil-3-(6-(3,3,3-trifluoropropil)benzo[b]tiofen-2-il)acrilol)-2-oxo-2H-piran-6-il)hex-1-en-1-il)carbamato de metilo
76	APY116	((1E)-5-(4-hidroxi-3-(2-metil-3-(5-(2,2,2-trifluoroetoxi)tiofen-2-il)acrilol)-2-oxo-2H-piran-6-il)hex-1-en-1-il)carbamato de metilo
77	APY117	((1 E)-5-(4-hidroxi-3-(2-metil-3-(4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)acrilol)-2-oxo-2H-piran-6-il)hex-1-en-1-il)carbamato de metilo
78	APY119	((1E)-5-(4-hidroxi-3-(2-metil-3-(5-(4-(trifluorometil)fenoxi)tiofen-2-il)acrilol)-2-oxo-2H-piran-6-il)hex-1-en-1-il)carbamato de metilo
79	APY120	((1 E)-5-(3-(3-(4-bromo-5-isobutiltiofen-2-il)-2-metilacrilol)-4-hidroxi-2-oxo-2H-piran-6-il)hex-1-en-1-il)carbamato de metilo
80	APY121	((1 E)-5-(4-hidroxi-3-(2-metil-3-(1-metil-5-propoxi-1H-indol-2-il)acrilol)-2-oxo-2H-piran-6-il)hex-1-en-1-il)carbamato de metilo
81	APY122	((1 E)-5-(3-(3-(5-(sec-butoxi)-1-metil-1H-indol-2-il)-2-metilacrilol)-4-hidroxi-2-oxo-2H-piran-6-il)hex-1-en-1-il)carbamato de metilo
82	APY123	((1E)-5-(3-(3-(5-(sec-butoxi)-1-metil-1H-indol-2-il)-2-metilacrilol)-4-hidroxi-2-oxo-2H-piran-6-il)hex-1-en-1-il)carbamato de metilo
83	APY124	((1E)-5-(3-(3-(3-bromo-5-isobutiltiofen-2-il)-2-metilacrilol)-4-hidroxi-2-oxo-2H-piran-6-il)hex-1-en-1-il)carbamato de metilo
84	APY125	((1E)-5-(3-(3-(5-(ciclopropilmetil)tiofen-2-il)-2-metilacrilol)-4-hidroxi-2-oxo-2H-piran-6-il)hex-1-en-1-il)carbamato de metilo
85	APY126	((1E)-5-(4-hidroxi-3-(2-metil-3-(4-(3,3,3-trifluoropropoxi)fenil)acrilol)-2-oxo-2H-piran-6-il)hex-1-en-1-il)carbamato de metilo
86	APY127	((1E)-5-(4-hidroxi-3-(2-metil-3-(2-metil-4-(3,3,3-trifluoropropil)fenil)acrilol)-2-oxo-2H-piran-6-il)hex-1-en-1-il)carbamato de metilo
87	APY128	((1E)-5-(4-hidroxi-3-(2-metil-3-(2-metil-4-propoxifenil)acrilol)-2-oxo-2H-piran-6-il)hex-1-en-1-il)carbamato de metilo
88	APY129	((1 E)-5-(3-(3-(4-butoxi-2-metilfenil)-2-metilacrilol)-4-hidroxi-2-oxo-2H-piran-6-il)hex-1-en-1-il)carbamato de metilo
89	APY130	((1E)-5-(4-hidroxi-3-(3-(4-isopropoxi-2-metilfenil)-2-metilacrilol)-2-oxo-2H-piran-6-il)hex-1-en-1-il)carbamato de metilo
90	APY131	((1E)-5-(3-(3-(4-(2,2-difluoroetoxi)-2-metilfenil)-2-metilacrilol)-4-hidroxi-2-oxo-2H-piran-6-il)hex-1-en-1-il)carbamato de metilo
91	APY132	((1E)-5-(3-(3-(4-(2,2-difluoroetoxi)fenil)-2-metilacrilol)-4-hidroxi-2-oxo-2H-piran-6-il)hex-1-en-1-il)carbamato de metilo
92	APY135	((1E)-5-(4-hidroxi-3-(2-metil-3-(1-metil-4-(3,3,3-trifluoropropil)-1H-pirrol-2-il)acrilol)-2-oxo-2H-piran-6-il)hex-1-en-1-il)carbamato de metilo
93	APY136	((1E)-5-(3-(3-(2-butiltiazol-5-il)-2-metilacrilol)-4-hidroxi-2-oxo-2H-piran-6-il)hex-1-en-1-il)carbamato de metilo
94	APY137	((1E)-5-(4-hidroxi-3-(3-(2-isopentiltiazol-5-il)-2-metilacrilol)-2-oxo-2H-piran-6-il)hex-1-en-1-il)carbamato de metilo
95	APY138	((1E)-5-(3-(3-(5-(2,2-difluoroetoxi)tiofen-2-il)-2-metilacrilol)-4-hidroxi-2-oxo-2H-piran-6-il)hex-1-en-1-il)carbamato de metilo
96	APY139	((1E)-5-(4-hidroxi-3-(2-metil-3-(5-(3,3,3-trifluoropropoxi)tiofen-2-il)acrilol)-2-oxo-2H-piran-6-il)hex-1-en-1-il)carbamato de metilo
97	APY142	((1E)-5-(4-hidroxi-3-(2-metil-3-(2-piperidin-1-il)tiazol-5-il)acrilol)-2-oxo-2H-piran-6-il)hex-1-en-1-il)carbamato de metilo
98	APY143	((1E)-5-(4-hidroxi-3-(2-metil-3-(1-metil-4-propil-1H-imidazol-2-il)acrilol)-2-oxo-2H-piran-6-il)hex-1-en-1-il)carbamato de metilo

Se presentan datos de exploración para compuestos representativos de la presente invención (compuestos APY15-APY143) y para el compuesto E/E-(±)mixopironina B (Myx B) en las Tablas 3-8:

Tabla 3: Inhibición de ARNP bacteriana.

nombre	CI50 de ARNP de <i>E. coli</i> (nM)	CI50 de ARNP de <i>S. aureus</i> (nM)	CI50 de ARNP de <i>M. tuberculosis</i> (nM)
Myx B	10	70	100
APY15	5	20	200
APY16	30	100	300
APY17	20	100	900
APY18	7	70	600
APY19	7	30	400
APY20	4	20	300
APY21	40	500	300
APY25	10	70	600
APY26	20	200	1000
APY27	10	100	1000
APY28	40	60	200
APY29	40	90	500
APY31	10	50	20
APY32	6	6	2000
APY33	8	10	400
APY34	10	50	3000
APY36	300		
APY37	90		
APY39	80		
APY40	10		
APY41	8		
APY42	30		
APY43	200		
APY48	900		
APY49	10		
APY50	>6000		
APY51	1000		
APY52	2000		
APY53	2000		
APY54	>6000		
APY55	40		
APY56	7		
APY57	>6000		
APY58	80		
APY59	10		
APY60	10		
APY61	20		
APY62	10		
APY64	200		
APY66	1000		
APY67	1000		
APY69	1000		
APY70	>6000		
APY71	400		
APY72	200		
APY73	40		
APY74	40		
APY75	9	80	60
APY76	3	80	50
APY81	10	30	50
APY82	5		
APY84	2	60	20
APY86	20	300	1000
APY87	10	70	30
APY90	30	800	300
APY91	20	600	400
APY94	>6000		>6000

nombre	CI50 de ARNP de <i>E. coli</i> (nM)	CI50 de ARNP de <i>S. aureus</i> (nM)	CI50 de ARNP de <i>M. tuberculosis</i> (nM)
APY95	5		50
APY96	30		100
APY97	20	400	
APY98	6		40
APY100	60		1000
APY101	>6000		>6000
APY102	200		500
APY103	20		20
APY104	8		200
APY105	40		5000
APY106	500		4000
APY107	20		400
APY108	300		700
APY109	80		800
APY110	200		
APY111	50		
APY112	300		
APY114	300		
APY116	30		
APY117	100		
APY119	6		
APY120	20		
APY121	500		
APY122	100		
APY123	500		
APY124	4		
APY125	40		
APY126	80		
APY127	70		
APY128	500		
APY129	50		
APY130	200		
APY131	200		
APY132	200		
APY135	100		
APY136	20		
APY137	10		
APY138	300		
APY139	30		
APY142	600		
APY143	1000		

Tabla 4: Inhibición del crecimiento bacteriano; *Staphylococcus aureus*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Acinetobacter baumannii* y *Escherichia coli*.

5

nombre	CIM de <i>S. aureus</i> 12600 (µg/ml)	CIM de <i>M. tuberculosis</i> H37Rv (µg/ml)	CIM de <i>A. baumannii</i> 19606 (µg/ml)	CIM de <i>E. coli</i> D21f2toIC (µg/ml)
Myx B	0,8	2	>40	0,1
APY15	0,9	>50	6	0,08
APY16	0,6	30	20	0,1
APY17	8	10	10	0,1
APY18	4	10	4	0,07

ES 2 689 541 T3

nombre	CIM de <i>S. aureus</i> 12600 (µg/ml)	CIM de <i>M. tuberculosis</i> H37Rv (µg/ml)	CIM de <i>A. baumannii</i> 19606 (µg/ml)	CIM de <i>E. coli</i> D21f2tolC (µg/ml)
APY19	2	6	<u>10</u>	0,1
APY20	>40	6	>40	0,3
APY21	2	10	<u>20</u>	0,3
APY25	3	6	>40	0,3
APY26	>40	6	>40	0,3
APY27	6	10	<u>20</u>	0,3
APY28	2	6	<u>30</u>	0,3
APY29	4	30	<u>30</u>	0,3
APY31	<u>0,4</u>	3	<u>6</u>	<0,3
APY32	>40	6	>40	0,4
APY33	2	6	<u>20</u>	0,3
APY34	>40	30	<u>10</u>	0,3
APY36	>40	30	>40	0,7
APY37	>40	>50	>40	0,6
APY39	1	3	>40	0,2
APY40	1	6	<u>9</u>	0,4
APY41	0,8	3	>40	<0,2
APY42	>40	30	>40	0,4
APY43	>40	6	>40	0,4
APY48	10	10		
APY49	>40	50	>40	0,3
APY50	>40		>40	2
APY51	>40		>40	0,5
APY52	4	30	>40	0,4
APY53	2	6	>40	0,4
APY54	>40		>40	7
APY55	10	10	>40	0,7
APY56	<u>0,7</u>	10	<u>10</u>	0,2
APY57	>40		>40	1
APY58	1	10	>40	0,2
APY59	<u>0,3</u>	30	<u>7</u>	0,2
APY60	<u>0,4</u>	10	<u>9</u>	0,2
APY61	<u>0,7</u>	10	<u>10</u>	0,2

ES 2 689 541 T3

nombre	CIM de <i>S. aureus</i> 12600 (µg/ml)	CIM de <i>M. tuberculosis</i> H37Rv (µg/ml)	CIM de <i>A. baumannii</i> 19606 (µg/ml)	CIM de <i>E. coli</i> D21f2tolC (µg/ml)
APY62	2		>40	10
APY64	9	30	>40	0,8
APY66	2	6	>40	0,8
APY67	5	50	>40	0,5
APY69	>40		>40	7
APY70	20	30	>40	1
APY71	4		>40	0,5
APY72	2		>40	0,2
APY73	<u>0,6</u>		>40	0,3
APY74	2	10	>40	0,2
APY75	<u>0,3</u>	30	<u>4</u>	0,1
APY76	<u>0,2</u>	30	<u>4</u>	<u>0,09</u>
APY81	0,4	10	<u>20</u>	<u>0,08</u>
APY82	10	>50	<u>20</u>	<u>0,07</u>
APY84	3	30	>40	0,1
APY86	>40	>50	>40	0,2
APY87	1	>50	>40	0,2
APY90	0,9	10	<u>10</u>	<u>0,07</u>
APY91	<u>0,7</u>	50	<u>9</u>	<u>0,08</u>
APY94	>40		>40	3
APY95	0,8	10	<u>10</u>	0,1
APY96	2	6	<u>10</u>	0,1
APY97	2	>50	>40	0,1
APY98	1	50	<u>20</u>	0,1
APY100	>40		>40	1
APY101	>40		>40	3
APY102	10	30	>40	1
APY103	2	30	>40	0,4
APY104	5	>50	<u>9</u>	0,1
APY105	>40		>40	2
APY106	>40		>40	3
APY107	2	10	>40	0,1
APY108	10	30	>40	0,4

ES 2 689 541 T3

nombre	CIM de <i>S. aureus</i> 12600 (µg/ml)	CIM de <i>M. tuberculosis</i> H37Rv (µg/ml)	CIM de <i>A. baumannii</i> 19606 (µg/ml)	CIM de <i>E. coli</i> D21f2tolC (µg/ml)
APY109	3	30	>40	0,2
APY110	8	30	>40	0,3
APY111	>40		>40	0,3
APY112	>40		>40	0,2
APY114	>40		>40	0,2
APY116	1	6	>40	0,2
APY117	2	10	>40	0,4
APY119	2	>50	>40	0,1
APY120	1	>50	30	0,2
APY121	>40	>50	>40	0,8
APY122	>40	>50	>40	0,5
APY123	>40	>50	>40	2
APY124	0,9	50	<u>6</u>	0,3
APY125	1	10	<u>20</u>	0,6
APY126	1	6	>40	0,3
APY127	2	50	>40	0,4
APY128	4	30	>40	0,6
APY129	2	30	<u>40</u>	0,3
APY130	3	30	>40	2
APY131	8	30	>40	0,7
APY132	5	10	>40	0,7
APY135	10		>40	2
APY136	1	6	>40	0,2
APY137	1	6	>40	<u>0,08</u>
APY138	10	10	>40	0,5
APY139	2	6	>40	0,2
APY142	20		>40	1
APY143	>40		>40	10

Tabla 5: Inhibición del crecimiento bacteriano: *Bacillus anthracis*, *Francisella tularensis*, *Yersinia pestis*, *Burkholderia mallei*, *Burkholderia pseudomallei* y *Brucella melitensis*.

nombre	CIM de <i>B. anthracis</i> Vollum-1b (µg/ml)	CIM de <i>F. tularensis</i> SCHU4 (µg/ml)	CIM de <i>Y. pestis</i> C092 (µg/ml)	CIM de <i>B. mallei</i> CHN7 (µg/ml)	CIM de <i>B. pseudomallei</i> Humano/ de sangre/ OH (µg/ml)	CIM de <i>B. melitensis</i> 16M (µg/ml)
MyxB	6	2	50	6	30	2

ES 2 689 541 T3

nombre	CIM de <i>B. anthracis</i> Vollum-1b (µg/ml)	CIM de <i>F. tularensis</i> SCHU4 (µg/ml)	CIM de <i>Y. pestis</i> C092 (µg/ml)	CIM de <i>B. mallei</i> CHN7 (µg/ml)	CIM de <i>B. pseudomallei</i> Humano/ de sangre/ OH (µg/ml)	CIM de <i>B. melitensis</i> 16M (µg/ml)
APY15	0,4	0,4	3	0,8	3	0,4
APY16	2	0,8	10	2	6	0,8
APY17	2	0,8	10	3	30	2
APY18	2	3	6	2	6	0,8
APY19	2	6	6	0,8	3	0,4
APY20	2	0,8	>50	2	>50	0,8
APY21	3	3	>50	6	10	2
APY25	0,2	3	30	2	6	0,8
APY26	2	2	>50	6	>50	2
APY27	3	3	>50	6	50	2
APY28	6	30	30	10	30	0,4
APY29	3	10	10	3	10	0,8
APY31	0,4	6	10	2	6	0,8
APY32	2	0,8	>50	2	6	2
APY33	2	3	6	2	6	0,4
APY34	3	6	>50	3	30	3
APY36	6	6	>50	>50	>50	>50
APY37	50	50	>50	50	>50	10
APY39	3	30	30	10	50	0,4
APY40	10	>50	>50	>50	>50	3
APY41	2	6	30	6	10	0,8
APY42	10	50	>50	50	50	6
APY43	10	30	>50	50	50	3
APY48	6	10	>50	50	>50	6
APY49	10	30	>50	50	>50	10
APY50						
APY51						
APY52	2	30		50	>50	3
APY53	3	50		>50	>50	10
APY54						
APY55	2	30		50	>50	30
APY56	0,2	6		3	6	3
APY57						
APY58	10	50		50	50	>50
APY59	2	10		6	10	6
APY60	3	10		30	30	6
APY61	6	30		30	30	>50
APY62						
APY64	50	50		>50	>50	10
APY66	10	>50		>50	>50	10
APY67	30	50		>50	>50	10
APY69						
APY70	50	>50		>50	>50	30
APY71	30	>50		>50	>50	10
APY72	3	10		10	50	2
APY73	2	10		50	50	3
APY74	10	50		>50	>50	10
APY75	0,8	10		6	6	3
APY76	0,4	10		6	6	3
APY81	2	30		10	10	2
APY82	3	10		6	6	2
APY117	10	>50	50	50	>50	10
APY119	0,8	50	3	3	6	3
APY120	2	50	6	6	10	3
APY121	>50	>50	>50	>50	>50	>50
APY122	50	50	>50	>50	>50	>50
APY123	>50	>50	>50	>50	>50	>50
APY124	0,2	6	6	10	30	10
APY125	6	>50	6	10	50	6

nombre	CIM de <i>B. anthracis</i> Vollum-1b (µg/ml)	CIM de <i>F. tularensis</i> SCHU4 (µg/ml)	CIM de <i>Y. pestis</i> C092 (µg/ml)	CIM de <i>B. mallei</i> CHN7 (µg/ml)	CIM de <i>B. pseudomallei</i> Humano/ de sangre/ OH (µg/ml)	CIM de <i>B. melitensis</i> 16M (µg/ml)
APY126	3	>50	30	50	>50	10
APY127	6	>50	50	50	50	50
APY128	10	>50	>50	>50	>50	>50
APY129	3	>50	30	50	>50	10
APY130	10	>50	>50	>50	>50	>50
APY131	30	>50	>50	>50	>50	>50
APY132	30	>50	>50	>50	>50	30
APY136	10	>50	10	30	50	6
APY137	3	50	10	10	30	6
APY138	50	>50	50	>50	>50	50
APY139	6	>50	10	50	>50	10

Tabla 6: Inhibición del crecimiento bacteriano; *Staphylococcus aureus* resistente a fármacos (*Staphylococcus aureus* resistente a meticilina, SARM; *Staphylococcus aureus* resistente a rifampina, SARR; *Staphylococcus aureus* resistente a linezolid, SARL; y *Staphylococcus aureus* intermedio para vancomicina, SAIV).

nombre	CIM de <i>S. aureus</i> SARM BAA-1707 (µg/ml)	CIM de <i>S. aureus</i> SARM BAA-1717 (µg/ml)	CIM de <i>S. aureus</i> SARR 12600-Rif (µg/ml)	CIM de <i>S. aureus</i> SARL NRS120 (µg/ml)	CIM de <i>S. aureus</i> SAIV NRS1 (µg/ml)
Myx B	0,9	0,8	1	0,5	0,5
APY41	0,6	0,6	0,9		
APY60	0,4	0,5	0,7		
APY61	0,9	0,9	1	0,4	0,4
APY66	2	2	3		
APY73	1	1	2		
APY81	0,5	0,9	0,8		
APY90	2	2	2		
APY91	2	2	2		
APY95	0,3	0,4	0,5		
APY96	2	2	2		
APY107	2	2	2		
APY108	20	20	20		
APY109	7	7	7		
APY116	2	2	2	0,8	0,7

Tabla 7: Eficacia antibacteriana en ratones: peritonitis por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM): administración intravenosa de compuestos de ensayo.

nombre	DP50 (mg/kg)
Myx B	20
APY60	20
APY61	20
APY116	20

Tabla 8: Eficacia antibacteriana en ratones: peritonitis por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM): administración oral de compuestos de ensayo.

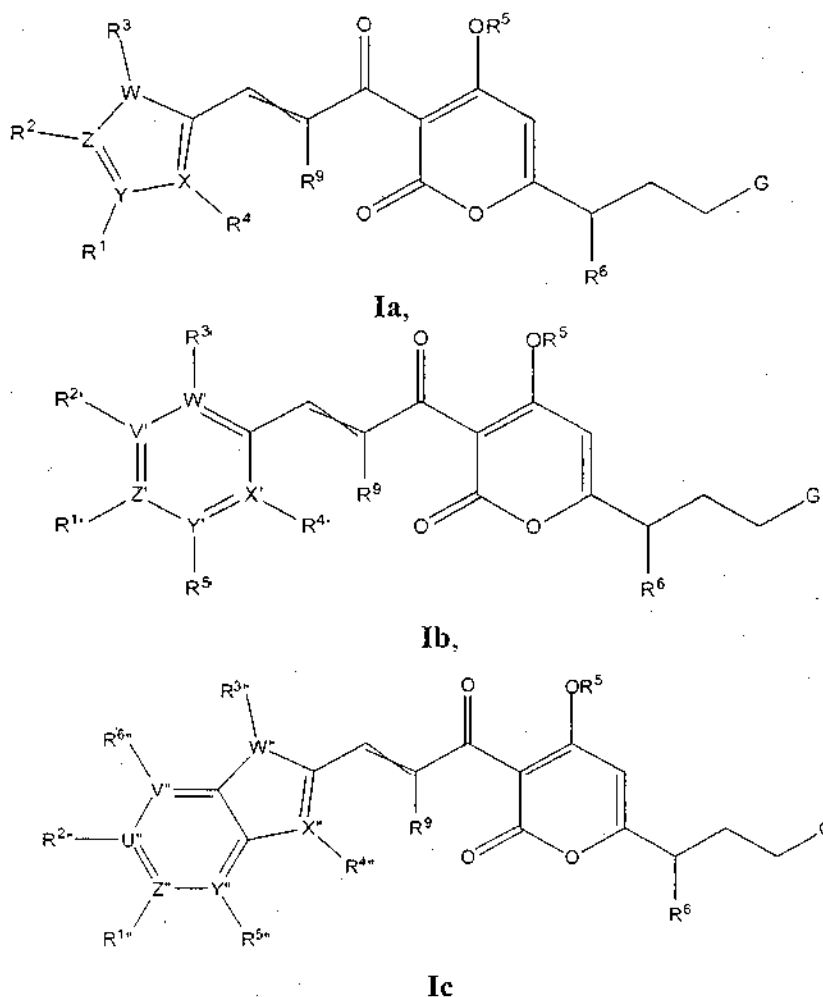
nombre	DP50 (mg/kg)
Myx B	50
APY116	50

Los datos en la Tabla 3 muestran que determinados compuestos según la fórmula estructural general (Ia), (Ib) y (Ic) inhiben potentemente ARN polimerasas bacterianas.

- 5 Los datos en la Tabla 3 muestran que determinados compuestos según la fórmula estructural general (Ia), (Ib) y (Ic) son al menos aproximadamente 5 veces más potentes que Myx B en la inhibición de ARN polimerasa de *Escherichia coli*, al menos 10 veces más potente que Myx B en la inhibición de ARN polimerasa de *Staphylococcus aureus* o al menos aproximadamente 5 veces más potente que Myx B en la inhibición de ARN polimerasa de *Mycobacterium tuberculosis*.
- 10 Los datos en las Tablas 4 -6 muestran que determinados compuestos según la fórmula estructural general (Ia), (Ib) y (Ic) inhiben potentemente los patógenos bacterianos grampositivos *Staphylococcus aureus* (incluyendo cepas tanto sensibles a fármacos como resistentes a fármacos), *Mycobacterium tuberculosis* y *Bacillus anthracis*, y los patógenos gramnegativos *Acinetobacter baumannii*, *Francisella tularensis*, *Yersinia pestis*, *Burkholderia mallei*, *Burkholderia pseudomallei* y *Brucella melitensis*.
- 15 Los datos en las Tablas 4 -6 muestran además que determinados compuestos según la fórmula estructural general (Ia), (Ib) y (Ic) son al menos aproximadamente 4 veces más potentes que Myx B en la inhibición de *Staphylococcus aureus*, al menos aproximadamente 30 veces más potentes que Myx B en la inhibición de *Bacillus anthracis*, al menos aproximadamente 10 veces más potentes que Myx B en la inhibición de *Acinetobacter baumannii*, al menos aproximadamente 5 veces más potentes que Myx B en la inhibición de *Francisella tularensis*, al menos aproximadamente 15 veces más potentes que Myx B en la inhibición de *Yersinia pestis*, al menos aproximadamente 10 veces más potentes que Myx B en la inhibición de *Burkholderia mallei*, al menos aproximadamente 8 veces más potente que Myx B en la inhibición de *Burkholderia pseudomallei* o al menos aproximadamente 5 veces más potente que Myx B en la inhibición de *Brucella melitensis*.
- 20 Los datos en las Tablas 4 -5 muestran además que determinados compuestos según la fórmula estructural general (Ia), (Ib) y (Ic) inhiben potentemente un patógeno bacteriano que Myx B no inhibe, *Acinetobacter baumannii*, lo que indica que determinados compuestos según la fórmula estructural general (Ia), (Ib) y (Ic) muestran un espectro más amplio de actividad antibacteriana que Myx B.
- 25 Los datos en las Tablas 7-8 indican que determinados compuestos de la presente invención eliminan la infección y previenen la muerte en un mamífero. La Tabla 7 presenta datos de experimentos con ratones infectados de forma sistémica con *Staphylococcus aureus* resistentes a meticilina (SARM) y compuestos administrados por vía intravenosa. La Tabla 8 presenta datos de experimentos con ratones infectados de forma sistémica con *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM) y compuestos de ensayo administrados por vía oral.
- 30 Los datos en las Tablas 7-8 indican además que determinados compuestos de la presente invención son al menos tan potentes como Myx B en la eliminación de la infección y la prevención de la muerte en un mamífero.
- 35 Los datos en las Tablas 7-8 indican que determinados compuestos de la presente invención son capaces de eliminar la infección y prevenir la muerte en un mamífero cuando se administran por vía intravenosa o cuando se administran por vía oral.
- 40

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un compuesto de fórmula Ia, Ib o Ic:



o una de sus sales, en donde:

W es azufre, oxígeno o nitrógeno;

X, Y y Z son individualmente carbono o nitrógeno, en donde al menos dos de X, Y y Z son carbono;

uno de R¹ y R² es alquilo C₁-C₁₀, alquenilo C₂-C₁₀, alcoxi C₁-C₁₀, ariloxi, heteroariloxi o NR^aR^b, en donde cualquier alquilo C₁-C₁₀, alquenilo C₂-C₁₀ o alcoxi C₁-C₁₀, está opcionalmente sustituido con uno o más de halógeno, hidroxilo, alcoxi C₁-C₅, tetrahydrofuranoilo o furanilo, y en donde cualquier ariloxi o heteroariloxi está opcionalmente sustituido con uno o más de halógeno, hidroxilo, alquilo C₁-C₅ o alcoxi C₁-C₅, en donde cualquier alquilo C₁-C₅ y alcoxi C₁-C₅ está opcionalmente sustituido con uno o más de halógeno, hidroxilo o alcoxi C₁-C₅; o uno de R¹ y R² es un heterociclo saturado, parcialmente insaturado o aromático de 5-6 miembros que está opcionalmente sustituido con uno o más de halógeno, hidroxilo, alquilo C₁-C₁₀, alquenilo C₂-C₁₀ o alcoxi C₁-C₁₀; y el otro de R¹ y R² está ausente o es uno de H, halógeno o alquilo C₁-C₁₀;

R³ está ausente o es uno de H, alquilo C₁-C₂ o alquilo C₁-C₂ sustituido con halógeno;

R⁴ está ausente o es uno de H, halógeno, alquilo C₁-C₂ o alquilo C₁-C₂ sustituido con halógeno;

V', W', X', Y' y Z' son individualmente carbono o nitrógeno, en donde al menos tres de V', W', X', Y' y Z' son carbono;

uno de R¹ y R² es alquilo C₁-C₁₀, alquenilo C₂-C₁₀, alcoxi C₁-C₁₀, ariloxi, heteroariloxi o NR^aR^b, en donde cualquier alquilo C₁-C₁₀, alquenilo C₂-C₁₀ o alcoxi C₁-C₁₀, está opcionalmente sustituido con uno o más de halógeno, hidroxilo, alcoxi C₁-C₅, tetrahydrofuranoilo o furanilo, y en donde cualquier ariloxi o heteroariloxi está

opcionalmente sustituido con uno o más de halógeno, hidroxi, alquilo C₁-C₅ o alcoxi C₁-C₅, en donde cualquier alquilo C₁-C₅ y alcoxi C₁-C₅ está opcionalmente sustituido con uno o más de halógeno, hidroxi o alcoxi C₁-C₅; o uno de R¹ y R² es un heterociclo saturado, parcialmente insaturado o aromático de 5-6 miembros que está opcionalmente sustituido con uno o más de halógeno, hidroxi, alquilo C₁-C₁₀, alquenilo C₂-C₁₀ o alcoxi C₁-C₁₀; y el otro de R¹ y R² está ausente o es uno de H, halógeno o alquilo C₁-C₁₀;

R³, R⁴, y R⁵ están cada uno independientemente ausentes o son H, halógeno, alquilo C₁-C₂ o alquilo C₁-C₂ sustituido con halógeno;

W" es azufre, oxígeno o nitrógeno;

U", V", X", Y" y Z" son individualmente carbono o nitrógeno, en donde al menos tres de U", V", X", Y" y Z" son carbono;

uno de R^{1"} y R^{2"} es alquilo C₁-C₁₀, alquenilo C₂-C₁₀, alcoxi C₁-C₁₀, ariloxi, heteroariloxi o NR^aR^b, en donde cualquier alquilo C₁-C₁₀, alquenilo C₂-C₁₀ o alcoxi C₁-C₁₀, está opcionalmente sustituido con uno o más de halógeno, hidroxi, alcoxi C₁-C₅, tetrahidrofuranoilo o furanilo, y en donde cualquier ariloxi o heteroariloxi está opcionalmente sustituido con uno o más de halógeno, hidroxi, alquilo C₁-C₅ o alcoxi C₁-C₅, en donde cualquier alquilo C₁-C₅ y alcoxi C₁-C₅ está opcionalmente sustituido con uno o más de halógeno, hidroxi o alcoxi C₁-C₅; o uno de R¹ y R² es un heterociclo saturado, parcialmente insaturado o aromático de 5-6 miembros que está opcionalmente sustituido con uno o más de halógeno, hidroxi, alquilo C₁-C₁₀, alquenilo C₂-C₁₀ o alcoxi C₁-C₁₀; y el otro de R¹ y R² está ausente o es uno de H, halógeno o alquilo C₁-C₁₀;

R^{3"} está ausente o es uno de H, alquilo C₁-C₂ o alquilo C₁-C₂ sustituido con halógeno;

R^{4"}, R^{5"}, y R^{6"} están cada uno independientemente ausentes o son H, halógeno, alquilo C₁-C₂ o alquilo C₁-C₂ sustituido con halógeno;

R⁵ y R⁶ son individualmente H o metilo;

G es uno de -CH=CH-NHC(O)-R⁷, -CH=CH-NHC(S)-R⁷, -CH₂CH₂NHC(O)-R⁷, o -CH₂CH₂NHC(S)-R⁷;

R⁷ es uno de -O(alquilo C₁-C₆) o -S(alquilo C₁-C₆);

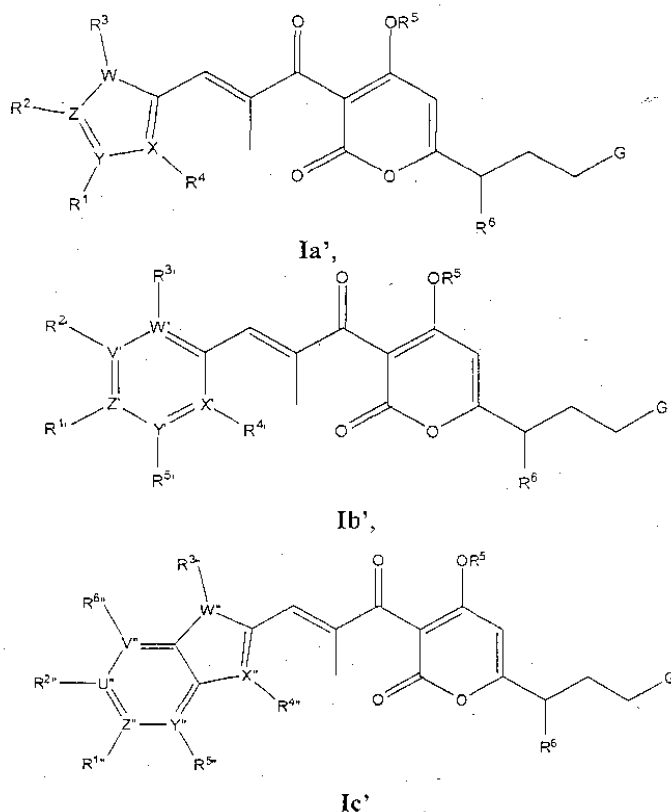
R⁹ es alquilo C₁-C₁₀ opcionalmente sustituido con NR^aR^b;

cada R^a es alquilo C₁-C₁₀ que está opcionalmente sustituido con uno o más de halógeno, hidroxi o alcoxi C₁-C₅;

cada R^b es H o alquilo C₁-C₁₀ que está opcionalmente sustituido con uno o más de halógeno, hidroxi o alcoxi C₁-C₅; y

el término "alquilo" también incluye grupos cicloalquilo, así como un grupo (cicloalquil)alquilo.

2. El compuesto de la reivindicación 1, que tiene la fórmula Ia', Ib' o Ic'



o una de sus sales, en donde:

W es azufre, oxígeno o nitrógeno;

X, Y y Z son individualmente carbono o nitrógeno, en donde al menos dos de X, Y y Z son carbono;

uno de R¹ y R² es alquilo C₁-C₈ o alcoxi C₁-C₈ opcionalmente sustituido con uno o más de halógeno, hidroxi, alcoxi o furanilo; y el otro de R¹ y R² está ausente o es uno de H, halógeno o alquilo C₁-C₈;

R³ está ausente o es uno de H, alquilo C₁-C₂ o alquilo C₁-C₂ sustituido con halógeno;

R⁴ está ausente o es uno de H, halógeno, alquilo C₁-C₂ o alquilo C₁-C₂ sustituido con halógeno;

V', W', X', Y' y Z' son individualmente carbono o nitrógeno; en donde al menos cuatro de V', W', X', Y' y Z' son carbono;

uno de R¹ y R² es alquilo C₁-C₈ o alcoxi C₁-C₈ opcionalmente sustituido con uno o más de halógeno, hidroxi, alcoxi o furanilo; y el otro de R¹ y R² está ausente o es uno de H, halógeno o alquilo C₁-C₈;

R³, R⁴, y R⁵ está cada uno ausente, o cada uno de R³, R⁴, y R⁵ es uno de H, halógeno, alquilo C₁-C₂ o alquilo C₁-C₂ sustituido con halógeno;

W'' es azufre, oxígeno o nitrógeno;

U'', V'', X'', Y'' y Z'' son individualmente carbono o nitrógeno, en donde al menos tres de U'', V'', X'', Y'' y Z'' son carbono;

uno de R¹ y R² es alquilo C₁-C₈ o alcoxi C₁-C₈ opcionalmente sustituido con uno o más de halógeno, hidroxi, alcoxi o furanilo; y el otro de R¹ y R² está ausente o es uno de H, halógeno o alquilo C₁-C₈;

R³ está ausente o es uno de H, alquilo C₁-C₂ o alquilo C₁-C₂ sustituido con halógeno;

R⁴, R⁵ y R⁶ está cada uno ausente, o cada uno de R⁴, R⁵ y R⁶ es H, halógeno, alquilo C₁-C₂ o alquilo C₁-C₂ sustituido con halógeno; y

R⁵ y R⁶ son individualmente H o metilo;

G es uno de -CH=CH-NHC(O)-R⁷, -CH=CH-NHC(S)-R⁷, -CH₂CH₂NHC(O)-R⁷, o -CH₂CH₂NHC(S)-R⁷; y

R⁷ es uno de -O(alquilo C₁-C₆) o -S(alquilo C₁-C₆).

3. El compuesto de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, que es un compuesto de fórmula Ia o Ia', o una sal del mismo.

4. El compuesto de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, que es un compuesto de fórmula Ib o Ib', o una sal del mismo.

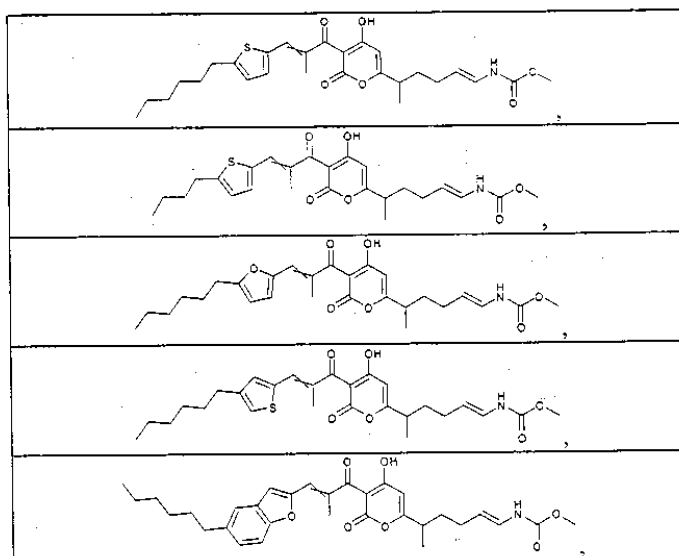
5. El compuesto de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, que es un compuesto de fórmula Ic o Ic', o una sal del mismo.

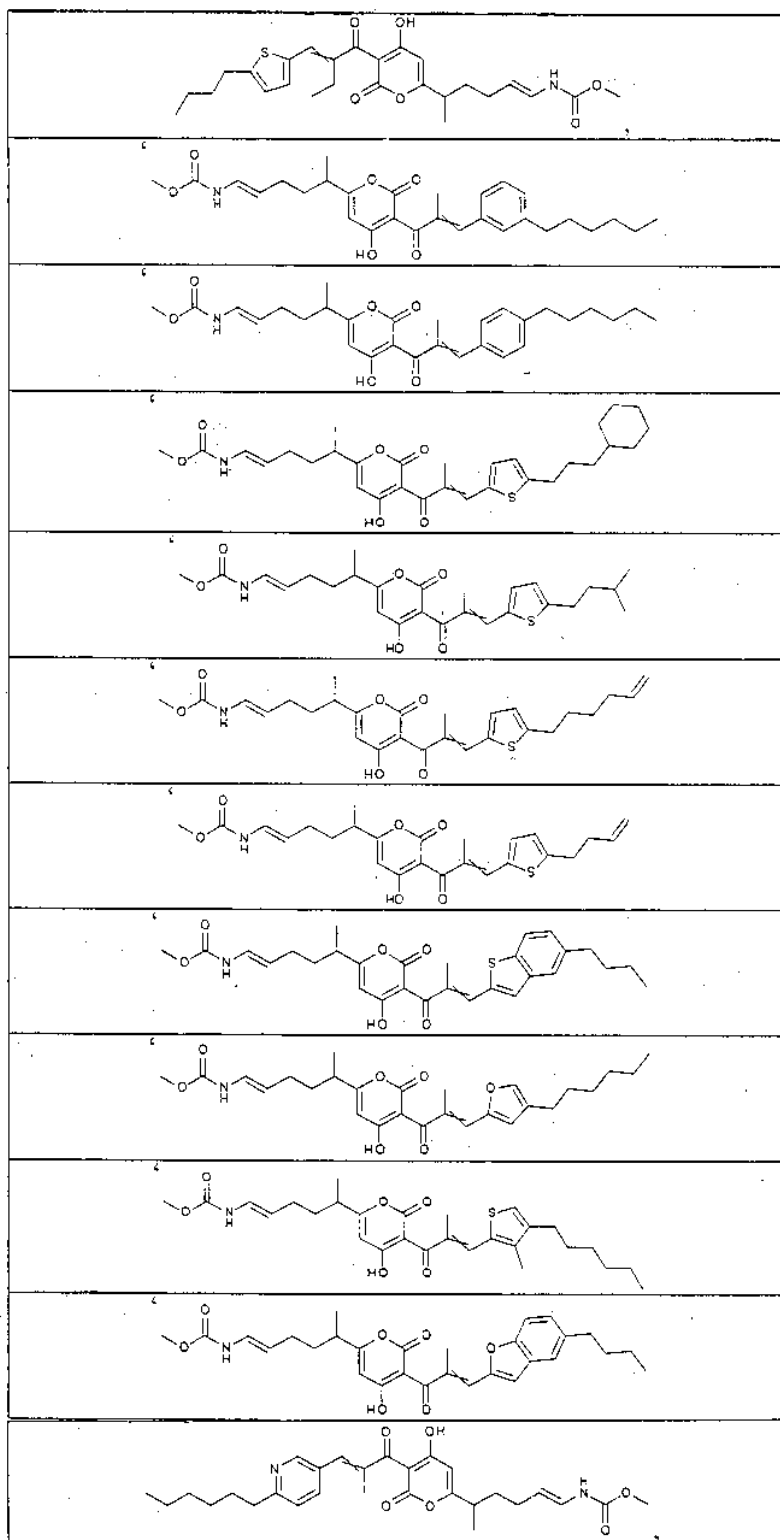
6. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, o una sal del mismo, en donde R⁶ es H.

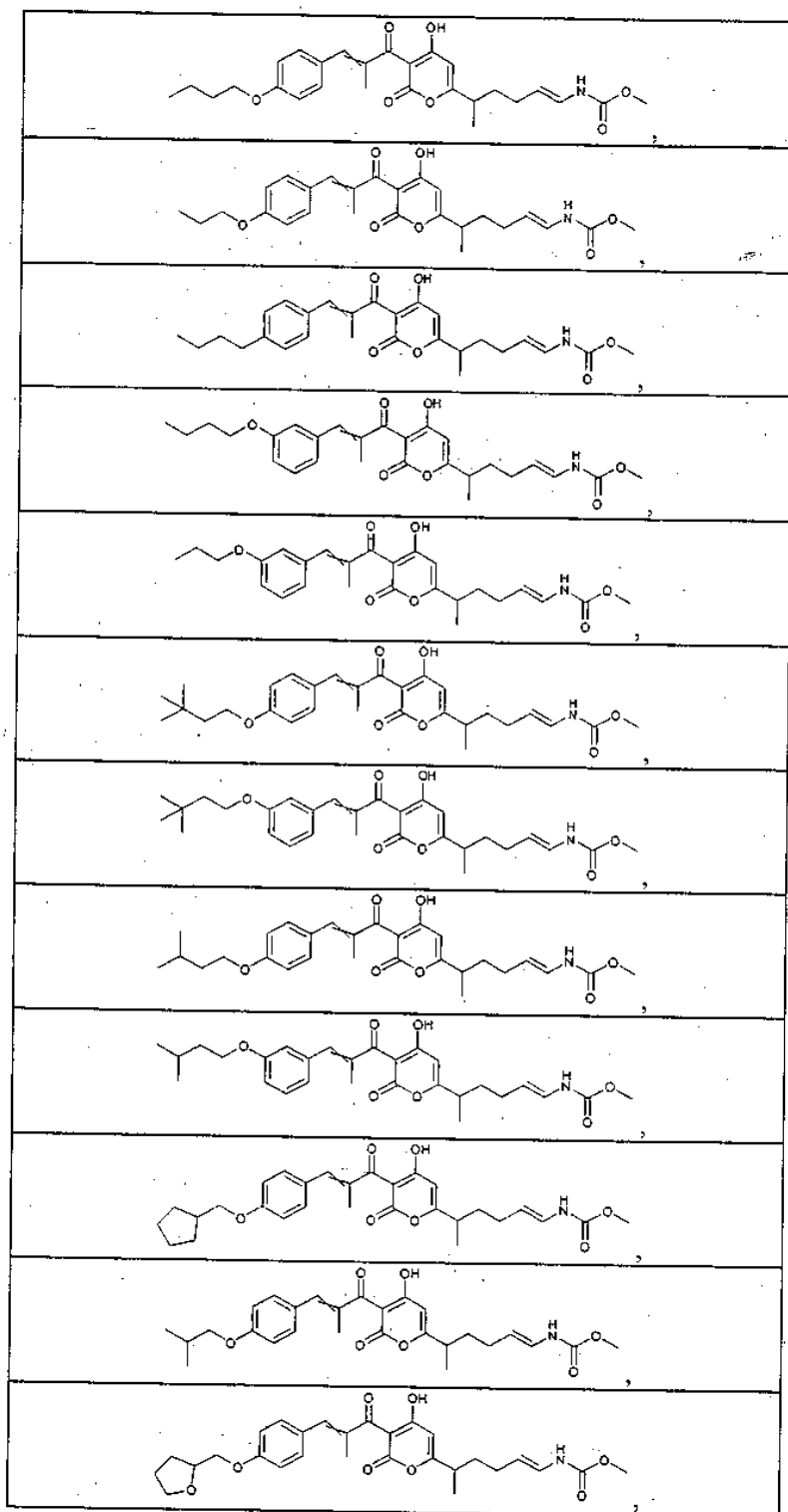
7. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, o una sal del mismo, en donde R⁶ es metilo.

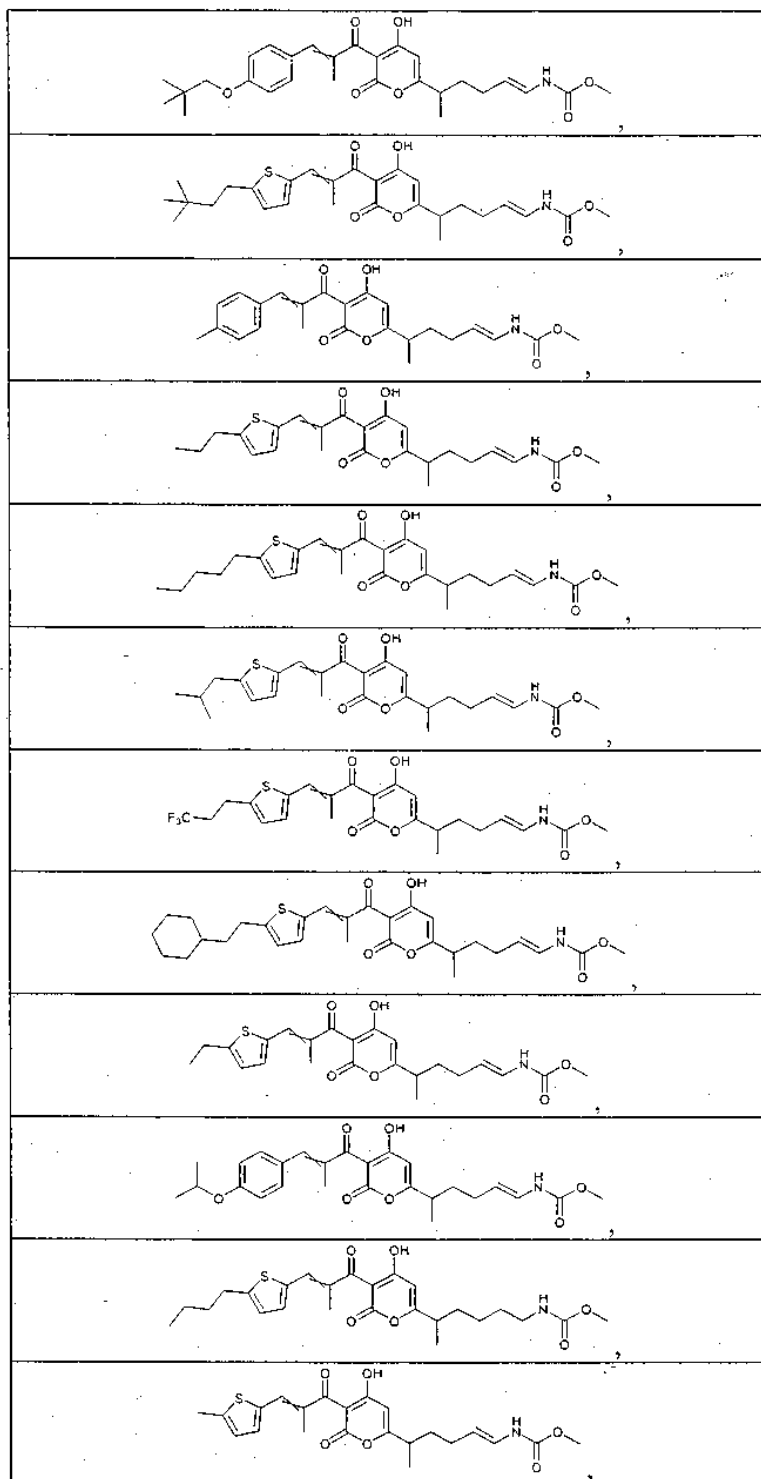
8. El compuesto de la reivindicación 7, o una sal del mismo, en donde R⁶ es metilo y en donde al menos un 90 % del compuesto, o una sal del mismo, es el estereoisómero R.

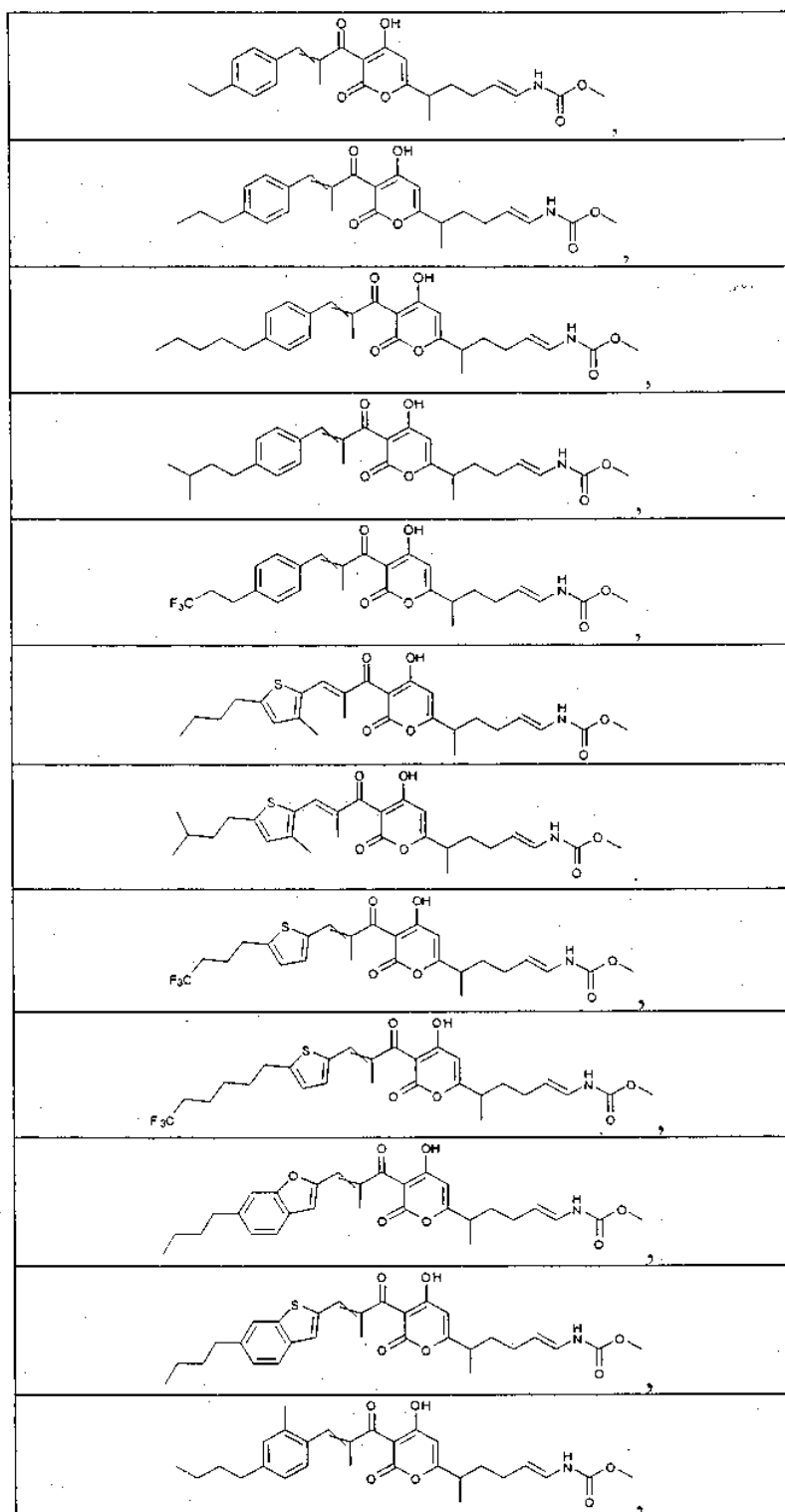
9. Un compuesto de la reivindicación 1, seleccionado entre

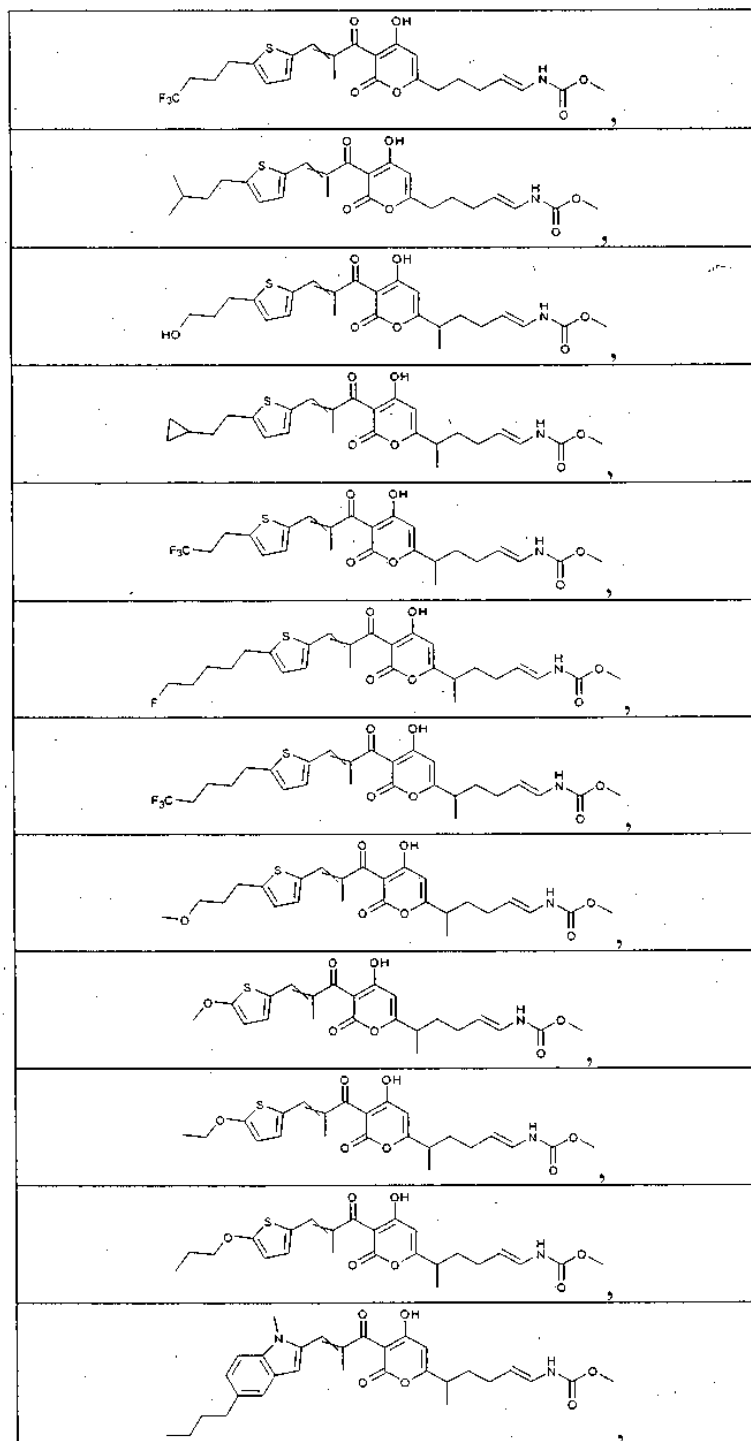


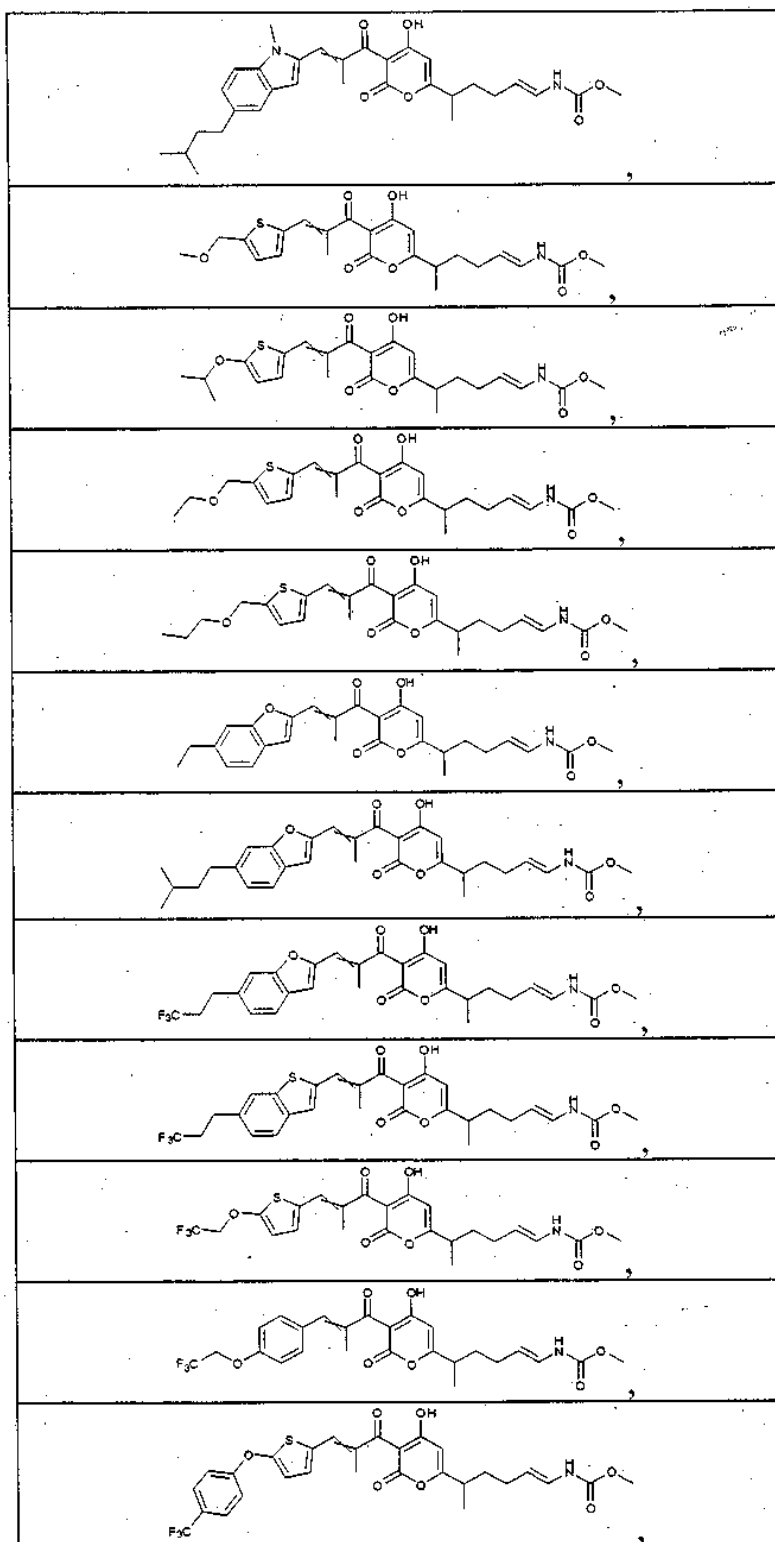


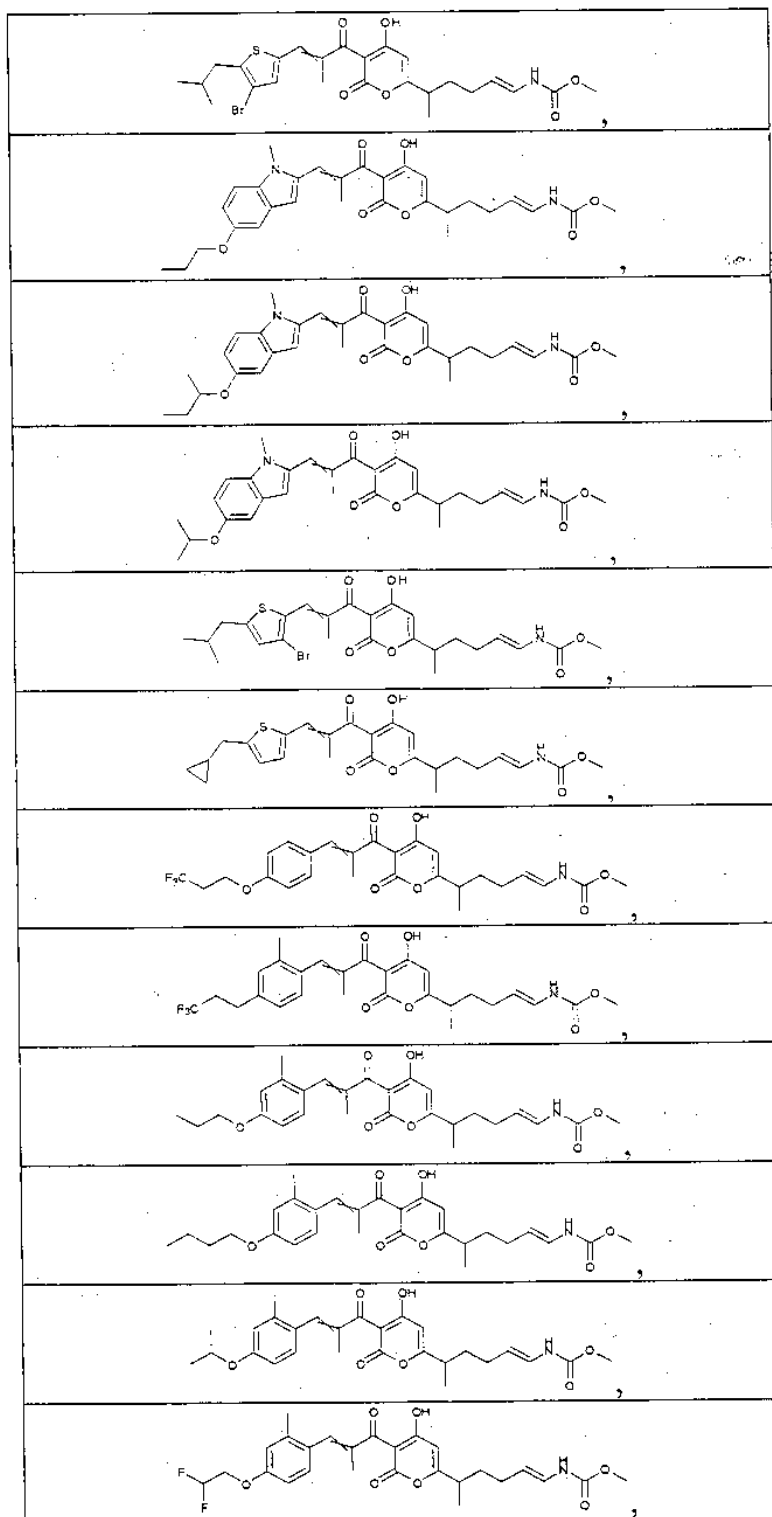


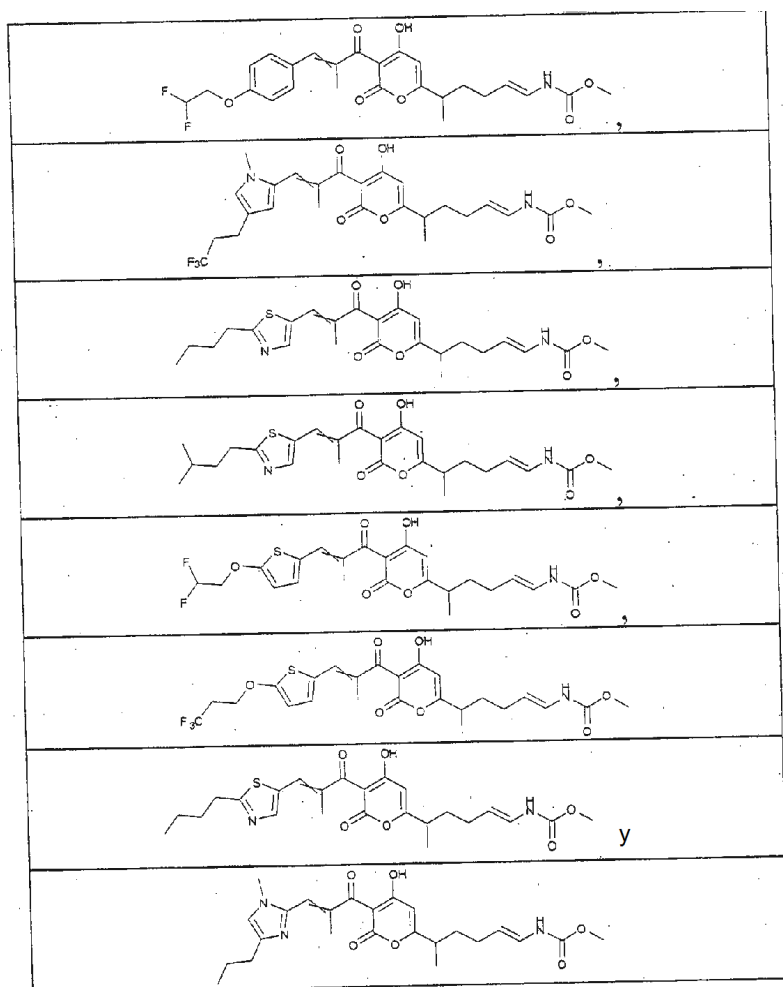












y sales del mismo.

- 5 10. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento médico.
11. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en la profilaxis o el tratamiento de una infección bacteriana.
- 10 12. Una composición que comprende el compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 15 13. El uso no terapéutico de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o una sal del mismo, como un inhibidor de una ARN polimerasa bacteriana.
14. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o una sal del mismo, para su uso como un agente antibacteriano.
- 20 15. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o una sal del mismo, para su uso como un desinfectante, un esterilizante, un antipodredumbre, un antiséptico o un antiinfeccioso.