

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 381 446**

51 Int. Cl.:
C07D 215/22 (2006.01)
A61K 31/4704 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **08717511 .3**
96 Fecha de presentación: **07.03.2008**
97 Número de publicación de la solicitud: **2134691**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **23.12.2009**

54 Título: **Derivado de quinolinona como inhibidores de PARP y TANK**

30 Prioridad:
08.03.2007 EP 07103788
08.03.2007 US 893680 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
28.05.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
28.05.2012

73 Titular/es:
JANSSEN PHARMACEUTICA, N.V.
TURNHOUTSEWEG 30
2340 BEERSE, BE

72 Inventor/es:
Vialard, Jorge Eduardo; Angibaud, Patrick René;
Mevellec, Laurence Anne; Meyer, Christophe;
Freyne, Eddy J. Edgard; Pilatte, Isabelle Noëlle '7 '7
Roux, Bruno; Pasquier, Elisabeth Thérèse J.;
Bourdrez, Xavier Marc; Adelinet, Christophe D.;
Marconnet-Decrane, Laurence Françoise Bernadette;
Macritchie, Jacqueline Anne; Duffy, James Edward S.;
Owens, Andrew Pate; Storck, Pierre-Henri y
Poncelet, Virginie Sophie

74 Agente/Representante:
Linage González, Rafael

ES 2 381 446 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de quinolinona como inhibidores de PARP y TANK

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a inhibidores de PARP y proporciona compuestos y composiciones que contienen los compuestos dados a conocer. Además, la presente invención proporciona métodos de uso de los inhibidores de PARP dados a conocer por ejemplo como medicamento.

10

Antecedentes de la invención

La enzima nuclear poli(ADP-ribosa) polimerasa-1 (PARP-1) es un miembro de la familia de enzimas PARP. Esta creciente familia de enzimas consiste en PARP tales como, por ejemplo: PARP-1, PARP-2, PARP-3 y Vault-PARP; y tanquirasas (TANK), tales como, por ejemplo: TANK-1 y TANK-2. PARP también se denomina poli(adenosina 5'-difosfo-ribosa) polimerasa o PARS (poli(ADP-ribosa) sintetasa).

15

Las tanquirasas (TANK) se identificaron como componentes del complejo telomérico humano. También se ha propuesto que desempeñan papeles en la regulación del huso mitótico y en el tráfico vesicular y pueden servir como andamiajes para proteínas implicadas en otros procesos celulares diversos. Los telómeros, que son esenciales para el mantenimiento y la estabilidad cromosómicos, se mantienen por la telomerasa, una transcriptasa inversa especializada. Las TANK son (ADP-ribosa)transferasas con algunas características tanto de proteínas de señalización como citoesqueléticas. Contienen el dominio PARP, que cataliza la poli-ADP-ribosilación de proteínas sustrato, el motivo alfa estéril, que se comparte con determinadas moléculas de señalización y el dominio ANK, que contiene de 16 a 24 repeticiones de anquirina, también presentes en la proteína anquirina citoesquelética. El dominio ANK interacciona con una variedad de diferentes proteínas, incluyendo la proteína telomérica factor 1 de unión a repeticiones teloméricas (TRF-1). Por tanto, estas proteínas se denominaron ADP-ribosa polimerasas que interaccionan con TRF1, relacionadas con anquirina (TANK).

20

25

Una función de las TANK es la ADP-ribosilación de TRF-1. La función telomérica humana está regulada por un complejo de proteínas asociadas a telómero que incluye las dos proteínas de unión a ADN específicas del telómero, TRF-1 y TRF-2. TRF-2 protege los extremos cromosómicos, y TRF-1 regula la longitud de telómero. La ADP-ribosilación inhibe la capacidad de TRF-1 para unirse a ADN telomérico. Esta poli-ADP-ribosilación de TRF-1 libera TRF-1 de los telómeros, abriendo de ese modo el complejo telomérico y permitiendo el acceso a telomerasa. Por tanto, las TANK funcionan como reguladores positivos de la longitud de telómero, permitiendo el alargamiento de los telómeros por telomerasa.

30

35

Se sugieren otros papeles para las TANK por la identidad de las proteínas con las que interaccionan, la aminopeptidasa sensible a insulina, las proteínas Mcl1 (que son miembros de la familia Bcl-2), el antígeno nuclear 1 de Epstein-Barr, la proteína del aparato mitótico y nuclear y el factor citoplasmático y heterocromático TAB182, y sus diversas ubicaciones subcelulares (poros nucleares, aparato de Golgi y centrosomas mitóticos).

40

La tanquirasa-2 (TANK-2) difiere de la tanquirasa-1 (TANK-1) en que carece de un dominio HPS N-terminal (que se compone de repeticiones homopoliméricas de residuos de His, Pro y Ser), que se encuentran en TANK1. Sin embargo, probablemente tiene ciertas funciones solapantes con la tanquirasa-1, dado que ambas proteínas tienen ubicaciones subcelulares similares, se asocian entre sí y se unen a muchas proteínas iguales.

45

PARP-1 es una proteína nuclear principal de 116 kDa que consiste en tres dominios: un dominio de unión a ADN N-terminal que contiene dos dedos de zinc, un dominio de automodificación y un dominio catalítico C-terminal. La enzima sintetiza poli(ADP-ribosa), un polímero ramificado que puede consistir en más de 200 unidades de ADP-ribosa. Los aceptores proteicos de poli (ADP-ribosa) están implicados directa o indirectamente en el mantenimiento de la integridad del ADN. Incluyen histonas, proteínas HMG, topoisomerasas, ADN y ARN polimerasas, ADN ligasas, endonucleasas dependientes de Ca^{2+} y Mg^{2+} y factores de reparación de escisión de bases y de reparación de roturas de cadena sencilla. La proteína PARP se expresa en un alto nivel en muchos tejidos, de la manera más particular en el sistema inmunitario, corazón, cerebro y células de líneas germinales. En condiciones fisiológicas normales, existe una mínima actividad PARP. Sin embargo, el daño del ADN provoca una activación inmediata de PARP de hasta 500 veces. La producción resultante de poli (ADP-ribosa) tiene tres consecuencias: en primer lugar, la poli(ADP-ribosil)ación inducida por daño del ADN de las colas N- y C-terminal de histona H1 y H2B o la interacción selectiva de estas proteínas con poli(ADPribosa) libre o unida a PARP-1 contribuye a la relajación de la fibra de cromatina de 30 nm y aumenta el acceso a las roturas; en segundo lugar, señala la aparición y la extensión de daño del ADN de modo que la célula puede establecer una respuesta adaptiva según la gravedad de la lesión (reparación de ADN o suicidio celular); en tercer lugar, media el reclutamiento rápido de los factores de reparación de escisión de bases y reparación de roturas de cadena sencilla.

50

55

60

Las roturas de cadena sencilla (SSB, *single strand breaks*) se producen espontáneamente en todas las células. En ausencia de actividad PARP-1, estas SSB pueden convertirse en roturas de cadena doble (DSB, *double strand*

65

breaks) durante la replicación que pueden conducir al colapso de las horquillas de replicación. Las DSB se identifican por su marca epigenética, la fosforilación de la variante de histona del núcleo H2AX (γ H2AX). La descondensación local muy rápida de la cromatina, que se produce de manera independiente de γ H2AX en las DSB puede atribuirse a la producción de poli(ADP-ribosa) que está mediada localmente por PARP-1.

5 También estímulos del desarrollo y el entorno, tales como esteroides o choque térmico, inducen activación de PARP-1 y la separación dependiente de poli(ADP-ribosa) de las histonas de la cromatina, favoreciendo de ese modo la apertura de la estructura de la cromatina, lo que puede permitir la activación transcripcional en ausencia de roturas de ADN.

10 La extensa activación de PARP en células que experimentan un daño masivo del ADN conduce a una grave reducción de NAD⁺. La corta semivida de poli(ADP-ribosa) da como resultado una rápida tasa de recambio. Una vez que se forma la poli(ADP-ribosa), se degrada rápidamente por la poli(ADP-ribosa) glicohidrolasa (PARG) activa de manera constitutiva, junto con fosfodiesterasa y (ADP-ribosa) proteína liasa. PARP y PARG forman un ciclo que
15 convierte una gran cantidad de NAD⁺ en ADP-ribosa. En menos de una hora, la hiperestimulación de PARP puede provocar una reducción de NAD⁺ y ATP hasta menos del 20% del nivel normal. Tal panorama es especialmente perjudicial durante la isquemia cuando la privación de oxígeno ya ha comprometido drásticamente la producción de energía celular. Se supone que la posterior producción de radicales libres durante la reperfusión es una causa principal de daño tisular. Parte de la reducción de ATP, que es típica en muchos órganos durante la isquemia y
20 reperfusión, podría relacionarse con la reducción de NAD⁺ debido al recambio de poli(ADP-ribosa). Por tanto, se espera que la inhibición de PARP o PARG conserve el nivel de energía celular potenciando de ese modo la supervivencia de los tejidos isquémicos tras la lesión.

25 Tal como se indicó anteriormente, la ubicación subcelular de varias PARP da a entender también un papel fisiológico de la poli(ADP-ribosil)ación en la regulación de la división celular.

Parece requerirse TANK-1 para la polimerización de poli(ADP-ribosa) asociada al huso mitótico. La actividad de poli(ADP-ribosil)ación de TANK-1 podría ser crucial para la formación precisa y el mantenimiento de la bipolaridad del huso. Además, se ha mostrado que se requiere la actividad PARP de TANK-1 para la separación telomérica normal
30 antes de la anafase. La interferencia con la actividad PARP de tanquirasa da como resultado mitosis aberrante, que genera una detención transitoria del ciclo celular, debido probablemente a la activación del punto de regulación del huso, seguida por muerte celular. Por tanto, se espera que la inhibición de tanquirasas tenga un efecto citotóxico sobre la proliferación de células tumorales.

35 PARP-1 y PARP-2 se ubican en centrosomas en los que interaccionan con proteínas cinetocóricas. La ablación del gen *Parp-2* en ratones provoca una segregación cromosómica anómala inducida por daño del ADN que se asocia con defectos del cinetócoro, lo que indica que PARP-2 tiene una función de supervisión crucial en la integridad de la heterocromatina pericéntrica. Además PARP-1 se asocian con centrosomas que relacionan el daño de la red de
40 vigilancia del ADN con el punto de regulación de la fidelidad mitótica.

45 El papel fundamental de PARP en la reparación de roturas de cadenas de ADN está bien establecido, especialmente cuando está provocado directamente por radiación ionizante o, indirectamente tras reparación enzimática de lesiones de ADN inducidas por agentes de metilación, inhibidores de topoisomerasas I y otros agentes quimioterápicos como cisplatino y bleomicina. Una variedad de estudios que usan ratones deficientes ("*knockout*"),
modelos de inhibición trans-dominante (sobreexpresión del dominio de unión a ADN), inhibidores de pequeño peso molecular antisentido han demostrado el papel de PARP en la reparación y supervivencia celular tras la inducción de
daño del ADN. La inhibición de la actividad enzimática de PARP debe conducir a una sensibilidad potenciada de las células tumorales frente a tratamientos de daños del ADN.

50 Se ha notificado que los inhibidores de PARP son eficaces en la radiosensibilización de células tumorales (hipóxicas) y eficaz en impedir que las células tumorales se recuperen de un daño del ADN potencialmente letal y subletal tras radioterapia, presumiblemente por su capacidad para impedir que se vuelvan a unir las roturas de cadenas de ADN y afectando a varias rutas de señalización de daño del ADN.

55 La patente de EE.UU. nº 5.177.075 analiza varias isoquinolinas usadas para potenciar los efectos letales de la radiación ionizante o agentes quimioterápicos en células tumorales. Weltin *et al.*, ("*Effect of 6(5 - Phenanthridinone), an Inhibitor of Poly(ADP-ribose) Polymerase, on Cultured Tumor Cells*", *Oncol. Res.*, 6:9, 399-403 (1994)), analiza la inhibición de la actividad PARP, la proliferación reducida de células tumorales, y un notable efecto sinérgico cuando se tratan conjuntamente las células tumorales con un fármaco alquilante.

60 Se han publicado revisiones del estado de la técnica por Li y Zhang en *IDrugs* 2001, 4(7): 804-812, por Arne *et al* en *Bioassays* 2004, 26: 882-883 y por Nguewa *et al.*, en *Progress in Biophysic & Molecular Biology* 2005, 88: 143-172.

65 La pérdida de PARP-1 aumenta la formación de lesiones de ADN que se reparan mediante recombinación homóloga sin regular directamente el propio proceso de recombinación homóloga. El cáncer de mama familiar se asocia comúnmente con defectos heredados en uno de los alelos BRCA1 o BRCA2. BRCA1 y BRCA2 son importantes para

la recombinación homóloga. El alelo BRCA1 o BRCA2 funcional restante puede perderse en algunas células, contribuyendo de ese modo a la tumorigénesis. Por tanto, los tumores que aparecen son deficientes en BRCA1 o BRCA2 (por ejemplo, BRCA2^{-/-}) mientras que las células somáticas retienen proteínas BRCA funcionales (BRCA2^{+/+}). La inhibición de la actividad PARP en un origen defectuoso en BRCA1 o BRCA2 podría dar como resultado la generación de lesiones de ADN reparadas por el intercambio de cromátides hermanas, provocando aberraciones y pérdida de viabilidad de las cromátides. Pueden requerirse sólo niveles relativamente bajos de inhibidores de PARP-1 para producir un efecto terapéutico dada la sensibilidad aguda de las células defectuosas en BRCA. Esto es otro ejemplo de un caso en el que pueden usarse inhibidores de una proteína de reparación de ADN normalmente no esencial como agente individual para tratar tumores.

Según una revisión por Horvath y Szabo (Drug News Perspect 20(3), abril de 2007, 171-181) los estudios más recientes demostraron que los inhibidores de PARP potencian la muerte de células cancerosas debido principalmente a que interfieren con la reparación de ADN en diversos niveles. Estudios más recientes también han demostrado que los inhibidores de PARP inhiben la angiogénesis, o bien inhibiendo la expresión de factores de crecimiento, o bien inhibiendo las respuestas proliferativas celulares inducidas por factores de crecimiento. Estos hallazgos también podrían tener implicaciones en el modo de los efectos anticancerígenos de los inhibidores de PARP *in vivo*.

También un estudio por Tentori *et al.* (Eur. J. Cancer, 2007, 43 (14) 2124-2133) muestra que los inhibidores de PARP suprimen la migración inducida por factores de crecimiento placentarios o VEGF e impiden la formación de redes similares a túbulos en sistemas basados en células, y alteran la angiogénesis *in vivo*. El estudio también demuestra que la angiogénesis inducida por factores de crecimiento es deficiente en ratones deficientes en PARP-1. Los resultados del estudio proporcionan pruebas para seleccionar como diana PARP para anti-angiogénesis, añadiendo implicaciones terapéuticas novedosas al uso de los inhibidores de PARP en el tratamiento del cáncer.

Los inhibidores de PARP de la presente invención también demuestran actividad anticancerígena relacionada con la perturbación de la polimerización de tubulina.

La tubulina se compone de un heterodímero de dos proteínas relacionadas denominadas α y β tubulina. La tubulina se polimeriza para formar estructuras denominadas microtúbulos. Los microtúbulos son elementos citoesqueléticos altamente dinámicos y desempeñan un papel crítico en muchos procesos en células eucariotas, incluyendo mitosis, movilidad celular, forma celular, transporte de orgánulos intracelulares e interacciones célula-célula.

Para que se produzca una división celular apropiada, es esencial que los microtúbulos puedan polimerizarse y despolimerizarse. Los microtúbulos en el huso mitótico son más dinámicos que aquéllos en células que no se dividen, y por tanto pueden seleccionarse como diana por agentes que afectan a la dinámica de los microtúbulos. Alterando la polimerización/despolimerización de los microtúbulos, estos agentes afectan a la formación del huso mitótico, detienen las células en división en la fase G2/M del ciclo celular, y conducen en última instancia a muerte celular apoptótica. Como las células neoplásicas tienen altas tasas de proliferación, pueden seleccionarse como diana por estos agentes antimitóticos.

Se han identificado tres clases principales de fármacos de unión a tubulina, concretamente análogos de colchicina, alcaloides de la Vinca y los taxanos, cada una de las cuales tiene un sitio de unión específico en las moléculas de α -tubulina. El paclitaxel y los taxanos relacionados representan una clase de fármacos que estabilizan los microtúbulos, un proceso que conduce en última instancia a la inmovilización de las estructuras de microtúbulo de modo que no pueden reestructurarse. La posterior detención en la mitosis induce el mecanismo apoptótico para provocar la muerte celular. La segunda clase de compuestos, los análogos de colchicina, así como otros compuestos varios, se unen al mismo sitio en la α -tubulina que la colchicina y perturban la polimerización y formación microtubular. La tercera clase de compuestos, vinblastina y otros fármacos varios relacionados con la Vinca, se unen al sitio de la Vinca e impiden la formación de microtúbulos y desestabilizan los microtúbulos.

La tubulina también es una diana para tratar estados patológicos que dependen o resultan de la formación anómala de vasos sanguíneos (neovascularización) tales como tumores cancerosos. En estos casos, el citoesqueleto de las células endoteliales vasculares se perturba a través de la despolimerización de microtúbulos, que resulta de la inhibición de la polimerización de tubulina para formar microtúbulos. La longitud de microtúbulo depende de la tasa de despolimerización frente a la polimerización. La despolimerización de los microtúbulos a través de la inhibición de la polimerización conduce a un cambio en la morfología de las células endoteliales, que provoca entonces un bloqueo o suspensión del flujo sanguíneo. En el caso de tumores cancerosos, se detiene el flujo sanguíneo al tejido afectado, privando al tumor de oxígeno y nutrientes lo que conduce a muerte celular necrótica. Los sistemas neovasculares son más sensibles a estos agentes porque dependen más del citoesqueleto de microtúbulo que las células endoteliales vasculares normales y sanas que también están soportadas por estructuras de citoesqueleto basadas en actina. Para varios inhibidores de la polimerización de tubulina que seleccionan como diana el sitio de unión a colchicina de la tubulina, la modalidad de selección como diana vascular puede lograrse a una menor concentración *in vivo* que la modalidad antiproliferativa. Por tanto, los agentes que seleccionan como diana el dominio de unión a colchicina de la tubulina pueden ser potencialmente agentes de modo dual, es decir, antimitóticos y antivascuales.

Continúa habiendo una necesidad de una terapia contra el cáncer eficaz y potente que incluya eficacia frente a tumores que actualmente no pueden tratarse o pueden tratarse escasamente, eficacia frente a tumores resistentes a múltiples fármacos y efectos secundarios mínimos. La presente invención proporciona compuestos, composiciones para, y métodos de, inhibición de la actividad PARP y la unión a tubulina para tratar el cáncer. Los compuestos y composiciones de la presente invención difieren de la técnica anterior porque tienen un modo de acción dual (inhibición de PARP y unión a tubulina). Además, tienen una alta actividad inhibidora de TANK que da como resultado efectos anticancerígenos potenciados que los hacen útiles, en particular, para el tratamiento con agentes individuales. También son útiles en la potenciación de la eficacia de la quimioterapia y la radioterapia cuando un efecto principal del tratamiento con el compuesto es el de desencadenar la muerte celular en condiciones de daño del ADN.

Técnica anterior

El documento EP 1487800, publicado el 2 de octubre de 2005, da a conocer fenantridinona como inhibidores de poli(ADP-ribosa) polimerasa.

El documento EP 1687277, publicado el 16 de junio de 2005, da a conocer 2-quinolinonas y 2-quinoxalinonas sustituidas con 6-alquenilo y 6-fenilalquilo como inhibidores de poli(ADP-ribosa) polimerasa.

El documento EP 1709011, publicado el 16 de junio de 2005 da a conocer 2-quinolinonas y 2-quinoxalinonas sustituidas con 6-fenilalquilo como inhibidores de poli(ADP-ribosa) polimerasa.

El documento EP 1709012, publicado el 16 de junio de 2005, da a conocer 2-quinolinonas y 2-quinoxalinonas 6-sustituidas como inhibidores de poli(ADP-ribosa) polimerasa.

El documento EP 1689715, publicado el 16 de junio de 2005, da a conocer inhibidores de tubulina.

El documento EP 1694653, publicado el 30 de junio de 2005, da a conocer 2-quinolinonas y 2-quinoxalinonas sustituidas con 6-ciclohexilalquilo sustituido como inhibidores de poli(ADP-ribosa) polimerasa.

El documento EP 1732896, publicado el 2 de octubre de 2005, da a conocer piridonas sustituidas como inhibidores de poli(ADP-ribosa) polimerasa.

El documento EP 1771422, publicado el 12 de enero de 2006, da a conocer derivados de quinazolinonas como inhibidores de poli(ADP-ribosa) polimerasa.

El documento EP 1771175, publicado el 12 de enero de 2006, da a conocer derivados de ftalazina como inhibidores de poli(ADP-ribosa) polimerasa.

El documento EP 1763523, publicado el 12 de enero de 2006, da a conocer derivados de quinazolidinona como inhibidores de poli(ADP-ribosa) polimerasa.

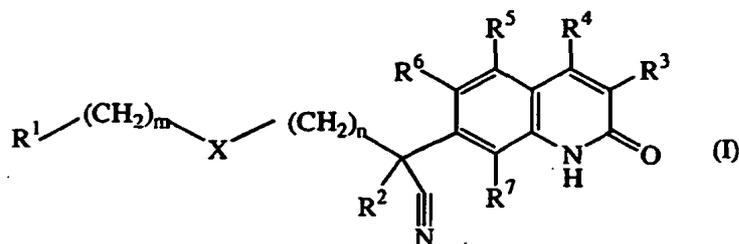
El documento EP 1763518, publicado el 12 de enero de 2006, da a conocer derivados de quinazolinona sustituidos con 2-alquilo como inhibidores de poli (ADP-ribosa) polimerasa.

El documento WO 2006/089177, publicado el 8 de agosto de 2006, da a conocer el uso de derivados de isozazol-combrestatina para inhibir la polimerización de tubulina.

El documento WO 2007/087684, publicado el 6 de agosto de 2007, da a conocer benzofuranos, benzotiofenos, benzoselenofenos e indoles sustituidos y su uso como inhibidores de la polimerización de tubulina.

Descripción de la invención

Esta invención se refiere a compuestos de fórmula (I)



las formas de N-óxido, las sales de adición farmacéuticamente aceptables y las formas estereoquímicamente isoméricas del mismo,

en los que

5 m es 0, 1 ó 2 y cuando n es 0 entonces se pretende que sea un enlace directo;

n es 0, 1, 2, 3 ó 4 y cuando n es 0 entonces se pretende que sea un enlace directo;

10 X es un enlace directo, $CR^{10}R^{11}$, $(C=O)NR^8$, NR^8 , O o $C\equiv C$;

15 R^1 es arilo o Het; en los que arilo es fenilo o naftalenilo; en los que Het es tienilo, pirrolilo, pirrolinilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, furanilo, piperidinilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, piperazinilo, pirazinilo, triazinilo, indolizínilo, azaindolizínilo, indolilo, indolinilo, benzotienilo, indazolilo, benzoxazolilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, cromanilo, purinilo, quinolinilo, cinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, quinoxazolinilo, naftiridinilo o pteridinilo;

dos átomos de carbono en el arilo o Het pueden formar un puente (es decir formando un resto bi o tricíclico) con un radical bivalente seleccionado de

20 $-O-CH_2-CH_2-O-$ (a-1),

$-CH_2-O-CH_2-O-$ (a-2),

25 $-O-CH_2-CH_2-CH_2-$ (a-3),

$-O-CH_2-CH_2-NR^8-$ (a-4),

30 $-O-CR^8_2-O-$ (a-5),

$-O-CH_2-CH_2-$ (a-6),

$-CH_2-N-CH_2-CH_2-$ (a-7),

35 $-(CH_2)_3-$ (a-8),

o

40 $-(CH_2)_4-$ (a-9);

45 cada arilo, Het, arilo en puente o Het en puente puede estar sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de hidrógeno, halo, ciano, nitro, hidroxicarbonilo, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-6} , aminocicloalquilo C_{3-6} , haloalquilo C_{1-6} , trihaloalquilo C_{1-6} , alquilcarbonilo C_{1-6} , alquiloxicarbonilo C_{1-6} , alquenilcarbonilo C_{2-6} , oxima, alquiloxima C_{1-6} , amidoxima, $-C\equiv C-CH_2O-CH_3$, $-C\equiv CH_2N(CH_3)_2$, $-C\equiv C-Si(CH_3)_3$, hidroxialquilo C_{1-6} , hidroxialquenilo C_{2-6} , hidroxialquinilo C_{2-6} , cianoalquilo C_{1-6} , cianoalquenilo C_{2-6} , aminocarbonilalquilo C_{1-6} , alquilsulfonil C_{1-6} -alquilo C_{1-6} , alquilsulfonil C_{1-6} -alquenilo C_{2-6} , alquilsulfonil C_{1-6} -alquinilo C_{1-6} , $-PO(O-$ alquilo $C_{1-6})_2$, $-B(OH)_2$, $-S-CH_3$, SF_5 , alquilsulfonilo C_{1-6} , $-NR^8R^9$, alquil C_{1-6} - NR^8R^9 , $-OR^8$, $-alquil C_{1-6}-OR^8$, $-CONR^8R^9$, piperidinilalquilo C_{1-6} , piperazinilalquilo C_{1-6} , alquil C_{1-6} -piperazinilalquilo C_{1-6} , morfolinilalquilo C_{1-6} , piperidinilo, piperazinilo, alquil C_{1-6} -piperazinilo, morfolinilo, fenilo, tienilo, pirazolilo, pirrolilo, pirrolidinilo, piridinilo, pirimidinilo, oxadiazolilo, imidazolilo, imidazolilalquinilo C_{2-6} , alquil C_{1-6} -imidazolilalquinilo C_{2-6} , cianopiridinilo, fenilalquilo C_{1-6} , fenilalquenilo C_{2-6} , morfolinilalquilo C_{1-6} , alquiloxi C_{1-6} -fenilo, trihaloalquil C_{1-6} -fenilo, metilpirazolilo, halopirimidinilo o dimetilaminopirrolidinilo;

55 R^2 es hidrógeno, metilo, etilo, propilo, cicloalquilo C_{3-6} , cicloalquil C_{3-6} -metilo, fluoro, fenilo, cianofenilo o trifluorometilo,

R^3 es metilo, etilo, propilo, hidroximetilo, halo, trifluorometilo, metiloxilo o alquilcarbonilo C_{1-6} ;

60 R^4 es hidrógeno, halo, metilo, aminocarbonilo, hidroxiaminocarbonilo, NR^8R^9 -alquilo C_{1-6} , cianometilo, hidroximetilo o Het;

cada R^5 , R^6 y R^7 se selecciona independientemente de hidrógeno, halo, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , carbonilo, alquilsulfonil C_{1-6} -alquilo C_{1-6} , alquiloxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , dihidroxialquilo C_{1-6} , cianoalquilo

65 cada R^8 y R^9 se selecciona independientemente de hidrógeno, halo, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , carbonilo, alquilsulfonil C_{1-6} -alquilo C_{1-6} , alquiloxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , dihidroxialquilo C_{1-6} , cianoalquilo

C₁₋₆, trihaloalquilo C₁₋₆, fenilalquilo C₁₋₆, (dialquil C₁₋₆)-aminoalquilo C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, morfolinilalquilo C₁₋₆, morfolinilcarbonilo, piperazinilalquilo C₁₋₆, alquil C₁₋₆-piperazinilalquilo C₁₋₆, piperidinilalquilo C₁₋₆, tiomorfolinilalquilo C₁₋₆, cicloalquil C₃₋₆-metilo, piridinilo, pirimidinilo, fenilo, halofenilo, oxanilalquilo C₁₋₆, alquilsulfonil C₁₋₆-alquilo C₁₋₆ o alquil C₁₋₆-carbonilaminoalquilo C₁₋₆;

5 cada R¹⁰ y R¹¹ se selecciona independientemente de hidrógeno, metilo, hidroxilo, o tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos pueden formar un anillo de ciclopropilo o un radical de fórmula C(=O).

10 Los compuestos de fórmula (I) y los productos intermedios de la invención también pueden existir en sus formas tautoméricas. Se pretende que tales formas aunque no se indique explícitamente en la fórmula anterior están incluidas dentro del alcance de la presente invención.

15 Siempre que los sistemas de anillos heterocíclicos en R¹ contengan un resto -CH₂-, -CH=, o -NH- los sustituyentes o el resto de la molécula puede unirse a cada átomo de carbono o nitrógeno en cuyo caso se sustituyen uno o ambos átomos de hidrógeno.

20 A continuación en el presente documento se explican varios términos/expresiones usados en las definiciones anteriores y más adelante en el presente documento. Estos términos/expresiones se usan a veces como tal o en términos/expresiones compuestos(as).

25 Tal como se usa en las definiciones anteriores y más adelante en el presente documento, halo es genérico para fluoro, cloro, bromo y yodo; alquilo C₁₋₆ define radicales hidrocarbonados saturados de cadena lineal y ramificada que tienen desde 1 hasta 6 átomos de carbono tales como, por ejemplo metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, 1-metiletilo, 2-metilpropilo, 2-metil-butilo, 2-metilpentilo y similares; trihaloalquilo C₁₋₆ define alquilo C₁₋₆ que contiene tres sustituyentes de halo idénticos o diferentes por ejemplo trifluorometilo; alqueno C₂₋₆ define radicales hidrocarbonados de cadena lineal y ramificada que contienen un doble enlace y que tienen desde 2 hasta 6 átomos de carbono tales como, por ejemplo, etenilo, 2-propenilo, 3-butenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 3-metil-2-butenilo, y similares; alquino C₂₋₆ define radicales hidrocarbonados de cadena lineal y ramificada que contienen un triple enlace y que tienen desde 3 hasta 6 átomos de carbono, tales como, por ejemplo, 2-propinilo, 3-butinilo, 2-butinilo, 2-pentinilo, 3-pentinilo, 3-hexinilo, y similares; cicloalquilo C₃₋₁₀ incluye grupos hidrocarbonados cíclicos que tienen desde 3 hasta 10 carbonos, tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, cicloheptilo, ciclooctilo y similares.

35 El término "sales farmacéuticamente aceptables" significa sales de adición de ácido o base farmacéuticamente aceptables. Las sales de adición de ácido o base farmacéuticamente aceptables tal como se mencionaron anteriormente en el presente documento pretenden comprender las formas de sal de adición de ácido no tóxico y de base no tóxica terapéuticamente activas que pueden formar los compuestos de fórmula (I). Los compuestos de fórmula (I) que tienen propiedades básicas pueden convertirse en sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables tratando dicha forma de base con un ácido apropiado. Los ácidos apropiados comprenden, por ejemplo, 40 ácidos inorgánicos tales como ácidos hidrácidos, por ejemplo ácido clorhídrico o bromhídrico; ácidos sulfúrico; nítrico; fosfórico y similares; o ácidos orgánicos tales como, por ejemplo, ácidos acético, propanoico, hidroxiacético, láctico, pirúvico, oxálico, malónico, succínico (es decir, ácido butanodioico), maleico, fumárico, málico, tartárico, cítrico, metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico, p-toluenosulfónico, ciclámico, salicílico, p-aminosalicílico, pamoico y similares.

45 Los compuestos de fórmula (I) que tienen propiedades ácidas pueden convertirse en sus sales de adición de base farmacéuticamente aceptables tratando dicha forma de ácido con una base orgánica o inorgánica adecuada. Las formas de sal de base apropiadas comprenden, por ejemplo, las sales de amonio, las sales de metales alcalinos y alcalinotérreos, por ejemplo las sales de litio, sodio, potasio, magnesio, calcio y similares, sales con bases orgánicas, por ejemplo las sales de benzetina, N-metil-D-glucamina, hidrabamina, y sales con aminoácidos tales como, por ejemplo, arginina, lisina y similares.

50 Las expresiones sal de adición de ácido o base también comprenden los hidratos y las formas de adición de disolvente que pueden formar los compuestos de fórmula (I). Ejemplos de tales formas son, por ejemplo, hidratos, alcoholatos y similares.

55 Para el uso terapéutico, las sales de los compuestos de fórmula (I) son aquéllas en las que el contraión es farmacéuticamente aceptable. Sin embargo, también pueden encontrar un uso las sales de ácidos y bases que no son farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, en la preparación o purificación de un compuesto farmacéuticamente aceptable. Todas las sales, ya sean farmacéuticamente aceptables o no están incluidas dentro del ámbito de la presente invención.

60 Una sal de amonio cuaternario de compuesto según la fórmula (I) define dicho compuesto que puede formarse mediante una reacción entre un nitrógeno básico de un compuesto según la fórmula (I) y un agente de cuaternización apropiado, tal como, por ejemplo, un haluro de alquilo, haluro de arilo o haluro de arilalquilo opcionalmente sustituido, en particular yoduro de metilo y yoduro de bencilo. También pueden usarse otros reactivos

con buenos grupos salientes, tales como, por ejemplo, trifluorometanosulfonatos de alquilo, metanosulfonatos de alquilo y p-toluenosulfonatos de alquilo. Una sal de amonio cuaternario tiene al menos un nitrógeno cargado positivamente. Los contraiones farmacéuticamente aceptables incluyen iones cloro, bromo, yodo, trifluoroacetato y acetato.

5 El término formas estereoquímicamente isoméricas de compuestos de fórmula (I), tal como se usó anteriormente en el presente documento, define todos los posibles compuestos que se componen de los mismos átomos unidos mediante la misma secuencia de enlaces pero que tienen diferentes estructuras tridimensionales que no son intercambiables, que pueden tener los compuestos de fórmula (I). A menos que se mencione o indique de otro modo, la designación química de un compuesto engloba la mezcla de todas las posibles formas estereoquímicamente isoméricas que puede tener dicho compuesto. Dicha mezcla puede contener todos los diastereómeros y/o enantiómeros de la estructura molecular básica de dicho compuesto. Todas las formas estereoquímicamente isoméricas de los compuestos de fórmula (I) tanto en forma pura como en mezcla unos con otros pretenden estar abarcadas dentro del alcance de la presente invención.

15 Son de especial interés aquellos compuestos de fórmula (I) que son estereoquímicamente puros.

Las formas estereoisoméricas puras de los compuestos y productos intermedios tal como se mencionan en el presente documento se definen como isómeros sustancialmente libres de otras formas enantioméricas o diastereoméricas de la misma estructura molecular básica de dichos compuestos o productos intermedios. En particular, el término "estereoquímicamente puros" se refiere a compuestos o productos intermedios que tienen un exceso estereoisomérico de al menos el 80% (es decir, un mínimo del 90% de un isómero y un máximo del 10% de los demás posibles isómeros) hasta un exceso estereoisomérico del 100% (es decir, el 100% de un isómero y nada del otro), más en particular, compuestos o productos intermedios que tienen un exceso estereoisomérico del 90% hasta el 100%, incluso más en particular que tienen un exceso estereoisomérico del 94% hasta el 100% y de la manera más particular que tienen un exceso estereoisomérico del 97% hasta el 100%. Las expresiones "enantioméricamente puros" y "diastereoméricamente puros" deben entenderse de manera similar, pero entonces considerando el exceso enantiomérico, respectivamente el exceso diastereomérico de la mezcla en cuestión.

30 Si un compuesto lleva un centro quiral y se han separado los dos enantiómeros de este compuesto, un asterisco "*" en el dibujo indica que la estereoquímica no es absoluta sino relativa.

Las formas tautoméricas de los compuestos de fórmula (I) pretenden comprender aquellos compuestos de fórmula (I) en la que, por ejemplo, un grupo enol se convierte en un grupo ceto (tautomería ceto-enólica).

35 Las formas de N-óxido de los compuestos de fórmula (I) pretenden comprender aquellos compuestos de fórmula (I) en la que uno o varios átomos de nitrógeno se oxidan al denominado N-óxido, particularmente aquellos N-óxidos en los que se oxidan uno o más de los nitrógenos de piperidina o piperazina.

40 Los compuestos de fórmula (I) pueden convertirse en las formas de N-óxido correspondientes siguiendo procedimientos conocidos en la técnica para convertir un nitrógeno trivalente en su forma de N-óxido. Dicha reacción de N-oxidación puede llevarse a cabo generalmente haciendo reaccionar el material de partida de fórmula (I) con un peróxido orgánico o inorgánico apropiado. Los peróxidos orgánicos apropiados comprenden, por ejemplo, peróxido de hidrógeno, peróxidos de metal alcalino o alcalinotérreo, por ejemplo peróxido de sodio, peróxido de potasio; los peróxidos orgánicos apropiados pueden comprender peroxiácidos tales como, por ejemplo, ácido bencenocarboperoxoico o ácido bencenocarboperoxoico sustituido con halo, por ejemplo ácido 3-clorobencenocarboperoxoico, ácidos peroxoalcanoicos, por ejemplo ácido peroxoacético, hidroperóxidos de alquilo, por ejemplo hidro-peróxido de t-butilo. Disolventes adecuados son, por ejemplo, agua, alcoholes inferiores, por ejemplo etanol y similares, hidrocarburos, por ejemplo tolueno, cetonas, por ejemplo 2-butanona, hidrocarburos halogenados, por ejemplo diclorometano, y mezclas de tales disolventes.

50 La presente invención también pretende incluir cualquier isótopo de los átomos presentes en los compuestos de la invención. Por ejemplo, los isótopos de hidrógeno incluyen tritio y deuterio y los isótopos de carbono incluyen C-13 y C-14.

55 Siempre que se usa más adelante en el presente documento, el término "compuestos de fórmula (I)" pretende incluir también las formas de N-óxido, las sales de adición de ácido o base farmacéuticamente aceptables y todas las formas estereoisoméricas.

60 Un primer grupo de compuestos interesantes consiste en aquellos compuestos de fórmula (I) a la que se aplica una o más de las siguientes restricciones:

a) m es 0;

65 b) n es 0, 1 ó 2 y cuando n es 0 entonces se pretende que sea un enlace directo;

c) X es $CR^{10}R^{11}$ y entonces n es 0; o

X es $(C=O)NR^8$ o $NR^8(C=O)$ y entonces n es 1; o

5 X es O y entonces n es 2;

d) Het es tienilo, pirrolilo, pirrolinilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, furanilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, indolizínilo, azaindolizínilo, indolilo, indolinilo, benzotienilo, indazolilo, benzoxazolilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, 10 benzotiazolilo, benzotriazolilo, cromanilo, purinilo, quinolinilo, cinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, quinoxazolinilo, naftiridinilo o pteridinilo;

e) dos átomos de carbono en el arilo o Het pueden formar un puente con un radical bivalente seleccionado de (a-1), (a-2), (a-3), (a-4), (a-5) o (a-6);

15 f) cada arilo, Het, arilo en puente o Het en puente puede estar sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de hidrógeno, halo, ciano, nitro, amino, hidroxicarbonilo, alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-6} , haloalquilo C_{1-6} , trihaloalquilo C_{1-6} , alquilcarbonilo C_{1-6} , alquiloxicarbonilo C_{1-6} , alquenoilcarbonilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , $-C\equiv C-CH_2OH$, $-C\equiv C-CH_2O-CH_3$, $-C\equiv C-CH_2N(CH_3)_2$, $-C\equiv C-Si(CH_3)_3$, 20 $-CH=CH-CN$, hidroxialquilo C_{1-6} , cianoalquilo C_{1-6} , aminocarbonilalquilo C_{1-6} , alquilsulfonil C_{1-6} -alquilo C_{1-6} , $-PO(O-$ alquilo $C_{1-6})_2$, $-B(OH)_2$, $-S-CH_3$, alquilsulfonilo C_{1-6} , $-NR^8R^9$, $-CH_2NR^8R^9$, $-OR^8$, $-CH_2OR^8$, $-CONR^8R^9$, piperidinilalquilo C_{1-6} , piperazinilalquilo C_{1-6} , alquil C_{1-6} -piperazinilalquilo C_{1-6} , morfolinilalquilo C_{1-6} , piperidinilo, piperazinilo, alquil C_{1-6} -piperazinilo, morfolinilo, fenilo, alquiloxi C_{1-6} -fenilo, metilpirazolilo, tienilo, pirazolilo o oxadiazolilo;

25 g) R^2 es hidrógeno, metilo, etilo, propilo, cicloalquilo C_{3-6} , cicloalquil C_{3-6} -metilo, fluoro, fenilo, cianofenilo o trifluorometilo;

h) R^3 es metilo, etilo, propilo, hidroximetilo, halo, trifluorometilo o metiloxilo;

30 i) R^4 es hidrógeno, halo, aminocarbonilo, hidroxiaminocarbonilo, NR^8R^9 -alquilo C_{1-6} , cianometilo, hidroximetilo o Het;

j) cada R^5 , R^6 y R^7 se selecciona independientemente de hidrógeno, halo, alquiloxilo C_{1-6} , ciano, alquilo C_{1-6} , $-OCH_2CH_2NR^8R^9$, $-CH_2OCH_2CH_2NR^8R^9$ o $-OCH_2CH_2CH_2NR^8R^9$;

35 k) cada R^8 y R^9 se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C_{1-6} , carbonilo alquiloxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , dihidroxialquilo C_{1-6} , cianoalquilo C_{1-6} , trihaloalquilo C_{1-6} , fenilalquilo C_{1-6} , (dialquil C_{1-6})-aminoalquilo C_{1-6} , alquilsulfonilo C_{1-6} , morfolinilalquilo C_{1-6} , morfoniilcarbonilo, piperazinilalquilo C_{1-6} , alquil C_{1-6} -piperazinilalquilo C_{1-6} , piperidinilalquilo C_{1-6} , tiomorfolinilalquilo C_{1-6} , cicloalquil C_{3-6} -metilo o alquil C_{1-6} -carbonilaminoalquilo C_{1-6} ; o

40 l) cada R^{10} y R^{11} se selecciona independientemente de hidrógeno, metilo, hidroxilo, o tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos pueden formar un anillo de ciclopropilo o un radical de fórmula $C(=O)$.

45 Un segundo grupo de compuestos interesantes consiste en aquellos compuestos de fórmula (I) o el grupo anterior de compuestos interesantes de fórmula (I) a la que se aplica una o más de las siguientes restricciones:

a) m es 0;

50 b) X es $CR^{10}R^{11}$ y entonces n es 0; o X es O y entonces n es 2;

c) Het es tienilo, oxazolilo, tiazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, furanilo, piridinilo, pirimidinilo, azaindolizínilo, indazolilo, benzoxazolilo, benzofuranilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, quinolinilo o quinoxazolinilo;

55 d) dos átomos de carbono en el arilo o Het pueden formar un puente con un radical bivalente seleccionado de (a-1), (a-2), (a-4) o (a-5);

e) cada arilo o Het o arilo en puente puede estar sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de hidrógeno, halo, ciano, nitro, amino, hidroxicarbonilo, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , trihaloalquilo C_{1-6} , alquilcarbonilo C_{1-6} , alquiloxicarbonilo C_{1-6} , alquinilo C_{2-6} , $-CH=CH-CN$, hidroxialquilo C_{1-6} , cianoalquilo C_{1-6} , $-PO(O-$ alquilo $C_{1-6})_2$, $-S-CH_3$, alquilsulfonilo C_{1-6} , $-NR^8R^9$, $-CH_2NR^8R^9$, $-OR^8$, $-CH_2OR^8$, $-CONR^8R^9$, morfolinilalquilo C_{1-6} , piperidinilo, piperazinilo, alquil C_{1-6} -piperazinilo, morfolinilo, fenilo, alquiloxi C_{1-6} -fenilo, pirazolilo, metilpirazolilo o oxadiazolilo;

65 f) R^2 es metilo, etilo, propilo, cicloalquilo C_{3-6} , cicloalquil C_{3-6} -metilo, fenilo o cianofenilo;

g) R^3 es metilo, etilo o hidroximetilo;

h) R^4 es hidrógeno;

i) cada R^5 , R^6 y R^7 es hidrógeno; o

5 j) cada R^8 y R^9 se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alquiloxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} , dihidroxialquilo C_{1-6} , cianoalquilo C_{1-6} , trihaloalquilo C_{1-6} , fenilalquilo C_{1-6} , alquilsulfonilo C_{1-6} , morfolinilalquilo C_{1-6} , morfolinilcarbonilo, piperazinilalquilo C_{1-6} o alquil C_{1-6} -piperazinilalquilo C_{1-6} .

10 Un tercer grupo de compuestos interesantes consiste en aquellos compuestos de fórmula (I) o de uno de los grupos anteriores de compuestos interesantes de fórmula (I) a la que se aplica una o más de las siguientes restricciones:

15 a) Het es tienilo, tiazolilo, imidazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, furanilo, piperidinilo, piridinilo, pirimidinilo, piperazinilo, azaindolizínilo, indolilo, indolinilo, benzotienilo, indazolilo, benzoxazolilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, quinolinilo, cinolinilo o quinoxalinilo;

20 b) cada arilo, Het, arilo en puente o Het en puente puede estar sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de hidrógeno, halo, ciano, nitro, hidroxicarbonilo, alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , aminocicloalquilo C_{3-6} , trihaloalquilo C_{1-6} , alquilcarbonilo C_{1-6} , alquilocarbonilo C_{1-6} , oxima, alquioxima C_{1-6} , amidoxima, $-C\equiv C-CH_2O-CH_3$, $-C\equiv C-CH_2N(CH_3)_2$, $-C\equiv C-Si(CH_3)_3$, hidroxialqueno C_{2-6} , hidroxialquino C_{2-6} , cianoalquilo C_{1-6} , cianoalqueno C_{2-6} , alquilsulfonil C_{1-6} -alquilo C_{1-6} , alquilsulfonil C_{1-6} -alqueno C_{2-6} , $-PO(OC_{1-6}alk)_2$, $-S-CH_3$, SF_5 , alquilsulfonilo C_{1-6} , $-NR^8R^9$, alquil C_{1-6} - NR^8R^9 , $-OR^8$, alquil C_{1-6} - OR^8 , $-CONR^8R^9$, alquil C_{1-6} -piperazinilalquilo C_{1-6} , piperidinilo, piperazinilo, alquil C_{1-6} -piperazinilo, morfolinilo, fenilo, pirrolilo, pirrolidinilo, piridinilo, oxadiazolilo, alquil C_{1-6} -imidazolilalquino C_{2-6} , cianopiridinilo, fenilalqueno C_{2-6} , morfolinilalquilo C_{1-6} , alquiloxi C_{1-6} -fenilo, trihaloalquil C_{1-6} -fenilo, metilpirazolilo, halopirimidinilo o dimetilaminopirrolidinilo;

c) R^2 es metilo, etilo, propilo, cicloalquilo C_{3-6} , cicloalquil C_{3-6} -metilo, fluoro, fenilo o cianofenilo;

30 d) R^3 es metilo, etilo, propilo, hidroximetilo, metiloxilo o alquilcarbonilo C_{1-6} ;

e) R^4 es hidrógeno, halo o metilo;

35 f) cada R^5 , R^6 y R^7 se selecciona independientemente de hidrógeno, halo, alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} o alquilo C_{1-6} -alquilo C_{1-6} ;

40 g) cada R^8 y R^9 se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alquino C_{2-6} , alquilo C_{1-6} -alquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , dihidroxialquilo C_{1-6} , cianoalquilo C_{1-6} , trihaloalquilo C_{1-6} , fenilalquilo C_{1-6} , alquilsulfonilo C_{1-6} , morfolinilalquilo C_{1-6} , morfolinilcarbonilo, piperazinilalquilo C_{1-6} , alquil C_{1-6} -piperazinilalquilo C_{1-6} , cicloalquil C_{3-6} -metilo, piridinilo, pirimidinilo, fenilo, halofenilo, oxanilalquilo C_{1-6} o alquilsulfonil C_{1-6} -alquilo C_{1-6} ; o

h) cada R^{10} y R^{11} se selecciona independientemente de hidrógeno o metilo.

45 Un cuarto grupo de compuestos interesantes consiste en aquellos compuestos de fórmula (I) o de uno de los grupos anteriores de compuestos interesantes de fórmula (I) en la que R^1 es fenilo, tiadiazolilo, piridinilo, pirimidinilo o dos átomos de carbono en el arilo o Het forman un puente con un radical bivalente seleccionado de (a-3) o (a-8).

50 Un quinto grupo de compuestos interesantes consiste en aquellos compuestos de fórmula (I) o de uno de los grupos anteriores de compuestos interesantes de fórmula (I) a la que se aplica una o más de las siguientes restricciones:

a) X es un enlace directo y dos átomos de carbono en el arilo o Het forman un puente con un radical bivalente seleccionado de (a-3), (a-8) o (a-9);

55 b) X es $CR^{10}R^{11}$ y m y n son 0;

c) X es $(C=O)NR^8$ y m es 0 y n es 3;

d) X es NR^8 y m es 1 y n es 1 ó 2;

60 e) X es O y m es 0 o 1 y n es 1, 2, 3 ó 4;

f) X es $C\equiv C$ m es 0 y n es 1;

65 g) R^2 es isopropilo;

h) R^3 es isopropilo.

Un sexto grupo de compuestos interesantes consiste en aquellos compuestos de fórmula (I) o de uno de los grupos anteriores de compuestos interesantes de fórmula (I) a la que se aplica una o más de las siguientes restricciones:

- 5 a) m es 0 o 1;
 b) n es 0 o 1;
 c) X es un enlace directo, CR¹⁰R¹¹ o NR⁸;
 10 d) R¹ es fenilo, tiadiazolilo, piridinilo o pirimidinilo;
 e) R¹ es fenilo y está formando un puente (es decir formando un resto bi o tricíclico) con un radical bivalente seleccionado de (a-3) o (a-8);
 15 f) cada fenilo, fenilo en puente, tiadiazolilo, piridinilo o pirimidinilo puede estar sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de hidrógeno, halo, ciano, alquilo C₁₋₆, alquinilo C₂₋₆, hidroxialquenilo C₂₋₆ o -OR⁸;
 20 g) R² es metilo;
 h) R³ es metilo o etilo;
 i) R⁴ es hidrógeno;
 25 j) cada R⁵, R⁶ y R⁷ es hidrógeno;
 k) cada R⁸ se selecciona independientemente de hidrógeno o alquilo C₁₋₆; o
 30 l) cada R¹⁰ y R¹¹ es hidrógeno.

Un séptimo grupo de compuestos interesantes consiste en aquellos compuestos de fórmula (I) o de uno de los grupos anteriores de compuestos interesantes de fórmula (I) a la que se aplica una o más de las siguientes restricciones:

- 35 a) R² es hidrógeno, metilo, etilo, isopropilo, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquil C₃₋₆-metilo, fluoro, fenilo, cianofenilo o trifluorometilo;
 b) R³ es metilo, etilo, isopropilo, hidroximetilo, halo, trifluorometilo, metiloxilo o alquilcarbonilo C₁₋₆.
 40

Un octavo grupo de compuestos interesantes consiste en aquellos compuestos de fórmula (I) en la que m es 0;

- 45 X es CR¹⁰R¹¹ y entonces n es 0; o X es O y entonces n es 2;

Het es tienilo, oxazolilo, tiazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, furanilo, piridinilo, pirimidinilo, azaindolinilo, indazolilo, benzoxazolilo, benzofuranilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, quinolinilo o quinoxalinilo;

- 50 dos átomos de carbono en el arilo o Het pueden formar un puente con un radical bivalente seleccionado de (a-1), (a-2), (a-4) o (a-5);

cada arilo o Het o arilo en puente puede estar sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de hidrógeno, halo, ciano, nitro, amino, hidroxicarbonilo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, trihaloalquilo C₁₋₆, alquilcarbonilo C₁₋₆, alquiloxicarbonilo C₁₋₆, alquinilo C₂₋₆, -CH=CH-CN, hidroxialquilo C₁₋₆, cianoalquilo C₁₋₆, -PO(O-alquilo C₁₋₆)₂, -S-CH₃, alquilsulfonilo C₁₋₆, -NR⁸R⁹, -CH₂NR⁸R⁹, -OR⁸, -CH₂OR⁸, -CONR⁸R⁹, morfolinilalquilo C₁₋₆, piperidinilo, piperazinilo, alquil C₁₋₆-piperazinilo, morfolinilo, fenilo, alquiloxi C₁₋₆-fenilo, pirazolilo, metilpirazolilo o oxadiazolilo;

- 60 R² es metilo, etilo, propilo, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquil C₃₋₆-metilo, fenilo o cianofenilo;

R³ es metilo, etilo o hidroximetilo;

R⁴ es hidrógeno;

- 65 cada R⁵, R⁶ y R⁷ es hidrógeno; o

cada R⁸ y R⁹ se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alquiloxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, dihidroxialquilo C₁₋₆, cianoalquilo C₁₋₆, trihaloalquilo C₁₋₆, fenilalquilo C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, morfolinilalquilo C₁₋₆, morfolinilcarbonilo, piperazinilalquilo C₁₋₆ o alquil C₁₋₆-piperazinilalquilo C₁₋₆.

5 Un grupo de compuestos preferidos consiste en aquellos compuestos de fórmula (I) en la que Het es tienilo, tiazolilo, imidazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, furanilo; piperidinilo, piridinilo, pirimidinilo, piperazinilo, azaindolinilo, indolilo, indolinilo, benzotienilo, indazolilo, benzoxazolilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, quinolinilo, cinolinilo o quinoxazolinilo; cada arilo, Het, arilo en puente o Het en puente puede estar
 10 sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de hidrógeno, halo, ciano, nitro, hidroxicarbonilo, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, aminocicloalquilo C₃₋₆, trihaloalquilo C₁₋₆, alquilcarbonilo C₁₋₆, alquiloxicarbonilo C₁₋₆, oxima, alquiloxima C₁₋₆, amidoxima, -C≡C-CH₂O-CH₃, -C≡C-CH₂N(CH₃)₂, -C≡C-Si(CH₃)₃, hidroxialqueno C₂₋₆, hidroxialquino C₂₋₆, cianoalquilo C₁₋₆, cianoalqueno C₂₋₆, alquilsulfonil C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, alquilsulfonil C₁₋₆-alqueno C₂₋₆, -PO(O-alquilo C₁₋₆)₂, -S-CH₃, SF₅, alquilsulfonilo C₁₋₆,
 15 -NR⁸R⁹, alquil C₁₋₆-NR⁸R⁹, -OR⁸, -alquil C₁₋₆-OR⁸, -CONR⁸R⁹, alquil C₁₋₆-piperazinilalquilo C₁₋₆, piperidinilo, piperazinilo, alquil C₁₋₆-piperazinilo, morfolinilo, fenilo, pirrolilo, pirrolidinilo, piridinilo, oxadiazolilo, alquil C₁₋₆-imidazolilalquino C₂₋₆, cianopiridinilo, fenilalqueno C₂₋₆, morfolinilalquilo C₁₋₆, alquiloxi C₁₋₆-fenilo, trihaloalquil C₁₋₆-fenilo, metilpirazolilo, halopirimidinilo o dimetilaminopirrolidinilo; R² es metilo, etilo, propilo, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquil C₃₋₆-metilo, fluoro, fenilo o cianofenilo; R³ es metilo, etilo, propilo, hidroximetilo, metiloxilo o alquilcarbonilo C₁₋₆; R⁴ es
 20 hidrógeno, halo o metilo; cada R⁵, R⁶ y R⁷ se selecciona independientemente de hidrógeno, halo, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ o alquiloxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆; cada R⁸ y R⁹ se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alquinilo C₂₋₆, alquiloxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, dihidroxialquilo C₁₋₆, cianoalquilo C₁₋₆, trihaloalquilo C₁₋₆, fenilalquilo C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, morfolinilalquilo C₁₋₆, morfolinilcarbonilo, piperazinilalquilo C₁₋₆, alquil C₁₋₆-piperazinilalquilo C₁₋₆, cicloalquil C₃₋₆-metilo, piridinilo, pirimidinilo, fenilo, halofenilo, oxanilalquilo C₁₋₆ o alquilsulfonil C₁₋₆-alquilo C₁₋₆; o cada R¹⁰ y R¹¹ se selecciona independientemente de hidrógeno o metilo.

Un grupo de compuestos más preferidos consiste en aquellos compuestos de fórmula (I) en la que m es 0 o 1; n es 0 o 1; X es un enlace directo, CR¹⁰R¹¹ o NR⁸; R¹ es fenilo, tiadiazolilo, piridinilo o pirimidinilo; R¹ es fenilo y está formando un puente con un radical bivalente seleccionado de (a-3) o (a-8); cada fenilo, fenilo en puente, tiadiazolilo,
 30 piridinilo o pirimidinilo puede estar sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de hidrógeno, halo, ciano, alquilo C₁₋₆, alquinilo C₂₋₆, hidroxialqueno C₂₋₆ o -OR⁸; R² es metilo; R³ es metilo o etilo; R⁴ es hidrógeno; cada R⁵, R⁶ y R⁷ es hidrógeno; cada R⁸ se selecciona independientemente de hidrógeno o alquilo C₁₋₆ y cada R¹⁰ y R¹¹ es hidrógeno.

35 Los compuestos más preferidos son Co. n° 34, Co. n° 36, Co. n° 42, Co. n° 43, Co. n° 3, Co. n° 51, Co. n° 53, Co. n° 46, Co. n° 381, Co. n° 242, Co. n° 246, Co. n° 183, Co. n° 253, Co. n° 207, Co. n° 232, Co. n° 204, Co. n° 174 o Co. n° 252.

Co. n° 34	Enantiómero B; Co. n° 36
Co. n° 42	Co. n° 43
Enantiómero B; Co. n° 3	Co. n° 51

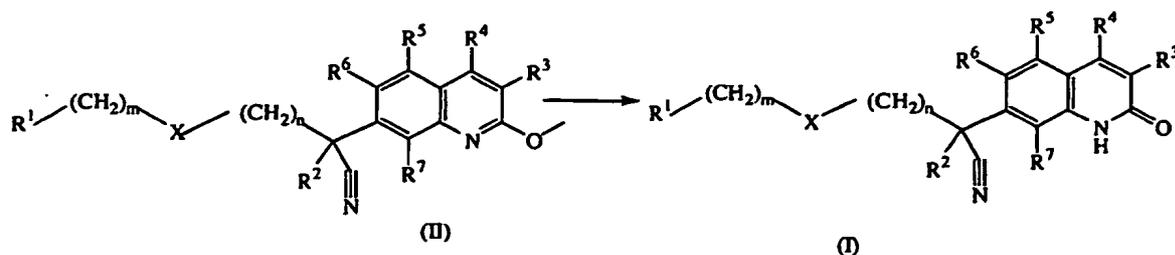
Enantiómero B; Co. nº 53	Enantiómero B; Co. nº 46
Dia B; Co. nº 381	Enantiómero B1; Co. nº 242
Dia A; Co. nº 246	Co. nº 183
*S; Co. nº 253	Enantiómero B; Co. nº 207
Co. nº 232	Enantiómero B; Co. nº 204
Co. nº 174	Diastereoisómero B; Co. nº 252

Los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse según los métodos generales descritos a continuación en el presente documento. Los materiales de partida y algunos de los productos intermedios son compuestos conocidos y están disponibles comercialmente o pueden prepararse según procedimientos de reacción convencionales conocidos generalmente en la técnica.

5

Se describirán algunos métodos de preparación más adelante en el presente documento con más detalle. Se describen otros métodos para obtener compuestos finales de fórmula (I) en los ejemplos.

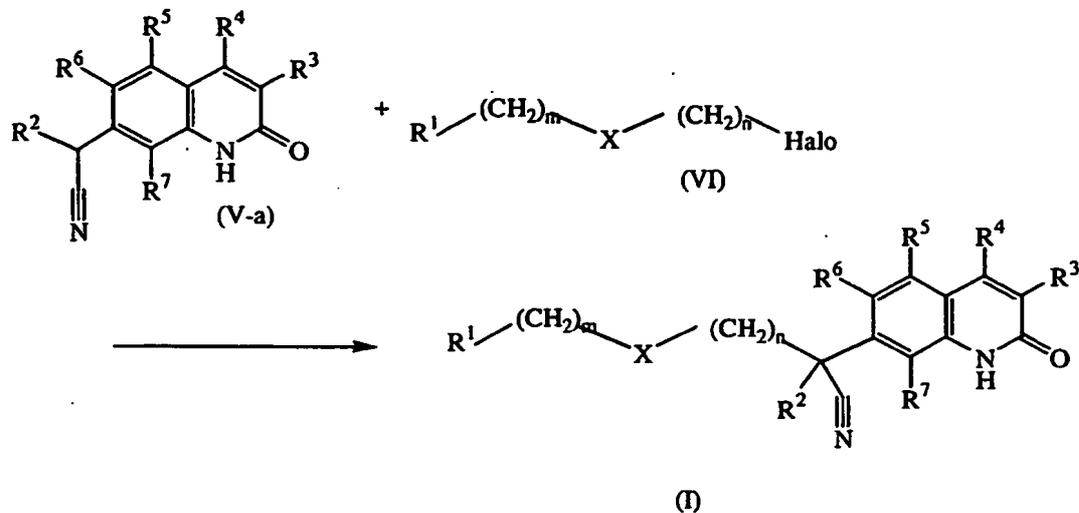
- 10 Pueden prepararse compuestos de fórmula (I) mediante la hidrólisis de productos intermedios de fórmula (II), según métodos conocidos en la técnica, sometiendo los productos intermedios de fórmula (II) a reactivos apropiados, tales como ácido clorhídrico, en presencia de un disolvente inerte en la reacción, por ejemplo dioxano.



15

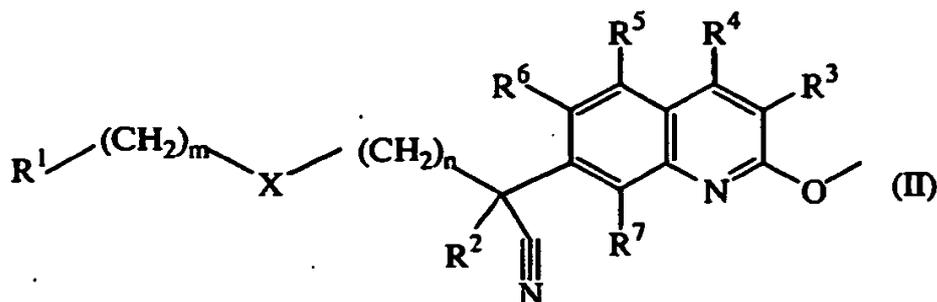
Alternativamente, pueden prepararse compuestos de fórmula (I) añadiendo un exceso de una base, por ejemplo sal de potasio de 2-metil-2-propanol o diisopropilamido de litio a productos intermedios de fórmula (V-a) en presencia

de productos intermedios de fórmula (VI),



5 en la que halo es cloro o bromo, en un disolvente adecuado tal como tetrahidrofurano, dioxano o dimetilformamida.

La presente invención también se refiere a los productos intermedios de fórmula (II)



10 las formas de N-óxido, las sales de adición farmacéuticamente aceptables y las formas estereoquímicamente isoméricas del mismo,

en los que

15 m es 0, 1 ó 2 y cuando n es 0 entonces se pretende que sea un enlace directo;

n es 0, 1, 2, 3 ó 4 y cuando n es 0 entonces se pretende que sea un enlace directo;

20 X es un enlace directo, CR¹⁰R¹¹, (C=O)NR⁸, NR⁸, O o C≡C;

R¹ es arilo o Het;

en los que arilo es fenilo o naftalenilo;

25 en los que Het es tienilo, pirrolilo, pirrolinilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, furanilo, piperidinilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, piperazinilo, pirazinilo, triazinilo, indolizínilo, azaindolizínilo, indolilo, indolinilo, benzotienilo, indazolilo, benzoxazolilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, cromanilo, purinilo, quinolinilo, cinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, quinoxazolinilo, naftiridinilo o pteridinilo;

30 dos átomos de carbono en el arilo o Het pueden formar un puente (es decir formando un resto bi o tricíclico) con un radical bivalente seleccionado de

35 -O-CH₂-CH₂-O- (a-1),

-CH₂-O-CH₂-O- (a-2),

- O-CH₂-CH₂-CH₂- (a-3),
 -O-CH₂-CH₂-NR⁸- (a-4),
 5 -O-CR⁸₂-O- (a-5),
 -O-CH₂-CH₂- (a-6),
 -CH₂-N-CH₂-CH₂- (a-7),
 10 -(CH₂)₃- (a-8),
 o
 15 -(CH₂)₄- (a-9);

cada arilo, Het, arilo en puente o Het en puente puede estar sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de hidrógeno, halo, ciano, nitro, hidroxicarbonilo, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, aminocicloalquilo C₃₋₆, haloalquilo C₁₋₆, trihaloalquilo C₁₋₆, alquilcarbonilo C₁₋₆, alquiloxicarbonilo C₁₋₆, alquenilcarbonilo C₂₋₆, oxima, alquiloxima C₁₋₆, amidoxima, -C≡CH₂O-CH₃, -C≡C-CH₂N(CH₃)₂, -C≡C-Si(CH₃)₃, hidroxialquilo C₁₋₆, hidroxialqueno C₂₋₆, hidroxialquino C₂₋₆, cianoalquilo C₁₋₆, cianoalqueno C₂₋₆, aminocarbonilalquilo C₁₋₆, alquilsulfonil C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, alquilsulfonil C₁₋₆-alqueno C₂₋₆, alquilsulfonil C₁₋₆-alquino C₂₋₆, -PO(O-alquilo C₁₋₆)₂, -B(OH)₂, -SCH₃, SF₅, alquilsulfonilo C₁₋₆, -NR⁸R⁹, alquil C₁₋₆-NR⁸R⁹, -OR⁸, -alquil C₁₋₆-OR⁸, -CONR⁸R⁹, piperidinilalquilo C₁₋₆, piperazinilalquilo C₁₋₆, alquil C₁₋₆-piperazinilalquilo C₁₋₆, morfolinilalquilo C₁₋₆, piperidinilo, piperazinilo, alquil C₁₋₆-piperazinilo, morfolinilo, fenilo, tienilo, pirazolilo, pirrolilo, pirrolidinilo, piridinilo, pirimidinilo, oxadiazolilo, imidazolilo, imidazolilalquino C₂₋₆, alquil C₁₋₆-imidazolilalquino C₂₋₆, cianopiridinilo, fenilalquilo C₁₋₆, fenilalqueno C₂₋₆, morfolinilalquilo C₁₋₆, alquiloxi C₁₋₆-fenilo, trihaloalquil C₁₋₆-fenilo, metilpirazolilo, halopirimidinilo o dimetilaminopirrolidinilo;

30 R² es hidrógeno, metilo, etilo, propilo, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquil C₃₋₆-metilo, fluoro, fenilo, cianofenilo o trifluorometilo;

R³ es metilo, etilo, propilo, hidroximetilo, halo, trifluorometilo, metiloxilo o alquilcarbonilo C₁₋₆;

35 R⁴ es hidrógeno, halo, metilo, aminocarbonilo, hidroxiaminocarbonilo, NR⁸R⁹-alquilo C₁₋₆-, cianometilo, hidroximetilo o Het;

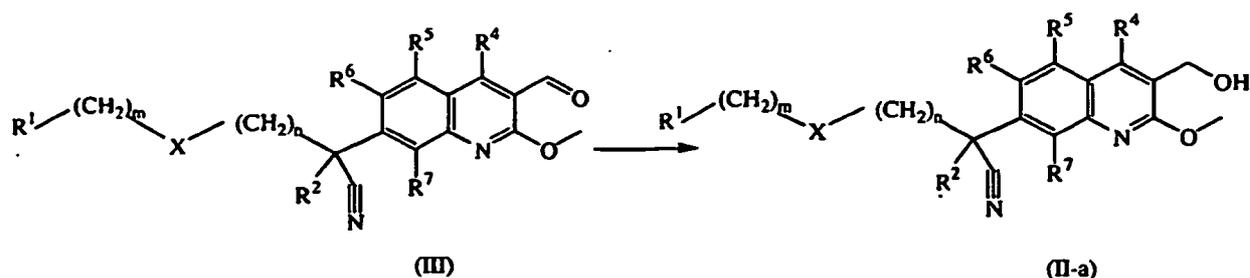
40 cada R⁵, R⁶ y R⁷ se selecciona independientemente de hidrógeno, halo, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, -OCH₂CH₂NR⁸R⁹, -CH₂OCH₂CH₂NR⁸R⁹, -OCH₂CH₂CH₂NR⁸R⁹ o alquilo C₁₋₆-alquilo C₁₋₆;

45 cada R⁸ y R⁹ se selecciona independientemente de hidrógeno, halo, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, carbonilo, alquilsulfonil C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, dihidroxialquilo C₁₋₆, cianoalquilo C₁₋₆, trihaloalquilo C₁₋₆, fenilalquilo C₁₋₆, (dialquil C₁₋₆)-aminoalquilo C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, morfolinilalquilo C₁₋₆, morfolinilcarbonilo, piperazinilalquilo C₁₋₆, alquil C₁₋₆-piperazinilalquilo C₁₋₆, piperidinilalquilo C₁₋₆, tiomorfolinilalquilo C₁₋₆, cicloalquil C₃₋₆-metilo, piridinilo, pirimidinilo, fenilo, halofenilo, oxanilalquilo C₁₋₆, alquilsulfonil C₁₋₆-alquilo C₁₋₆ o alquil C₁₋₆-carbonilaminoalquilo C₁₋₆;

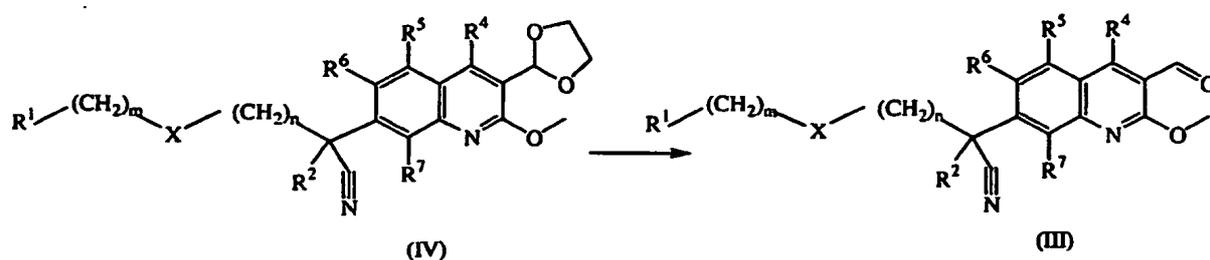
50 cada R¹⁰ y R¹¹ se selecciona independientemente de hidrógeno, metilo, hidroxilo, o tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos pueden formar un anillo de ciclopropilo o un radical de fórmula C(=O).

Pueden definirse grupos de compuesto interesantes, preferidos, más preferidos y los más preferidos para los compuestos de fórmula (II), según los grupos definidos para los compuestos de fórmula (I).

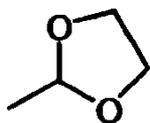
55 Pueden prepararse productos intermedios de fórmula (II), en la que R³ es hidroximetilo, denominados en el presente documento productos intermedios de fórmula (IIa), mediante la conversión del resto de cetona de los productos intermedios de fórmula (III) en un grupo hidroxilo, con un reductor apropiado, por ejemplo, borohidruro de sodio en un disolvente adecuado, por ejemplo metanol y tetrahidrofurano.



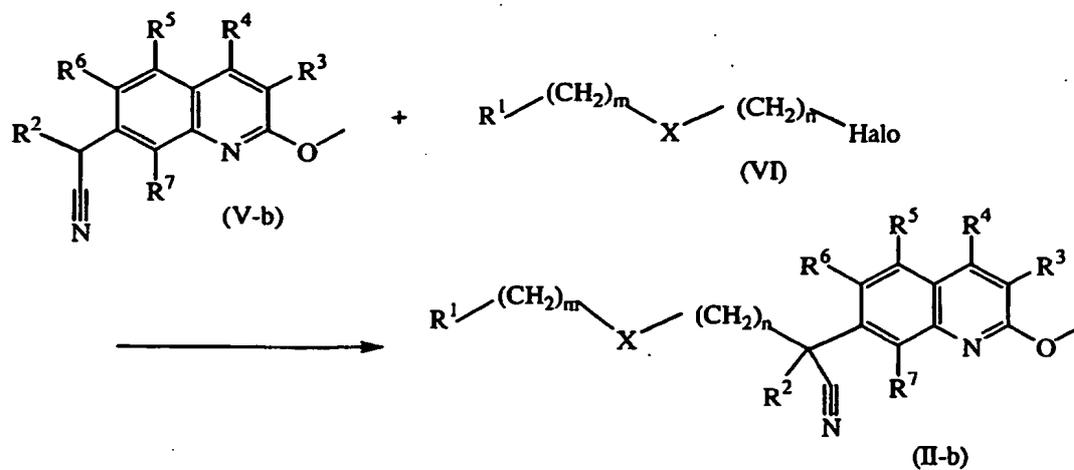
5 Pueden prepararse productos intermedios de fórmula (II) mediante la hidrólisis de productos intermedios de fórmula (IV), según métodos conocidos en la técnica, sometiendo los productos intermedios de fórmula (IV) a reactivos apropiados, tales como ácido clorhídrico, en presencia de un disolvente inerte en la reacción, por ejemplo tetrahidrofurano.



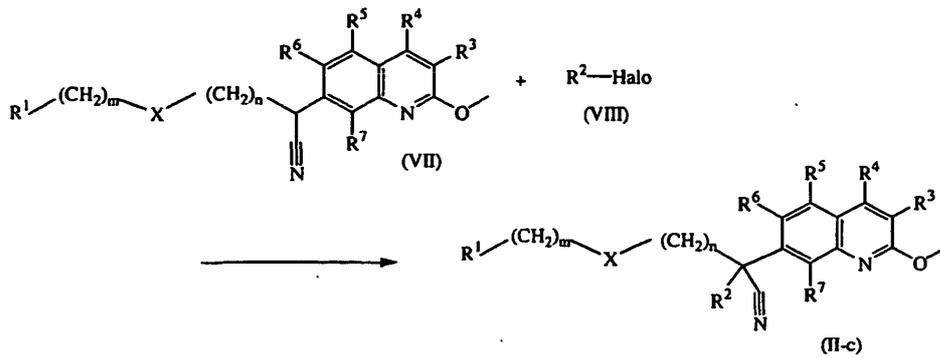
10 Productos intermedios de fórmula (II), en la que R³ es metilo, etilo o propilo y R² es metilo, etilo, cicloalquilo C₃₋₆ o fenilo, denominados en el presente documento productos intermedios de fórmula (II-b) (por ejemplo), o productos intermedios de fórmula (IV) (véase anteriormente), en la que R³ es



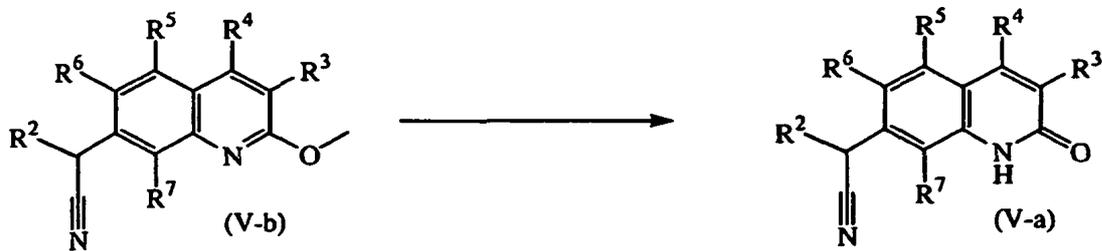
15 se pueden preparar añadiendo sal de potasio de 2-metil-2-propanol a productos intermedios de fórmula (V-b) en presencia de productos intermedios de fórmula (VI), en la que halo es cloro o bromo, en un disolvente adecuado tal como tetrahidrofurano.



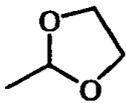
20 Pueden prepararse productos intermedios de fórmula (II), en la que R³ es metilo, etilo o propilo y R² es propilo o cicloalquil C₃₋₆-metilo, denominados en el presente documento productos intermedios de fórmula (II-c) añadiendo sal de potasio de 2-metil-2-propanol a productos intermedios de fórmula (VII) en presencia de productos intermedios de fórmula (VIII), en la que halo es cloro o bromo, en un disolvente adecuado tal como tetrahidrofurano.



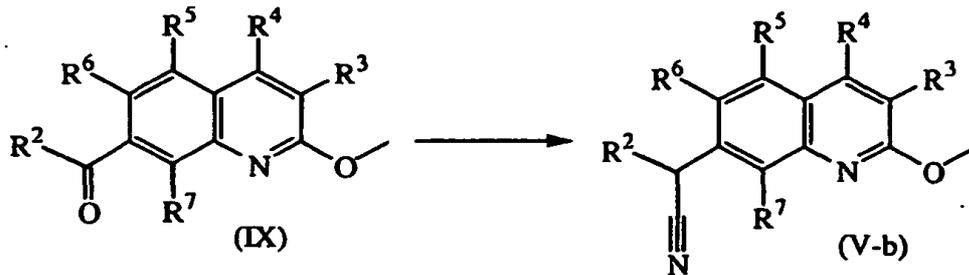
5 Pueden prepararse productos intermedios de fórmula (V-a) sometiendo los productos intermedios de fórmula (V-b) a reactivos apropiados, tales como ácido clorhídrico, en presencia de un disolvente inerte en la reacción, por ejemplo dioxano.



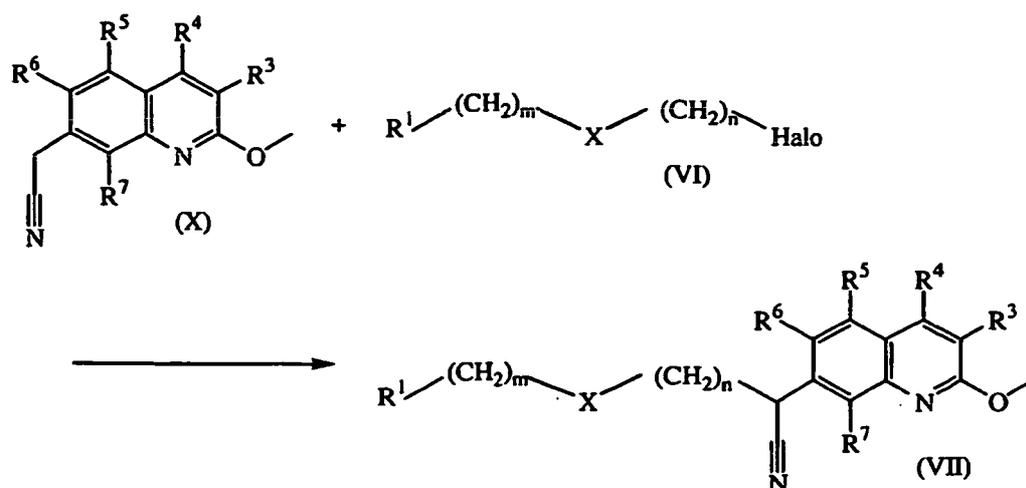
10 Productos intermedios de fórmula (V-b), en la que R^3 es metilo, etilo o propilo o en la que R^3 es



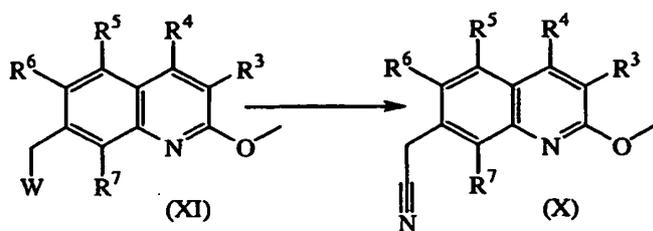
15 se pueden preparar añadiendo una mezcla de sal de potasio de 2-metil-2-propanol e isocianuro de tosilmetil en dimetilsulfóxido DMSO a un producto intermedio de fórmula (IX) en un disolvente adecuado tal como metanol.



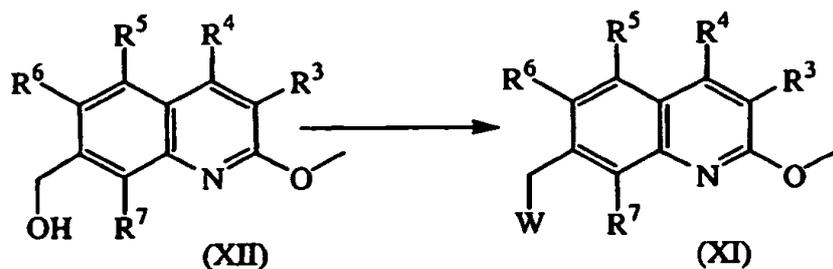
20 Pueden prepararse productos intermedios de fórmula (VII) añadiendo sal de potasio de 2-metil-2-propanol a productos intermedios de fórmula (X) en presencia de productos intermedios de fórmula (VI), en un disolvente adecuado tal como tetrahidrofurano.



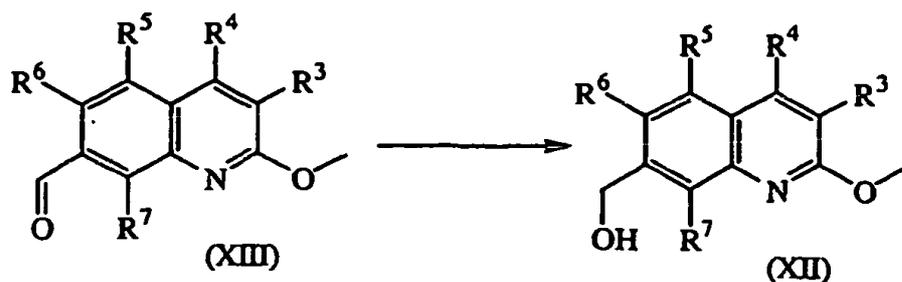
5 Pueden prepararse productos intermedios de fórmula (X) añadiendo cianuro de sodio en dimetilsulfóxido a productos intermedios de fórmula (XI) en la que W es un grupo saliente apropiado tal como, por ejemplo, cloro, bromo, metanosulfoniloxilo o bencenosulfoniloxilo.



10 Pueden prepararse productos intermedios de fórmula (XI) a partir de productos intermedios de fórmula (XII) tratando dichos productos intermedios con un reactivo adecuado por ejemplo cloruro de metanosulfoniloxilo o cloruro de bencenosulfoniloxilo, o un reactivo de halogenación tal como, por ejemplo, POCl_3 o SOCl_2 en presencia de trietilamina en un disolvente adecuado tal como diclorometano.

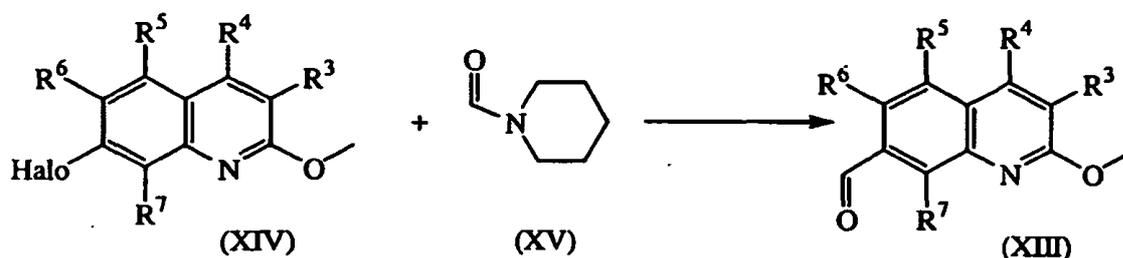


15 Pueden prepararse productos intermedios de fórmula (XII) mediante la conversión del resto de cetona de los productos intermedios de fórmula (XIII) en un grupo hidroxilo, con un reductor apropiado, por ejemplo, borohidruro de sodio en un disolvente adecuado, por ejemplo metanol y tetrahidrofurano.

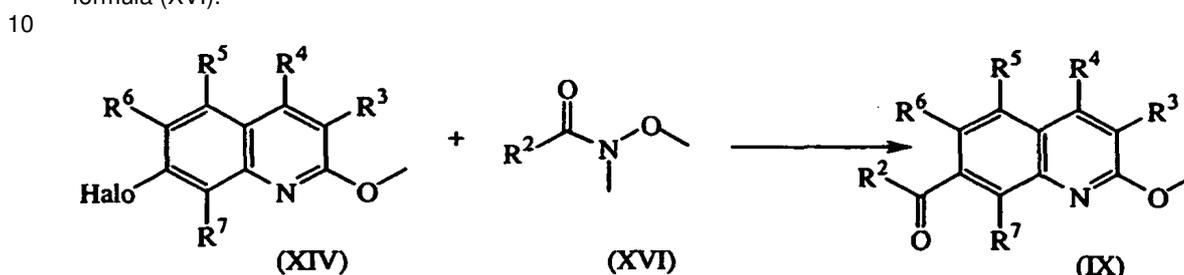


20 Pueden prepararse productos intermedios de fórmula (XIII) tratando un producto intermedio de fórmula (XIV), con un reactivo de organolitio tal como, por ejemplo n-butil-litio en un disolvente inerte en la reacción, por ejemplo

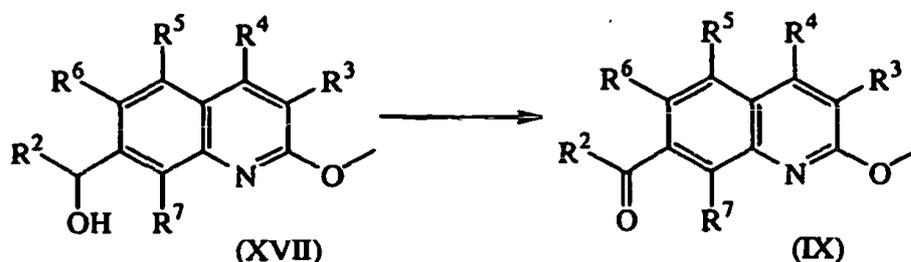
tetrahidrofurano, y posteriormente haciendo reaccionar dicho producto intermedio con un producto intermedio de fórmula (XV).



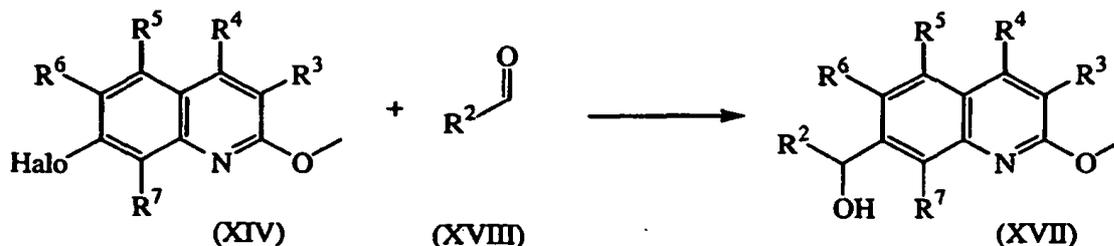
5 Pueden prepararse productos intermedios de fórmula (IX) tratando un producto intermedio de fórmula (XIV), con un reactivo de organolitio tal como, por ejemplo n-butil-litio en un disolvente inerte en la reacción, por ejemplo tetrahidrofurano, y posteriormente haciendo reaccionar dicho producto intermedio con un producto intermedio de fórmula (XVI).



15 También pueden prepararse productos intermedios de fórmula (IX) mediante la conversión de productos intermedios de fórmula (XVII) en presencia de un oxidante adecuado tal como dióxido de manganeso en un disolvente adecuado tal como dioxano o en presencia de tetróxido de manganeso y potasio y tris[2-(2-metoxietoxi)etil]amina, en un disolvente adecuado tal como diclorometano.

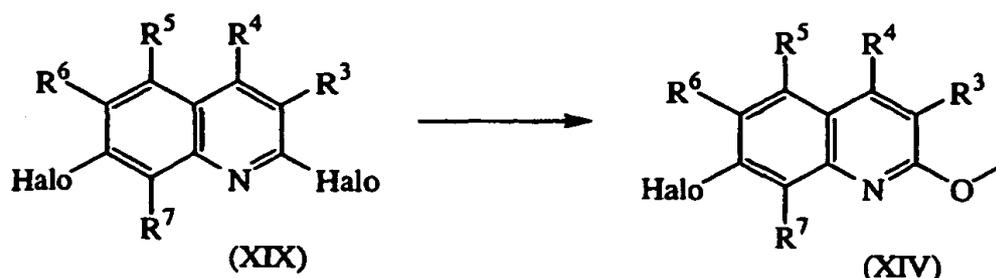


20 Pueden prepararse productos intermedios de fórmula (XVII) tratando un producto intermedio de fórmula (XIV), con un reactivo de organolitio tal como, por ejemplo n-butil-litio en un disolvente inerte en la reacción, por ejemplo tetrahidrofurano, y posteriormente haciendo reaccionar dicho producto intermedio con un producto intermedio de fórmula (XVIII).

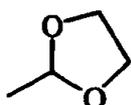


25 Pueden prepararse productos intermedios de fórmula (XIV) añadiendo sal sódica de metanol en metanol, a productos intermedios de fórmula (XIX), en la que halo significa independientemente cloro o bromo, en un disolvente adecuado tal como metanol.

30

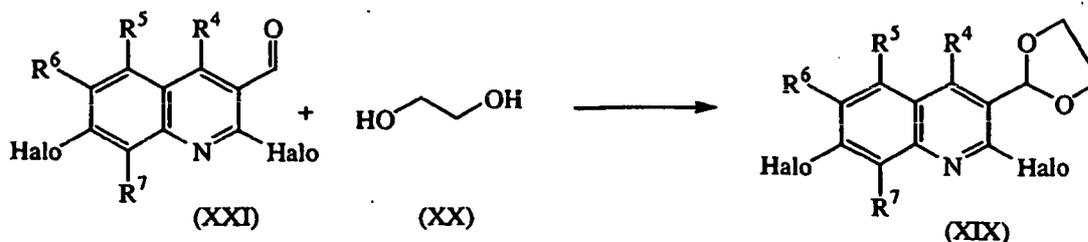


Productos intermedios de fórmula (XIX), en la que R³ es



5

se pueden preparar añadiendo productos intermedios de fórmula (XX) a productos intermedios de fórmula (XXI) en presencia de ácido paratoluenosulfónico, en un disolvente adecuado tal como tolueno.



10

Los compuestos de fórmula (I) o sus productos intermedios también pueden convertirse unos en otros a través de reacciones conocidas en la técnica o transformaciones de grupos funcionales. Algunas de tales transformaciones ya se han descrito anteriormente en el presente documento. Otros ejemplos son la hidrólisis de ésteres carboxílicos para dar el alcohol o ácido carboxílico correspondiente; la hidrólisis de amidas para dar los ácidos o aminas carboxílicos correspondientes; la hidrólisis de nitrilos para dar las amidas correspondientes; pueden sustituirse grupos amino en imidazol o fenilo por un hidrógeno mediante reacciones de diazotación conocidas en la técnica y la posterior sustitución del grupo diazo por hidrógeno; pueden convertirse alcoholes en ésteres y éteres; pueden convertirse aminas primarias en aminas secundarias o terciarias; pueden hidrogenarse dobles enlaces para dar el enlace sencillo correspondiente; un radical yodo en un grupo fenilo puede convertirse en un grupo éster mediante la inserción de monóxido de carbono en presencia de un catalizador de paladio adecuado.

Algunos de los compuestos de fórmula (I) y algunos de los productos intermedios en la presente invención pueden contener un átomo de carbono asimétrico. Pueden obtenerse formas estereoquímicamente isoméricas puras de dichos compuestos y dichos productos intermedios mediante la aplicación de procedimientos conocidos en la técnica. Por ejemplo, pueden separarse diastereoisómeros mediante procesos físicos tales como técnicas cromatográficas o de cristalización selectivas, por ejemplo distribución a contracorriente, cromatografía líquida y métodos similares. Pueden obtenerse enantiómeros a partir de mezclas racémicas convirtiendo en primer lugar dichas mezclas racémicas con agentes de resolución adecuados tales como, por ejemplo, ácidos quirales, en mezclas de sales o compuestos diastereoméricos; entonces separando físicamente dichas mezclas de sales o compuestos diastereoméricos mediante, por ejemplo, cristalización selectiva, cromatografía con fluidos supercríticos o técnicas cromatográficas, por ejemplo cromatografía líquida y métodos similares; y finalmente convirtiendo dichas sales o compuestos diastereoméricos separados en los enantiómeros correspondientes. También pueden obtenerse formas estereoquímicamente isoméricas puras a partir de las formas estereoquímicamente isoméricas puras de los productos intermedios y materiales de partida apropiados, siempre que las reacciones intermedias se produzcan de manera estereoespecífica.

La presente invención también se refiere a un compuesto de fórmula (I) según se definió anteriormente para su uso como medicamento.

Los compuestos de la presente invención tienen propiedades de inhibición de PARP y propiedades de unión a tubulina tal como puede observarse a partir de la parte experimental a continuación en el presente documento.

El término “PARP” se usa en el presente documento para significar una proteína que tiene actividad de poli-ADP-ribosilación. Dentro del significado de este término, PARP engloba todas las proteínas codificadas por un gen *parp*, mutantes de las mismas, y alternativamente proteínas de corte y empalme de las mismas. Adicionalmente, tal como se usa en el presente documento, el término “PARP” incluye análogos, homólogos y ortólogos de PARP en otros animales.

El término “PARP”, incluye pero no se limita a PARP-1. Dentro del significado de este término pueden estar englobados PARP-2, PARP-3, Vault-PARP (PARP-4), PARP-7 (TiPARP), PARP-8, PARP-9 (Bal), PARP-10, PARP-11, PARP-12, PARP-13, PARP-14, PARP-15, PARP-16, TANK-1, TANK-2 y TANK-3.

El término “inhibidor de PARP” se usa para identificar un compuesto, que puede interactuar con una PARP o una TANK e inhibir su actividad, más particularmente su actividad enzimática. La inhibición de la actividad enzimática de PARP o TANK significa reducir la capacidad de una PARP o una TANK para producir poli(ADP-ribosa) o para inducir poli(ADP-ribosil)ación de un sustrato. Preferiblemente, tal inhibición es específica, es decir el inhibidor de PARP reduce la capacidad de una PARP para producir poli(ADP-ribosa) o para inducir poli(ADP-ribosil)ación de un sustrato a una concentración que es menor que la concentración del inhibidor que se requiere para producir algún otro efecto biológico no relacionado.

El término “compuesto con actividad de unión a tubulina” o compuesto con propiedades de unión a tubulina” se usa para identificar un compuesto que

- estabiliza los microtúbulos, inhibe la despolimerización de microtúbulos, estabiliza los microtúbulos o inmoviliza la estructura microtubular

- perturba la polimerización de microtúbulos y perturba la formación microtubular, o

- desestabiliza los microtúbulos e impide la formación de microtúbulos.

Los compuestos de la presente invención son inhibidores de PARP específicos de TANK. El término “inhibidores de PARP específicos de TANK” se usa para identificar compuestos que reducen la actividad enzimática de un miembro de TANK (por ejemplo, TANK-2) a una concentración que es menor que la concentración del inhibidor que se requiere para producir la inhibición de otra enzima PARP tal como, por ejemplo, PARP-1.

La presente invención también contempla el uso de compuestos en la preparación de un medicamento para el tratamiento de cualquiera de las enfermedades y trastornos en un animal, particularmente un ser humano, descritos en el presente documento.

La presente invención también contempla el uso de compuestos de fórmula (I) para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno mediado por una PARP, una TANK o una tubulina.

En vista de sus propiedades de unión a PARP, los compuestos de la presente invención pueden usarse como compuestos de referencia o compuestos trazadores en cuyo caso uno de los átomos de la molécula puede sustituirse, por ejemplo, por un isótopo radiactivo.

Para preparar las composiciones farmacéuticas de esta invención, se combina una cantidad eficaz de un compuesto particular, en forma de sal de adición de ácido o base, como principio activo en mezcla íntima con un vehículo farmacéuticamente aceptable, vehículo que puede adoptar una amplia variedad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración. Estas composiciones farmacéuticas están deseablemente en formas de dosificación unitarias adecuadas, preferiblemente, para la administración por vía oral, por vía rectal, por vía percutánea o mediante inyección parenteral. Por ejemplo, en la preparación de las composiciones en forma de dosificación oral, puede emplearse cualquiera de los medios farmacéuticos habituales, tales como, por ejemplo, agua, glicoles, aceites, alcoholes y similares en el caso de preparaciones líquidas orales tales como suspensiones, jarabes, elixires y disoluciones; o vehículos sólidos tales como almidones, azúcares, caolín, lubricantes, aglutinantes, agentes disgregantes y similares en el caso de polvos, pastillas, cápsulas y comprimidos. Debido a su facilidad de administración, los comprimidos y las cápsulas representan la forma unitaria de dosificación oral más ventajosa, en cuyo caso se emplean obviamente vehículos farmacéuticos sólidos. Para composiciones parenterales, el vehículo comprenderá habitualmente agua estéril, al menos en gran parte, aunque pueden incluirse otros componentes, para ayudar en la solubilidad, por ejemplo. Pueden prepararse disoluciones inyectables, por ejemplo, en las que el vehículo comprende solución salina, disolución de glucosa o una mezcla de solución salina y disolución de glucosa. También pueden prepararse suspensiones inyectables en cuyo caso pueden emplearse vehículos líquidos apropiados, agentes de suspensión y similares. En las composiciones adecuadas para la administración percutánea, el vehículo comprende opcionalmente un agente de potenciación de la penetración y/o un agente humectante adecuado, combinado opcionalmente con aditivos adecuados de cualquier naturaleza en proporciones minoritarias, aditivos que no provocan un efecto perjudicial significativo a la piel. Dichos aditivos pueden facilitar la administración a la piel y/o pueden ser útiles para preparar las composiciones deseadas. Estas composiciones pueden administrarse por diversas vías, por ejemplo, como parche transdérmico, como pipeta de aplicación en la piel (*spot-on*), como

5 pomada. Es especialmente ventajoso formular las composiciones farmacéuticas mencionadas anteriormente en forma unitaria de dosificación para facilidad de administración y uniformidad de dosificación. La forma unitaria de dosificación tal como se usa en la memoria descriptiva y las reivindicaciones en el presente documento se refiere a unidades diferenciadas físicamente adecuadas como dosificaciones unitarias, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de principio activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado en asociación con el vehículo farmacéutico requerido. Ejemplos de tales formas unitarias de dosificación son comprimidos (incluyendo comprimidos ranurados o recubiertos), cápsulas, pastillas, paquetes de polvo, obleas, disoluciones o suspensiones inyectables, cucharaditas, cucharadas y similares, y múltiples segregados de los mismos.

10 Los compuestos de la presente invención pueden tratar para prevenir el daño tisular resultante de muerte o daño celular debido a necrosis o apoptosis; pueden mejorar el daño tisular neural o cardiovascular, incluyendo tras isquemia focal, infarto de miocardio y lesión por reperfusión; pueden tratar diversas enfermedades y estados causados o agravados por la actividad PARP; pueden extender o aumentar la vida o capacidad proliferativa de las células; pueden alterar la expresión génica de células senescentes; pueden radiosensibilizar y/o quimiosensibilizar células. Generalmente, la inhibición de la actividad PARP evita la pérdida de energía de las células, previniendo, en el caso de células neurales, la despolarización irreversible de las neuronas, y por tanto, proporciona neuroprotección.

20 Por las razones anteriores, la presente invención se refiere además a un método de administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de los compuestos identificados anteriormente en una cantidad suficiente para inhibir la actividad PARP, para tratar o prevenir el daño tisular resultante de muerte o daño celular debido a necrosis o apoptosis, para realizar una actividad neuronal no mediada por toxicidad de NMDA, para realizar una actividad neuronal mediada por toxicidad de NMDA, para tratar el daño tisular neural resultante de isquemia y lesión por reperfusión, trastornos neurológicos y enfermedades neurodegenerativas; para prevenir o tratar el accidente cerebrovascular; para tratar o prevenir trastornos cardiovasculares; para tratar otros estados y/o trastornos tales como degeneración muscular relacionada con la edad, SIDA y otras enfermedades de senescencia inmunitaria, inflamación, gota, artritis, aterosclerosis, caquexia, cáncer, enfermedades degenerativas de músculo esquelético que implican senescencia replicativa, diabetes, traumatismo craneal, trastornos inflamatorios del intestino (tales como colitis y enfermedad de Crohn), distrofia muscular, osteoartritis, osteoporosis, dolor crónico y/o agudo (tal como dolor neuropático), insuficiencia renal, isquemia retiniana, choque séptico (tal como choque endotóxico) y envejecimiento de la piel, para extender la vida y capacidad proliferativa de las células; para alterar la expresión génica de células senescentes; quimiosensibilizar y/o radiosensibilizar células tumorales (hipóxicas). La presente invención también se refiere a tratar enfermedades y estados en un animal que comprende administrar a dicho animal una cantidad terapéuticamente eficaz de los compuestos identificados anteriormente.

35 En particular, la presente invención se refiere a un método de tratamiento, prevención o inhibición de un trastorno neurológico en un animal, que comprende administrar a dicho animal una cantidad terapéuticamente eficaz de los compuestos identificados anteriormente. El trastorno neurológico se selecciona del grupo que consiste en neuropatía periférica causada por lesión física o estado patológico, lesión cerebral traumática, daño físico a la médula espinal, accidente cerebrovascular asociado con daño cerebral, isquemia focal, isquemia global, lesión por reperfusión, enfermedad desmielinizante y trastorno neurológico relativo a neurodegeneración.

45 La presente invención también contempla el uso de compuestos de fórmula (I) para inhibir la actividad PARP, para tratar, prevenir o inhibir el daño tisular resultante de muerte o daño celular debido a necrosis o apoptosis, para tratar, prevenir o inhibir un trastorno neurológico en un animal.

50 La expresión "prevenir la neurodegeneración" incluye la capacidad para prevenir la neurodegeneración en pacientes recién diagnosticados con una enfermedad neurodegenerativa, o en riesgo de desarrollar una nueva enfermedad degenerativa y para prevenir una neurodegeneración adicional en pacientes que ya están experimentando o tienen síntomas de una enfermedad neurodegenerativa.

55 El término "tratamiento" tal como se usa en el presente documento cubre cualquier tratamiento de una enfermedad y/o estado en un animal, particularmente un ser humano, e incluye: (i) prevenir que se produzca una enfermedad y/o estado en un sujeto que puede estar predispuesto a la enfermedad y/o estado pero que no se le ha diagnosticado aún que lo tenga; (ii) inhibir la enfermedad y/o estado, es decir, detener su desarrollo; (iii) aliviar la enfermedad y/o estado, es decir, producir la regresión de la enfermedad y/o estado.

60 El término "radiosensibilizador", tal como se usa en el presente documento, se define como una molécula, preferiblemente una molécula de bajo peso molecular, administrada a animales en cantidades terapéuticamente eficaces para aumentar la sensibilidad de las células a la radiación ionizante y/o para fomentar el tratamiento de enfermedades que pueden tratarse con radiación ionizante. Las enfermedades que pueden tratarse con radiación ionizante incluyen enfermedades neoplásicas, tumores benignos y malignos y células cancerosas. También se contempla el tratamiento con radiación ionizante de otras enfermedades no enumeradas en el presente documento por la presente invención.

65 El término "quimiosensibilizador", tal como se usa en el presente documento, se define como una molécula,

preferiblemente una molécula de bajo peso molecular, administrada a animales en cantidades terapéuticamente eficaces para aumentar la sensibilidad de las células a la quimioterapia y/o fomentar el tratamiento de enfermedades que pueden tratarse con agentes quimioterápicos. Las enfermedades que pueden tratarse con quimioterapia incluyen enfermedades neoplásicas, tumores benignos y malignos y células cancerosas. También se contempla el tratamiento con quimioterapia tratamiento de otras enfermedades no enumeradas en el presente documento por la presente invención.

Esta invención proporciona un método para inhibir el crecimiento anómalo de células, incluyendo células transformadas, administrando una cantidad eficaz de un compuesto de la invención. El crecimiento anómalo de células se refiere al crecimiento celular independiente de los mecanismos de regulación normal (por ejemplo, pérdida de inhibición por contacto). Esto incluye la inhibición del crecimiento tumoral tanto directamente provocando la detención del crecimiento, diferenciación terminal y/o apoptosis de células cancerosas, como indirectamente, inhibiendo la neovascularización de tumores.

Los compuestos, composiciones y métodos de la presente invención son particularmente útiles para tratar o prevenir el daño tisular resultante de muerte celular o daño debido a necrosis o apoptosis.

Los compuestos de la presente invención can be “agentes anticancerígenos”, expresión que también engloba “agentes contra el crecimiento de células tumorales” y “agentes antineoplásicos”.

Esta invención también proporciona un método para inhibir el crecimiento tumoral administrando una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención, a un sujeto, por ejemplo, un mamífero (y más particularmente un ser humano) que necesita tal tratamiento.

Por ejemplo, los métodos de la invención son útiles para tratar cánceres y quimiosensibilizar y/o radiosensibilizar células tumorales en cánceres.

Ejemplos de tumores que pueden inhibirse, pero no se limitan a, cáncer de pulmón (por ejemplo, adenocarcinoma e incluyendo cáncer de pulmón de células no pequeñas), cánceres de páncreas (por ejemplo, carcinoma de páncreas tal como, por ejemplo, carcinoma de páncreas exocrino), cánceres de colon (por ejemplo, carcinomas colorrectales, tales como, por ejemplo, adenocarcinoma de colon y adenoma de colon), cáncer de próstata incluyendo la enfermedad avanzada, tumores hematopoyéticos del linaje linfóide (por ejemplo, leucemia linfocítica aguda, linfoma de células B, linfoma de Burkitt), leucemias mieloides (por ejemplo, leucemia mielógena aguda (LMA)), cáncer folicular de tiroides, síndrome mielodisplásico (SMD), tumores de origen mesenquimatoso (por ejemplo, fibrosarcomas y rhabdomyosarcomas), melanomas, teratocarcinomas, neuroblastomas, gliomas, tumor benigno de la piel (por ejemplo, queratoacantomas), carcinoma de mama (por ejemplo, cáncer de mama avanzado), carcinoma renal, carcinoma de ovarios, carcinoma de vejiga, carcinoma epidérmico, tumores y carcinoma resistentes a múltiples fármacos o fármacos específicos.

Como otro aspecto de la presente invención, se prevé una combinación de un inhibidor de PARP o un compuesto con propiedades de unión a tubulina de fórmula (I) con otro agente anticancerígeno, especialmente para su uso como medicamento, más específicamente en el tratamiento de cáncer o enfermedades relacionadas.

Para el tratamiento de los estados anteriores, los compuestos de la invención pueden emplearse ventajosamente en combinación con uno o más de otras especialidades farmacéuticas, más particularmente, con otros agentes anticancerígenos. Ejemplos de agentes anticancerígenos son:

- compuestos de coordinación de platino, por ejemplo, cisplatino, carboplatino o oxaliplatino;

- compuestos de taxano, por ejemplo, paclitaxel o docetaxel;

- análogos de colchicinas, por ejemplo, colchicinas;

- inhibidores de la topoisomerasa I tales como compuestos de camptotecina, por ejemplo, irinotecán o topotecán;

- inhibidores de la topoisomerasa II tales como derivados antitumorales de podofilotoxina, por ejemplo, etopósido o tenipósido;

- alcaloides de la Vinca antitumorales, por ejemplo, vinblastina, vincristina o vinorelbina;

- derivados antitumorales de nucleósidos, por ejemplo, 5-fluorouracilo, gemcitabina o capecitabina;

- agentes alquilantes tales como mostaza de nitrógeno o nitrosourea, por ejemplo, ciclofosfamida, clorambucilo, carmustina o lomustina;

- derivados antitumorales de antraciclina, por ejemplo, daunorubicina, doxorubicina, idarubicina o mitoxantrona;

- anticuerpos HER2, por ejemplo, trastuzumab;
- 5 - antagonistas de los receptores de estrógenos o moduladores selectivos de los receptores de estrógenos, por ejemplo, tamoxifeno, toremifeno, droloxifeno, faslodex o raloxifeno;
- inhibidores de la aromatasas tales como exemestano, anastrozol, letrozol y vorozol;
- 10 - agentes de diferenciación tales como retinoides, vitamina D y agentes de bloqueo del metabolismo de ácido retinoico (RAMBA), por ejemplo, Accutane;
- inhibidores de la ADN metil transferasa, por ejemplo, azacitidina;
- 15 - inhibidores de cinasas, por ejemplo, flavoperidol, mesilato de imatinib o gefitinib;
- inhibidores de la farnesiltransferasa, por ejemplo, tipifarnib;
- inhibidores de la histona desacetilasa (HDAC), por ejemplo, butirato de sodio, ácido hidroxámico-suberoilánilida (SAHA), R306465, JNJ-26481585 y tricostatina A;
- 20 - inhibidores de la ruta ubiquitina-proteasoma, por ejemplo, PS-341, MLN.41 o bortezomib;
- Yondelis;
- 25 - inhibidores de telomerasa, por ejemplo, telomestatina;
- inhibidores de metaloproteinasas de la matriz, por ejemplo, batimastat, marimastat, prinostat y metastat.

30 El término “compuesto de coordinación de platino” se usa en el presente documento para indicar cualquier compuesto de coordinación de platino que inhibe el crecimiento de células tumorales que proporciona platino en forma de un ion.

35 El término “compuestos de taxano” indica una clase de compuestos que tienen el sistema de anillos del taxano y relacionado con o derivado de extractos de determinadas especies de árboles de tejo (*Taxus*).

40 El término “inhibidores de topoisomerasa” se usa para indicar enzimas que pueden alterar la topología del ADN en células eucariotas. Son críticos para importantes funciones celulares y la proliferación celular. Existen dos clases de topoisomerasas en células eucariotas, concretamente de tipo I y de tipo II. La topoisomerasa I es una enzima monomérica de peso molecular de aproximadamente 100.000. La enzima se une al ADN e introduce una rotura de cadena sencilla transitoria, desenrolla la doble hélice (o permite que se desenrolle) y posteriormente vuelve a cerrar la rotura antes de disociarse de la cadena de ADN. La topoisomerasa II tiene un mecanismo de acción similar que implica la inducción de roturas de cadenas de ADN o la formación de radicales libres.

45 El término “compuestos de camptotecina” se usa para indicar compuestos que están relacionados con o se derivan de el compuesto de camptotecina original que es un alcaloide insoluble en agua derivado del árbol chino *Camptothecin acuminata* y el árbol de la India *Nothapodytes foetida*.

50 El término “compuestos de podofilotoxina” se usa para indicar compuestos que están relacionados con o se derivan de la podofilotoxina original, que se extrae de la planta de la mandrágora.

El término “alcaloides de la Vinca antitumorales” se usa para indicar compuestos que están relacionados con o se derivan de extractos de la planta vinca pervinca (*Vinca rosea*).

55 El término “agentes alquilantes” engloba un grupo diverso de productos químicos que tienen la característica común de que tienen la capacidad para contribuir, en condiciones fisiológicas, con grupos alquilo a macromoléculas biológicamente vitales tales como el ADN. Con la mayoría de los agentes más importantes tales como las mostazas de nitrógeno y las nitrosoureas, los restos alquilantes activos se generan *in vivo* tras complejas reacciones degradativas, algunas de las cuales son enzimáticas. Las acciones farmacológicas más importantes de los agentes alquilantes son las que alteran los mecanismos fundamentales referidos a la proliferación celular, en particular, la síntesis de ADN y la división celular. La capacidad de los agentes alquilantes para interferir con la integridad y la función del ADN en tejidos que proliferan rápidamente proporciona la base para sus aplicaciones terapéuticas y de muchas de sus propiedades tóxicas.

65 El término “derivados antitumorales de antraciclina” comprende antibióticos obtenidos a partir del hongo *Strep. peuticus var. caesius* y sus derivados, caracterizados porque tienen una estructura de anillos de tetraciclina con un azúcar poco habitual, daunosamina, unido mediante una unión glicosídica.

5 Se ha mostrado que la amplificación de la proteína 2 receptora de factor de crecimiento epidérmico humano (HER 2) en carcinomas de mama primarios se correlaciona con un mal pronóstico clínico para determinados pacientes. Trastuzumab es un anticuerpo kappa de IgG1 monoclonal humanizado derivado de ADN recombinante altamente purificado que se une con alta afinidad y especificidad al dominio extracelular del receptor HER2.

10 Muchos cánceres de mama tienen receptores de estrógenos y el crecimiento de estos tumores puede estimularse mediante estrógenos. Las expresiones “antagonistas de los receptores de estrógenos” y “moduladores selectivos de los receptores de estrógenos” se usan para indicar inhibidores competitivos de estradiol que se unen al receptor de estrógenos (ER). Los moduladores selectivos de los receptores de estrógenos, cuando se unen al ER, inducen un cambio en la forma tridimensional del receptor, modulando su unión al elemento de respuesta a estrógenos (ERE) en ADN.

15 En mujeres posmenopáusicas, la principal fuente de estrógeno circulante es a partir de la conversión de andrógenos suprarrenales y de ovarios (androstendiona y testosterona) en estrógenos (estrone y estradiol) por la enzima aromatasa en tejidos periféricos. La privación de estrógenos a través de la inactivación o inhibición de la aromatasa es un tratamiento selectivo y eficaz para algunas pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama dependiente de hormonas.

20 El término “agente antiestrogénico” se usa en el presente documento para incluir no sólo antagonistas de los receptores de estrógenos y moduladores selectivos de los receptores de estrógenos sino también inhibidores de la aromatasa tal como se analizó anteriormente.

25 El término “agentes de diferenciación” engloba compuestos que pueden inhibir, de diversas maneras, la proliferación celular e inducir la diferenciación. Se sabe que la vitamina D y los retinoides desempeñan un importante papel en la regulación del crecimiento y la diferenciación de una amplia variedad de tipos celulares normales y malignos. Los agentes de bloqueo del metabolismo del ácido retinoico (RAMBA) aumentan los niveles de ácidos retinoicos endógenos inhibiendo el catabolismo mediado por el citocromo P450 de los ácidos retinoicos.

30 Los cambios en la metilación del ADN se encuentran entre las anomalías más comunes en la neoplasia humana. La hipermetilación dentro de los promotores de genes seleccionados se asocia habitualmente con la inactivación de los genes implicados. El término “inhibidores de la ADN metil transferasa” se usa para indicar compuestos que actúan a través de la inhibición farmacológica de la ADN metil transferasa y la reactivación de la expresión génica de supresores tumorales.

35 El término “inhibidores de cinasas” comprende potentes inhibidores de cinasas que participan en la progresión del ciclo celular y la muerte celular programada (apoptosis).

40 El término “inhibidores de la farnesiltransferasa” se usa para indicar compuestos que se diseñaron para prevenir la farnesilación de Ras y otras proteínas intracelulares. Se ha mostrado que tienen un efecto sobre la supervivencia y proliferación de células malignas.

45 El término “inhibidor de la histona desacetilasa” se usa para identificar un compuesto, que puede interactuar con una histona desacetilasa e inhibir su actividad, más particularmente su actividad enzimática. La inhibición de la actividad enzimática de la histona desacetilasa significa reducir la capacidad de una histona desacetilasa para eliminar un grupo acetilo de una histona.

50 El término “otros inhibidores de la ruta ubiquitina-proteasoma” se usa para identificar compuestos que inhiben la destrucción dirigida de proteínas celulares en el proteasoma, incluyendo proteínas reguladores del ciclo celular.

El término “inhibidor de telomerasa” se refiere a compuestos que seleccionan como diana, disminuyen o inhiben la actividad de telomerasa, especialmente compuestos que inhiben el receptor de telomerasa.

55 El término “inhibidor de las metaloproteinasas de la matriz” incluye pero no se limita a, inhibidores que no son peptidomiméticos y peptidomiméticos de colágeno.

Los compuestos de la presente invención pueden usarse como “radiosensibilizador” y/o “quimiosensibilizador”.

60 Se sabe que los radiosensibilizadores aumentan la sensibilidad de células cancerosas a los efectos tóxicos de la radiación ionizante. Se han sugerido varios mecanismos para el modo de acción de los radiosensibilizadores en la bibliografía, incluyendo: radiosensibilizadores de células hipóxicas (por ejemplo, compuestos de 2-nitroimidazol y compuestos de dióxido de benzotriazina) agentes que imitan al oxígeno o que alternativamente se comportan como agentes biorreductores con hipoxia; radiosensibilizadores que no son de células hipóxicas (por ejemplo, pirimidinas halogenadas) pueden ser análogos de bases de ADN y se incorporan preferentemente en el ADN de células cancerosas y fomentan de ese modo la rotura inducida por la radiación de moléculas de ADN moléculas y/o impiden los mecanismos normales de reparación del ADN; y se han planteado como hipótesis otros diversos mecanismos de

acción potenciales para los radiosensibilizadores en el tratamiento de enfermedades. Muchos protocolos de tratamiento del cáncer emplean actualmente radiosensibilizadores junto con radiación de rayos X. Los ejemplos de radiosensibilizadores activados por rayos X incluyen, pero no se limitan a, los siguientes: metronidazol, misonidazol, desmetilmisonidazol, pimonidazol, etanidazol, nimorazol, mitomicina C, RSU 1069, SR 4233, EO9, RB 6145, nicotinamida, 5-bromodesoxiuridina (BUdR), 5-yododesoxiuridina (IUdR), bromodesoxicidina, fluorodesoxiuridina (FudR), hidroxiaurea, cisplatino, y análogos y derivados terapéuticamente eficaces de los mismos. La terapia fotodinámica (TFD) de cánceres emplea luz visible como el activador de radiación del agente de sensibilización. Los ejemplos de radiosensibilizadores fotodinámicos incluyen los siguientes, pero no se limitan a: hematoporfirina derivados, Photofrin, derivados de benzoporfirina, etioporfirina de estaño, feorborda-a, bacterioclorofila-a, naftalocianinas, ftalocianinas, ftalocianina de zinc, y análogos y derivados terapéuticamente eficaces de los mismos.

Los radiosensibilizadores pueden administrarse junto con una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más de otros compuestos, incluyendo pero sin limitarse a: compuestos que fomentan la incorporación de radiosensibilizadores en las células diana; compuestos que controlan el flujo de agentes terapéuticos, nutrientes y/u oxígeno a las células diana; agentes quimioterápicos que actúan en el tumor con o radiación adicional; u otros compuestos terapéuticamente eficaces para tratar el cáncer u otra enfermedad. Los ejemplos de agentes terapéuticos adicionales que pueden usarse junto con radiosensibilizadores incluyen, pero no se limitan a: 5-fluorouracilo, leucovorina, 5'-amino-5'-desoxitimidina, oxígeno, Carbogen, transfusiones de glóbulos rojos, perfluorocarbonos (por ejemplo, Fluosol 10 DA), 2,3-DPG, BW12C, bloqueantes de los canales de calcio, pentoxifilina, compuestos antiangiogénicos, hidralazina y LBSO. Los ejemplos de agentes quimioterápicos que pueden usarse junto con radiosensibilizadores incluyen, pero no se limitan a: adriamicina, camptotecina, carboplatino, cisplatino, daunorubicina, docetaxel, doxorubicina, interferón (alfa, beta, gamma), interleucina 2, irinotecán, paclitaxel, topotecán, y análogos y derivados terapéuticamente eficaces de los mismos.

Los quimiosensibilizadores pueden administrarse junto con una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más de otros compuestos, incluyendo pero sin limitarse a: compuestos que fomentan la incorporación de quimiosensibilizadores en las células diana; compuestos que controlan el flujo de agentes terapéuticos, nutrientes y/u oxígeno a las células diana; agentes quimioterápicos que actúan en el tumor u otros compuestos terapéuticamente eficaces para tratar el cáncer u otra enfermedad.

Los compuestos de fórmula (I) también pueden usarse para detectar o identificar la PARP, y más en particular el receptor de PARP-1 o el receptor de tanquirasas. Para ello, los compuestos de fórmula (I) pueden marcarse. Dicho marcador puede seleccionarse del grupo que consiste en un radioisótopo, marcador de espín, marcador antigénico, marcador enzimático, grupo fluorescente o un grupo quimioluminiscente.

La presente invención también se refiere a una combinación según la invención para su uso en terapia médica, por ejemplo, para inhibir el crecimiento de células tumorales.

La presente invención también se refiere a una combinación según la invención para inhibir el crecimiento de células tumorales.

La presente invención también se refiere a un método de inhibición del crecimiento de células tumorales en un sujeto humano que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de una combinación según la invención.

Esta invención proporciona además un método para inhibir el crecimiento anómalo de células, incluyendo células transformadas, administrando una cantidad eficaz de una combinación según la invención.

La otra especialidad farmacéutica y el inhibidor de PARP con propiedades de unión a tubulina pueden administrarse simultáneamente (por ejemplo, en composiciones separadas o unitarias) o secuencialmente en cualquier orden. En este último caso, los dos compuestos se administrarán en un período y en una cantidad y manera que sean suficientes para garantizar que se logra un efecto ventajoso o sinérgico. Se apreciará que el método y orden de administración preferidos y los regímenes y cantidades de dosificación respectivos para cada componente de la combinación dependerán de la otra especialidad farmacéutica particular y el inhibidor de PARP que están administrándose, su vía de administración, el tumor particular que esté tratándose y el huésped particular que esté tratándose. El método y orden de administración y el régimen y cantidades de dosificación óptimos pueden determinarlos fácilmente los expertos en la técnica usando métodos convencionales y en vista de la información expuesta en el presente documento.

Los expertos en la técnica podrían determinar fácilmente la cantidad eficaz a partir de los resultados de prueba presentados más adelante en el presente documento. En general, se contempla que una cantidad eficaz sería de desde 0,001 mg/kg hasta 100 mg/kg de peso corporal, y en particular desde 0,005 mg/kg hasta 10 mg/kg de peso corporal. Puede ser apropiado administrar la dosis requerida como dos, tres, cuatro o más subdosis a intervalos apropiados a lo largo de todo el día. Dichas subdosis pueden formularse como formas de dosificación unitarias, por ejemplo, que contienen de 0,05 a 500 mg, y en particular de 0,1 mg a 200 mg de principio activo por forma de dosificación unitaria.

Los siguientes ejemplos ilustran la presente invención.

Parte experimental

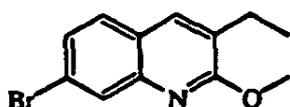
- 5 Más adelante en el presente documento, "DMF" se define como N,N-dimetilformamida, "DCM" se define como diclorometano, "DIPE" se define como diisopropil éter, "DMSO" se define como dimetilsulfóxido, "EtOAc" se define como acetato de etilo, "MeOH" se define como metanol, "THF" se define como tetrahidrofurano. Se registró la masa de algunos compuestos con CL-EM (cromatografía líquida-espectrometría de masas) y se notificó como: MH⁺; t_r (tiempo de retención en HPLC); método. Los métodos usados se describen después de la tabla F-1.

10

A. Preparación de los productos intermedios

Ejemplo A1

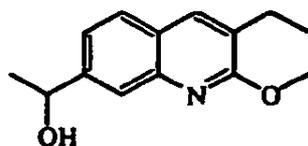
- 15 a) Preparación de producto intermedio 1



- 20 Se añadió gota a gota sal de sodio de metanol (al 30% en MeOH) (0,924 mol) a temperatura ambiente a una disolución de 7-bromo-2-cloro-3-etil-quinolina (0,185 mol) en MeOH (500 ml). Se agitó la mezcla y se puso a reflujo durante 15 horas y se vertió en hielo-agua y se extrajo con DCM. Se secó la fase orgánica (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: 100% de DCM). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente, produciendo 44,6 g (91%) de producto intermedio 1.

25

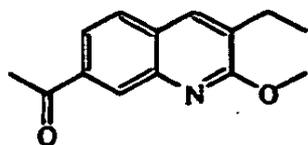
- b) Preparación de producto intermedio 2



- 30 n-Butil-litio (1,6 M en hexano) (0,124 mol) se añadió gota a gota a -78°C a una disolución de producto intermedio 1 (0,113 mol) en THF seco (300 ml) bajo flujo de N₂. Se agitó la mezcla a -78°C durante 1 hora. Se añadió una disolución de acetaldehído (0,225 mol) en THF seco (30 ml). Se agitó la mezcla a -78°C durante 2 horas, se vertió en hielo-agua + NH₄Cl y se extrajo con EtOAc. Se secó la fase orgánica (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (gradiente de elución: DCM/MeOH desde 100/0 hasta 98/2). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente, produciendo 25,1 g (96%) de producto intermedio 2.

35

- c) Preparación de producto intermedio 3

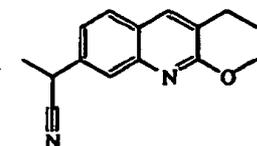


40

Una mezcla de producto intermedio 2 (0,05 mol) y óxido de manganeso (0,133 mol) en 1,4-dioxano (200 ml) se agitó a reflujo durante 5 horas. Tras filtración sobre celita, se evaporó el filtrado, produciendo 10,36 g (90%) de producto intermedio 3, punto de fusión de 98°C.

45

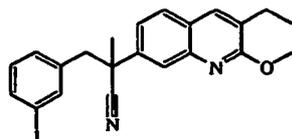
- d) Preparación de producto intermedio 4



Sal de potasio de 2-metil-2-propanol (0,162 mol) se añadió en porciones a 10°C a una disolución de isocianuro de tosilmetil (0,081 mol) en DMSO (90 ml) y MeOH (8 ml). Se agitó la mezcla durante 15 minutos. Se añadió el producto intermedio 3 (0,0353 mol). Se agitó la mezcla a 10°C durante 1,5 horas, se vertió en hielo-agua y se extrajo con EtOAc. Se secó la fase orgánica (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente.

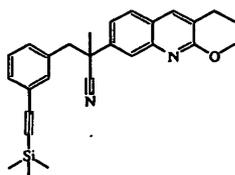
5 Se purificó esta fracción mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (gradiente de elución: DCM/MeOH desde 100/0 hasta 98/2). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente, produciendo 7,88 g (93%) de producto intermedio 4.

10 e) Preparación de producto intermedio 5



15 Sal de potasio de 2-metil-2-propanol (0,0003 mol) se añadió en porciones a 5°C a una disolución de producto intermedio 4 (0,0002 mol) y 1-bromometil-3-yodo-benceno (0,0004 mol) en THF (10 ml) bajo flujo de N₂. Se agitó la mezcla a 5°C durante 1 hora, entonces se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y se vertió en hielo-agua. Se añadió EtOAc. Se extrajo la mezcla con EtOAc. Se lavó la fase orgánica con agua, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (15-40 μm) (eluyente: ciclohexano/ DCM50/50). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente, produciendo 0,9 g (95%) de producto intermedio 5.

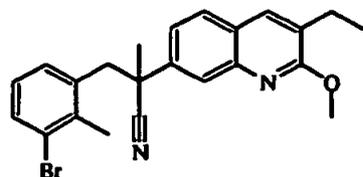
20 f) Preparación de producto intermedio 6



25 El producto intermedio 5 (0,0006 mol) y etiniltrimetil-silano (0,0033 mol) se añadieron a temperatura ambiente a N-etil-etanamina (0,0164 mol) y 1,4-dioxano (3 ml) durante 10 minutos bajo flujo de N₂. Yoduro de cobre (0,0001 mol) y luego diclorobis(difenilfosfina)-paladio (0,0001 mol) se añadieron en porciones bajo flujo de N₂. Se agitó la mezcla a 70°C durante 5 horas, entonces se llevó hasta temperatura ambiente y se vertió en hielo-agua. Se añadió EtOAc. Se filtró la mezcla sobre celita. Se lavó la celita con EtOAc. Se extrajo el filtrado con EtOAc. Se lavó la fase orgánica con NaCl saturado, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (15-40 μm) (eluyente: ciclohexano/DCM 30/70). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente, produciendo 0,25 g (89%) de producto intermedio 6.

35 Ejemplo A2

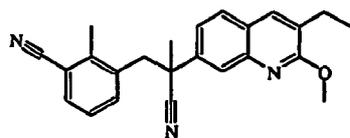
a) Preparación de producto intermedio 7



40 Sal de potasio de 2-metil-2-propanol (0,0049 mol) se añadió lentamente a 5°C a una disolución de producto intermedio 4 (0,0041 mol) y 1-bromo-3-(bromometil)-2-metilbenceno (0,0044 mol) en THF (25 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 15 horas, se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente hasta sequedad. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (15-40 μm) (eluyente: DCM/ciclohexano 70/30). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente, produciendo 1,65 g (94%) de producto intermedio 7.

45

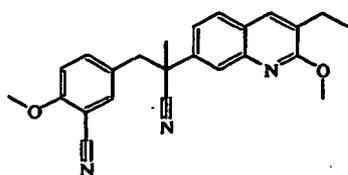
b) Preparación de producto intermedio 8



Una mezcla de producto intermedio 7 (0,0007 mol), cianuro de zinc (0,0014 mol) y tetrakis(trifenilfosfina)-paladio (0,083 g) en DMF (10 ml) se agitó a 90°C durante 15 horas, entonces se enfrió hasta temperatura ambiente, se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente hasta sequedad. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (15-40 μm) (eluyente: ciclohexano/EtOAc 70/30). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente, produciendo 0,255 g (96%) de producto intermedio 8.

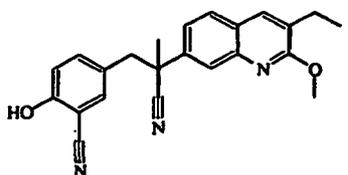
10 Ejemplo A3

a) Preparación de producto intermedio 9



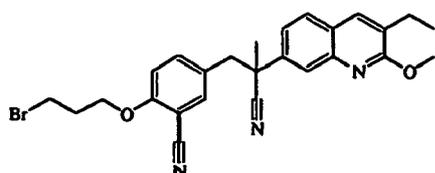
Sal de potasio de 2-metil-2-propanol (0,0159 mol) se añadió en porciones a 5°C a una mezcla de producto intermedio 4 (0,0132 mol), 5-(bromometil)-2-metoxi-benzonitrilo (0,0158 mol) en THF (60 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas, se vertió en hielo-agua y se extrajo con EtOAc. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente hasta sequedad. El residuo (6,4 g) se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (15-40 μm) (eluyente: ciclohexano/DCM 50/50). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente, produciendo 4,99 g (98%) de producto intermedio 9.

b) Preparación de producto intermedio 10



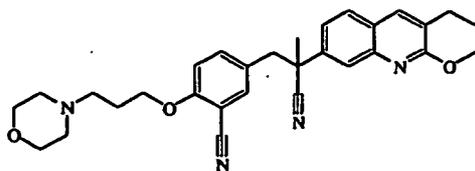
Tribromo-borano (1 M en DCM) (0,0023 mol) se añadió gota a gota a -70°C a una disolución de producto intermedio 9 (0,0007 mol) en DCM (10 ml). Se agitó la mezcla a -70°C durante 2 horas, entonces se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas, se vertió en hielo-agua, se basificó con carbonato de potasio y se extrajo con DCM. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente hasta sequedad. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (15-40 μm) (eluyente: DCM/MeOH de 100/0 a 90/10). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente, produciendo 0,213 g (72%) de producto intermedio 10.

c) Preparación de producto intermedio 11



Bis(1-metiletil) éster del ácido diazencarboxílico (0,0008 mol) se añadió gota a gota a temperatura ambiente a una disolución de producto intermedio 10 (0,0002 mol), 3-bromo-1-propanol (0,0044 mol) y trifenil-fosfina (0,0007 mol) en anhidro THF (3 ml) bajo flujo de N₂. Se agitó la mezcla durante 3 horas, se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente hasta sequedad. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (15-40 μm) (eluyente: DCM 100). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente hasta sequedad, produciendo 0,1 g (68%) de producto intermedio 11.

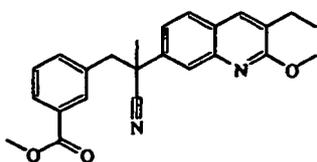
d) Preparación de producto intermedio 12



Una mezcla de producto intermedio 11 (0,0002 mol), morfolina (0,0006 mol) y carbonato de potasio (0,0004 mol) en acetonitrilo (3 ml) se agitó a 80°C durante 15 horas, se vertió en agua y carbonato de potasio y se extrajo con EtOAc. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente hasta sequedad. El residuo (0,09 g) se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (15-40 μm) (gradiente de elución: DCM/MeOH desde 100/0 hasta 95/5). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente, produciendo 0,055 g (54%) de producto intermedio 12.

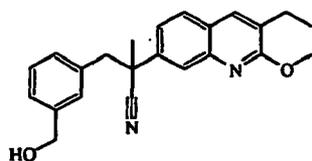
Ejemplo A4

a) Preparación de producto intermedio 13



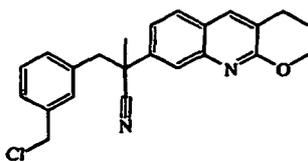
Sal de potasio de 2-metil-2-propanol (0,0021 mol) se añadió en porciones a 5°C a una mezcla de producto intermedio 4 (0,0016 mol) y éster metílico del ácido 3-(bromometil)-benzoico (0,0021 mol) en THF (8 ml) bajo flujo de N₂. Se agitó la mezcla a 5°C durante 1 hora, entonces se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y se vertió en hielo-agua. Se añadió EtOAc. Se extrajo la mezcla con EtOAc. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (15-40 μm) (eluyente: ciclohexano/ EtOAc 90/10). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente, produciendo 0,55 g (85%) de producto intermedio 13.

b) Preparación de producto intermedio 14



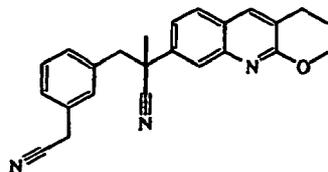
Una disolución de producto intermedio 13 (0,0062 mol) en THF (25 ml) se añadió gota a gota a 5°C a una suspensión de tetrahidroaluminato de litio (0,0062 mol) en THF (15 ml) bajo flujo de N₂. Se agitó la mezcla a 5°C durante 1 hora entonces se hidrolizó con hielo y agua. Se añadió EtOAc. Se filtró la mezcla sobre celita. Se lavó la celita con EtOAc. Se extrajo el filtrado con EtOAc. Se lavó la fase orgánica con NaCl saturado, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (15-40 μm) (eluyente: ciclohexano/EtOAc 70/30). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente, produciendo 1,4 g (63%) de producto intermedio 14.

c) Preparación de producto intermedio 15



Cloruro de tionilo (0,0277) se añadió gota a gota a una disolución de producto intermedio 14 (0,00138 mol) en DCM (8 ml). Se agitó la mezcla a 5°C durante 3 horas, entonces se vertió en hielo-agua. Se añadió DCM. Se basificó la mezcla con carbonato de potasio al 10% y se extrajo con DCM. Se secó la fase orgánica (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente, produciendo 0,5 g (95%) de producto intermedio 15.

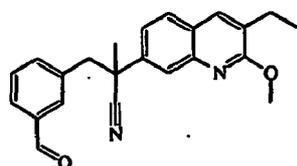
d) Preparación de producto intermedio 16



- 5 Cianuro de sodio (0,0008 mol) se añadió en porciones a temperatura ambiente a una disolución de producto intermedio 15 (0,0004 mol) en DMSO (2 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche, se vertió en hielo-agua. Se añadió EtOAc. Se extrajo la mezcla con EtOAc. Se lavó la fase orgánica con NaCl saturado, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente, produciendo 0,145 g (93%) de producto intermedio 16.

10 Ejemplo A5

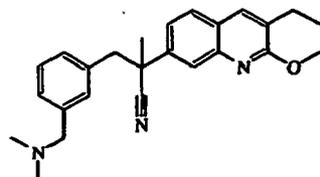
a) Preparación de producto intermedio 17



- 15 Tetrakis(trifenilfosfina)-paladio (0,0004 mol) se añadió en porciones a una mezcla de producto intermedio 5 (0,0043 mol), formiato de sodio (0,0087 mol) y MgSO₄ (4 g) en DMF (seco, 40 ml) bajo flujo de N₂. Se agitó la mezcla a 90°C durante la noche a una presión de 5 bar de CO, entonces se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió en hielo-agua. Se añadió EtOAc. Se extrajo la mezcla con EtOAc. Se lavó la fase orgánica con NaCl saturado, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (15-40 μm) (eluyente: ciclohexano/EtOAc 80/20). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente, produciendo 1,05 g (66%) de producto intermedio 17.
- 20

b) Preparación de producto intermedio 18

25

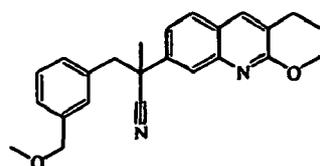


- 30 Ácido acético (0,0014 mol) se añadió gota a gota a temperatura ambiente a una mezcla de producto intermedio 17 (0,0002 mol) y N-metil-metanamina (0,0004 mol) en 1,2-dicloro-etano (2 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió en porciones tris(acetato- \square -O)-hidroborato (1-) de sodio (0,0005 mol) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche y se vertió en hielo-agua. Se añadió DCM. Se basificó la mezcla con carbonato de potasio al 10% y se extrajo con DCM. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (3,5 μm) (eluyente: DCM 100). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente, produciendo 0,047 g (44%) de producto intermedio 18.
- 35

Ejemplo A6

Preparación de producto intermedio 19

40



- Hidruro de sodio al 60% (0,006 mol) se añadió en porciones a 5°C a una disolución de producto intermedio 14 (0,0005 mol) en THF seco (3 ml) bajo flujo de N₂. Se agitó la mezcla a 5°C durante 30 minutos. Se añadió gota a

gota yodo-metano (0,0007 mol) a 5°C. Se agitó la mezcla a 5°C durante 1 hora, entonces se llevó hasta temperatura ambiente, se agitó durante la noche y se vertió en hielo-agua. Se añadió EtOAc. Se extrajo la mezcla con EtOAc. Se lavó la fase orgánica con NaCl saturado, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (15-40 μm) (eluyente: ciclohexano/EtOAc 95/5). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente, produciendo 0,09 g (46%) de producto intermedio 19.

Ejemplo A7

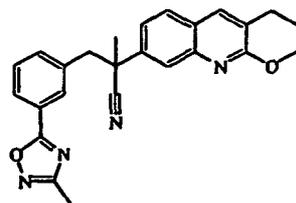
Preparación de producto intermedio 20



Hidróxido de litio monohidratado (0,0051 mol) se añadió en porciones a temperatura ambiente a una mezcla de producto intermedio 13 (0,00257 mol) en THF (10 ml) y agua (10 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. Se evaporó el THF sin calentamiento. Se acidificó la mezcla con HCl 3 N. Se filtró el precipitado, se llevó a DCM/agua y se extrajo con DCM. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. Se cristalizó el residuo en DIPE. Se retiró por filtración el precipitado y se secó a vacío, produciendo 0,8 g (83%) de producto intermedio 20, punto de fusión de 160°C.

Ejemplo A8

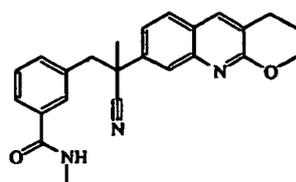
Preparación de producto intermedio 21



Hidruro de sodio al 60% (0,0025 mol) se añadió en porciones a temperatura ambiente a una disolución de N-hidroxi-etanimidamida (0,0012 mol) en THF (anhidro, 4 ml) que contenía tamices moleculares (4 angstrom) bajo flujo de N₂. Se agitó la mezcla y se puso a reflujo durante 2 horas. Se añadió una disolución de producto intermedio 13 (0,0006 mol) en THF (anhidro, 2 ml). Se agitó la mezcla durante 2 horas, entonces se enfrió hasta temperatura ambiente, se vertió en agua y carbonato de potasio y se extrajo con EtOAc. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente hasta sequedad. El residuo (0,235 g) se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (15-40 μm) (gradiente de elución: DCM/MeOH desde 100/0 hasta 98/2). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente, produciendo 0,096 g (36%) de producto intermedio 21.

Ejemplo A9

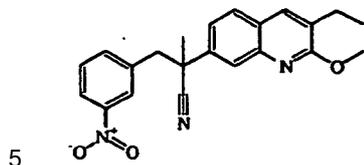
Preparación de producto intermedio 22



Una mezcla de producto intermedio 20 (0,0002 mol), clorhidrato de metanamina (0,0003 mol), monoclóhidrato de N'-(etilcarbonimidoil)-N,N-dimetil-1,3-propanodiamina (0,0003 mol), 1-hidroxibenzotriazol (0,0003 mol) y trietilamina (0,0003 mol) en DCM (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se vertió en hielo-agua. Se añadió DCM. Se basificó la mezcla con carbonato de potasio al 10% y se extrajo con DCM. Se lavó la fase orgánica con NaCl saturado, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (5 μm) (gradiente de elución: DCM/MeOH de 100/0 a 98,5/1,5). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente, produciendo 0,07 g (68%) de producto intermedio 22.

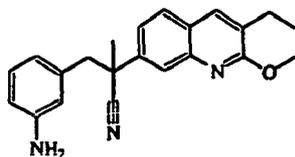
Ejemplo A10

a) Preparación de producto intermedio 23



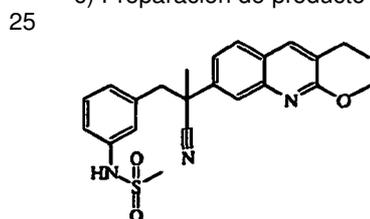
10 Sal de potasio de 2-metil-2-propanol (0,0025 mol) se añadió lentamente a 5°C a una disolución de producto intermedio 4 (0,0021 mol) y 1-(clorometil)-3-nitro-benceno (0,0028 mol) en THF (anhidro, 5 ml). Se agitó la mezcla desde 5°C hasta temperatura ambiente durante 3 horas, se vertió en agua y carbonato de potasio y se extrajo con EtOAc. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente hasta sequedad. El residuo (1,6 g) se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (15-40 μm) (eluyente: DCM/ciclohexano 10/90). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente, produciendo 0,675 g (84%) de producto intermedio 23.

15 b) Preparación de producto intermedio 24

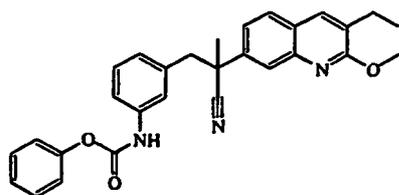


20 Se hidrogenó una mezcla de producto intermedio 23 (0,0005 mol) y níquel Raney (0,2 g) en MeOH (20 ml) a temperatura ambiente durante 1 hora y 30 minutos a una presión de 1,5 bar de H₂, entonces se filtró sobre celita. Se evaporó el filtrado hasta sequedad, produciendo 0,162 g (91%) de producto intermedio 24. Este producto se usó directamente en la siguiente etapa de reacción.

25 c) Preparación de producto intermedio 25

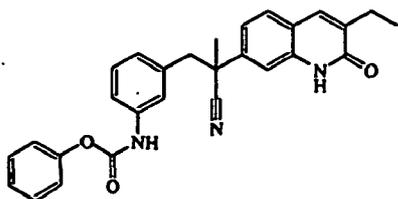


30 Cloruro de metanosulfonilo (0,0006 mol) se añadió gota a gota a 5°C a una disolución de producto intermedio 24 (0,0005 mol) y piridina (0,0006 mol) en DCM (10 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 5 horas. Se añadió cloruro de metanosulfonilo (0,6 eq.). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 15 horas, se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente hasta sequedad. El residuo (0,25 g) se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (15-40 μm) (gradiente de elución: DCM/ MeOH desde 100/0 hasta 98/2). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente, produciendo 0,198 g (88%) de producto intermedio 25.

Ejemplo A11

40 Producto intermedio 27

Preparación de los productos intermedios 26 y 27



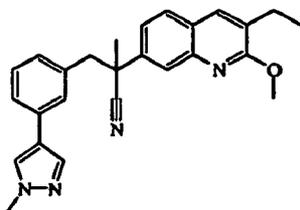
Producto intermedio 26

- 5 Éster fenílico del ácido carbonoclorídico (0,0005 mol) se añadió a temperatura ambiente a una disolución de producto intermedio 24 (0,0005 mol) en dioxano (5 ml). Se agitó la mezcla y se puso a reflujo durante 1 hora y 30 minutos, entonces se enfrió hasta temperatura ambiente, se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente hasta sequedad, produciendo 0,213 g (93%) de mezcla (35/65) de producto intermedio 26 y producto intermedio 27.

10

Ejemplo A12

Preparación de producto intermedio 28

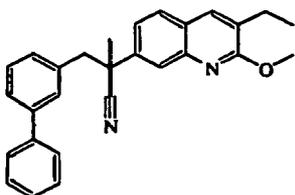


15

- 20 Diclorobis(trifenilfosfina)-paladio (0,046 g) se añadió en porciones a temperatura ambiente a una disolución con agitación de producto intermedio 5 (0,0006 mol), 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (0,0009 mol) y carbonato de sodio (0,0013 mol) en dioxano (6 ml). Se agitó la mezcla a 80°C durante la noche, se llevó hasta temperatura ambiente y se vertió en hielo-agua. Se añadió EtOAc. Se basificó la mezcla con carbonato de potasio y se extrajo con EtOAc. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (5 μm) (eluyente: DCM 100). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente, produciendo 0,16 g (59%) de producto intermedio 28.

25 Ejemplo A13

Preparación de producto intermedio 29

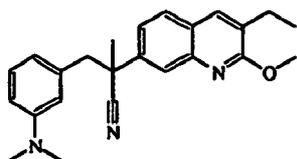


30

- 35 Una mezcla de producto intermedio 5 (0,0004 mol), ácido fenil-borónico (0,0006 mol) y carbonato de sodio (0,0008 mol) en dioxano (4 ml) a temperatura ambiente durante 1 minuto. Se añadió diclorobis(trifenilfosfina)-paladio (0,031 g). Se agitó la mezcla a 80°C durante la noche, entonces se llevó hasta temperatura ambiente y se vertió en hielo-agua. Se añadió EtOAc. Se extrajo la mezcla con EtOAc. Se lavó la fase orgánica con NaCl saturado, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (10 μm) (eluyente: ciclohexano/EtOAc 95/5). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente, produciendo 0,12 g (67%) de producto intermedio 29.

40 Ejemplo A14

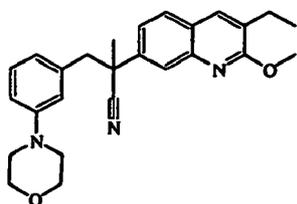
Preparación de producto intermedio 30



Una mezcla de producto intermedio 5 (0,0044 mol), N-metil-metanamina (0,0088 mol), sal de sodio de 2-metil-2-propanol (0,00015 mol), tris[μ-[(1,2-□:4,5-□)-(1E,4E)-1,5-difenil-1,4-pentadien-3-ona]]di-paladio (0,0175 mol) y [1,1'-bifenil]-2-ildiciclohexil-fosfina (0,08 g) en tolueno (20 ml) se agitó a 100°C durante la noche, entonces se llevó hasta temperatura ambiente, se vertió en hielo-agua. Se añadió EtOAc. Se retiró el catalizador mediante filtración a través de celita y se lavó la celita con EtOAc. Se lavó la fase orgánica con NaCl saturado, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (15-40 μm) (eluyente: ciclohexano/ EtOAc 90/10). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente, produciendo 0,32 g (20%) de producto intermedio 30.

Ejemplo A15

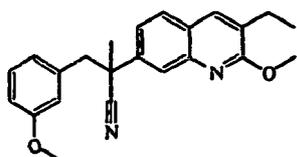
Preparación de producto intermedio 31



Una mezcla de producto intermedio 5 (0,0002 mol), morfolina (0,0004 mol), sal de sodio de 2-metil-2-propanol (0,0004 mol), tris[μ-[(1,2-□:4,5-□)-(1E,4E)-1,5-difenil-1,4-pentadien-3-ona]]di-paladio (0,004 g) y [1,1'-bifenil]-2-ildiciclohexil-fosfina (0,002 g) en tolueno (2 ml) se agitó a 80°C durante la noche, entonces se llevó hasta temperatura ambiente y se vertió en hielo-agua. Se añadió EtOAc. Se filtró la mezcla sobre celita. Se lavó la celita con EtOAc. Se extrajo el filtrado con EtOAc. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: CO₂/MeOH/isopropanol 95/5/0,5). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente, produciendo 0,039 g (43%) de producto intermedio 31.

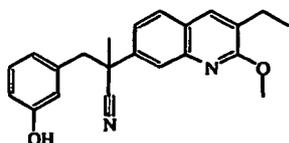
Ejemplo A16

a) Preparación de producto intermedio 32



Sal de potasio de 2-metil-2-propanol (0,0255 mol) se añadió en porciones a 5°C a una disolución de producto intermedio 4 (0,0213 mol) y 1-(bromometil)-3-metoxi-benceno (0,0213 mol) en THF (100 ml) bajo flujo de N₂. Se agitó la mezcla a 5°C durante 1 hora, entonces se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se vertió en hielo-agua. Se añadió EtOAc. Se extrajo la mezcla con EtOAc. Se lavó la fase orgánica con agua, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (15-40 μm) (eluyente: ciclohexano 100 entonces DCM 100). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente, produciendo 7,79 g (cuantitativo) de producto intermedio 32.

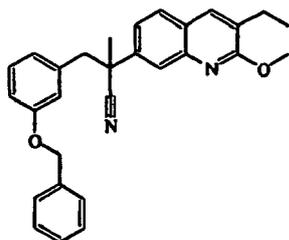
b) Preparación de producto intermedio 33



Tribromo-borano (0,0639 mol) se añadió gota a gota a -70°C a una disolución de producto intermedio 32 (0,0213 mol) en DCM (100 ml). Se agitó la mezcla a -70°C durante 2 horas, entonces se llevó hasta 10°C , se vertió en hielo-agua, se basificó con carbonato de potasio y se extrajo con DCM. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó el disolvente hasta sequedad. El residuo (7,15 g) se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (15-40 μm) (gradiente de elución: DCM/MeOH desde 100/0 hasta 99/1). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente, produciendo: 4,09 g (55%) de producto intermedio 33, punto de fusión: 120°C .

Ejemplo A17

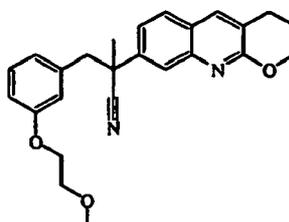
Preparación de producto intermedio 34



Hidruro de sodio al 60% (0,0008 mol) se añadió a 5°C a una disolución de producto intermedio 33 (0,0007 mol) en DMF anhidro (4 ml) bajo flujo de N_2 . Se agitó la mezcla durante 30 minutos. (Bromometil)-benceno (0,0007 mol) se añadió gota a gota. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 15 horas. Se añadieron hielo y agua. Se basificó la mezcla con carbonato de potasio y se extrajo con EtOAc. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó el disolvente hasta sequedad, produciendo 0,307 g (100%) de producto intermedio 34.

Ejemplo A18

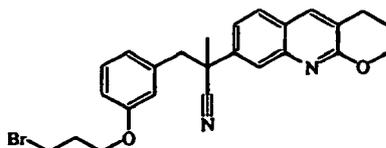
a) Preparación de producto intermedio 35



Diazendicarboxilato de bis(1-metiletilo) (0,0013 mol) se añadió gota a gota a temperatura ambiente a una disolución de producto intermedio 33 (0,00089 mol) y 2-metoxi-etanol (0,00178 mol) y trifenilfosfina (0,0013 mol) en THF seco (10 ml). Se agitó la mezcla durante 15 horas, se vertió en agua y carbonato de potasio y se extrajo con EtOAc. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó el disolvente hasta sequedad. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (15-40 μm) (eluyente: ciclohexano/EtOAc 90/10). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente, produciendo 0,21 g (58%) de producto intermedio 35.

Ejemplo A19

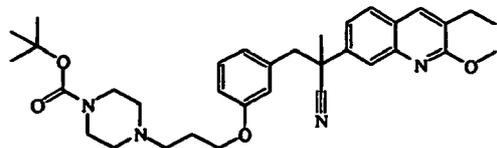
a) Preparación de producto intermedio 36



Diazencarboxilato de bis(1-metiletilo) (0,0162 mol) se añadió gota a gota a temperatura ambiente a una mezcla de producto intermedio 33 (0,0054 mol), 3-bromo-1-propanol (0,081 1 mol) y trifenilfosfina (0,0133 mol) en THF anhidro (25 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 3 horas y se vertió en hielo-agua. Se añadió carbonato de potasio. Se extrajo la mezcla con EtOAc. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó el disolvente hasta sequedad. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (15-40 μm) (eluyente: DCM/ciclohexano 50/50). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente, produciendo 1,44

g (57%) de producto intermedio 36.

b) Preparación de producto intermedio 37



5

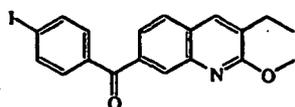
Se agitó una mezcla de producto intermedio 36 (0,0005 mol), éster 1,1-dimetilético del ácido 1-piperazincarboxílico (0,0016 mol) y carbonato de potasio (0,0011 mol) en acetonitrilo (5 ml) y se puso a reflujo durante 15 horas, se vertió en hielo-agua y se extrajo con EtOAc. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente hasta sequedad, produciendo 0,314 g (100%) de producto intermedio 37.

10

Ejemplo A20

a) Preparación de producto intermedio 38

15

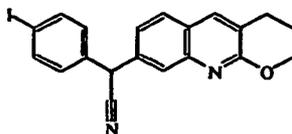


n-Butil-litio 1,6 M (0,009 mol) se añadió gota a gota a -70°C a una disolución de producto intermedio 1 (0,0075 mol) en THF (20 ml). Se agitó la mezcla durante 45 minutos. Se añadió gota a gota una disolución de 4-yodo-N-metoxi-N-metil-benzamida (0,009 mol) en THF (10 ml). Se agitó la mezcla a -70°C durante 2 horas, entonces se llevó hasta 0°C, se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo (3,6 g) se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (15-40 μm) (eluyente: DCM/ciclohexano 50/50). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente, produciendo 1,15 g (37%) de producto intermedio 38.

20

25

b) Preparación de producto intermedio 39

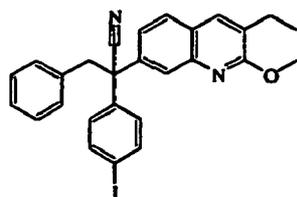


2-Metil-2-propanol, potasio (0,012 mol) se añadió en porciones a 15°C a una disolución de isocianuro de tosilmetil (0,0063 mol) en DMSO (13 ml) bajo flujo de N₂. Se añadió gota a gota MeOH (1,3 ml). Se agitó la mezcla durante 15 minutos. Se añadió en porciones el producto intermedio 38 (0,0027 mol) a 15°C. Se agitó la mezcla durante 45 minutos, se vertió en agua y se extrajo con DCM. Se lavó la fase orgánica con NaCl saturado, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice (15-40 μm) (eluyente: DCM 100). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente, produciendo 0,91 g (77%) de producto intermedio 39.

30

35

c) Preparación de producto intermedio 40

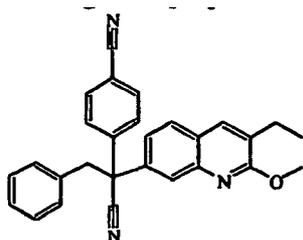


40

(Bromo-metil)-benceno (0,0027 mol) luego 2-metil-2-propanol, potasio (0,0027 mol) se añadieron en porciones a 5°C a una disolución de producto intermedio 39 (0,0021 mol) en THF (12 ml) bajo flujo de N₂. Se agitó la mezcla a 5°C durante 1 hora, se vertió en agua y se extrajo con DCM. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente, produciendo 1,15 g (cuantitativo) de producto intermedio 40.

45

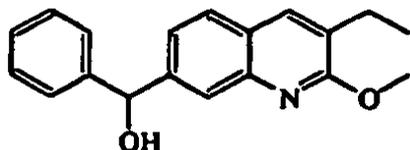
d) Preparación de producto intermedio 41



5 Una mezcla de producto intermedio 40 (0,0003 mol), cianuro de zinc (0,0007 mol) y tetrakis(trifenilfosfina)-paladio (0,05 g) en DMF (6 ml) se agitó a 90°C durante la noche, se vertió en agua y se extrajo con DCM. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo (0,33 g) se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice (15-40 μm) (eluyente: ciclohexano/EtOAc 90/10). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente, produciendo 0,13 g (55%) de producto intermedio 41.

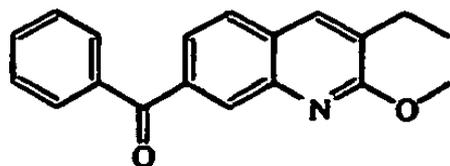
10 Ejemplo A21

a) Preparación de producto intermedio 42



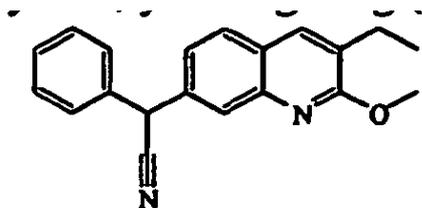
15 n-Butil-litio 1,6 M (0,0082 mol) se añadió gota a gota a -70°C a una disolución de producto intermedio 1 (0,0075 mol) en THF anhidro (20 ml). Se agitó la mezcla durante 45 minutos. Se añadió gota a gota una disolución de benzaldehído (0,009 mol) en THF anhidro (4 ml). Se agitó la mezcla a -70°C durante 2 horas, se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo (2 g) se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice (15-40 μm) (gradiente de elución: DCM/MeOH desde 100/0 hasta 98/2). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente, produciendo 1,3 g (59%) de producto intermedio 42.

25 b) Preparación de producto intermedio 43



30 Una mezcla de producto intermedio 42 (0,0044 mol) y óxido de manganeso (1,3 g) en dioxano (20 ml) se agitó a reflujo durante la noche, entonces se filtró sobre celita. Se lavó la celita con DCM. Se evaporó el filtrado hasta sequedad, produciendo 1,4 g (100%) de producto intermedio 43.

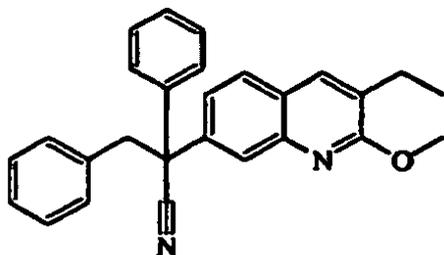
c) Preparación de producto intermedio 44



35 2-Metil-2-propanol, potasio (0,02 mol) se añadió en porciones a 15°C a una disolución de isocianuro de tosilmtilo (0,01 mol) en DMSO (15 ml) bajo flujo de N₂. Se añadió gota a gota MeOH (1,5 ml). Se agitó la mezcla durante 15 minutos. Se añadió en porciones el producto intermedio 43 (0,0044 mol). Se agitó la mezcla durante 45 minutos, se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. Se lavó la fase orgánica con NaCl saturado, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice (15-40 μm) (eluyente: DCM 100). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente, produciendo 0,83 g

(62%) de producto intermedio 44.

d) Preparación de producto intermedio 45



5

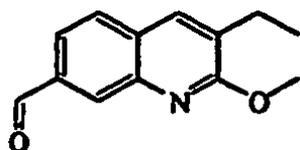
(Bromo-metil)-benceno (0,0031 mol) entonces 2-metil-2-propanol, potasio (0,0031 mol) se añadieron en porciones a 5°C a una disolución de producto intermedio 44 (0,0024 mol) en THF (10 ml) bajo flujo de N₂. Se agitó la mezcla a 5°C durante 1 hora, se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente, produciendo 0,78 g (83%) de producto intermedio 45.

10

Ejemplo A22

a) Preparación de producto intermedio 46

15

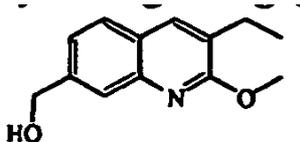


n-Butil-litio 1,6 M (0,0451 mol) se añadió gota a gota a -78°C a una disolución de producto intermedio 1 (0,0375 mol) en THF (100 ml). Se agitó la mezcla a -78°C durante 30 minutos. Se añadió gota a gota una disolución de 1-piperidincarboxaldehído (0,0563 mol) en THF (10 ml). Se agitó la mezcla a -78°C durante 1 hora, se vertió en hielo y se extrajo con EtOAc dos veces. Se lavó la fase orgánica con NaCl saturado, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo se llevó a DIPE. Se retiró por filtración el precipitado y se secó, produciendo 6,15 g (76%) de producto intermedio 46.

20

25

b) Preparación de producto intermedio 47

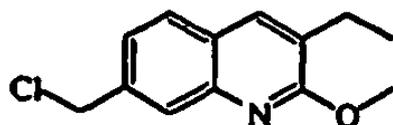


Tetrahidrobórato de sodio (0,0286 mol) se añadió a 5°C a una disolución de producto intermedio 46 (0,0286 mol) en MeOH (80 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora, se vertió en hielo. Se añadió DCM. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente, produciendo 6,1 g (98%) de producto intermedio 47, punto de fusión de 72°C.

30

35

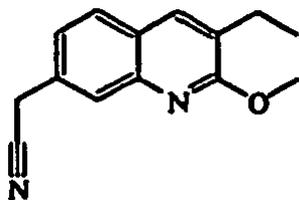
c) Preparación de producto intermedio 48



Cloruro de tionilo (0,0042 mol) se añadió a 5°C a una disolución de producto intermedio 47 (0,0021 mol) en DCM (5 ml) bajo flujo de N₂. Se agitó la mezcla a 5°C durante 2 horas, entonces se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y se vertió en hielo-agua. Se añadió DCM. Se basificó la mezcla con carbonato de potasio al 10% y se extrajo con DCM. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente, produciendo 0,5 g (100%) de producto intermedio 48.

40

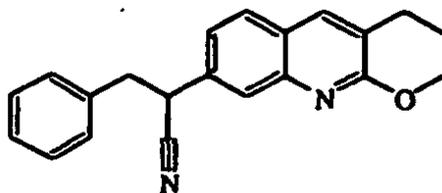
d) Preparación de producto intermedio 49



5 Cianuro de sodio (0,0042 mol) se añadió en porciones a temperatura ambiente a una disolución de producto intermedio 48 (0,0021 mol) en DMSO (8 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche, se vertió en hielo-agua. Se añadió EtOAc. Se extrajo la mezcla con EtOAc. Se lavó la fase orgánica con NaCl saturado, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (35-70 μm) (eluyente: ciclohexano/EtOAc 80/20). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente, produciendo 0,35 g (73%) de producto intermedio 49, punto de fusión: 99°C.

10

E) Preparación de producto intermedio 50

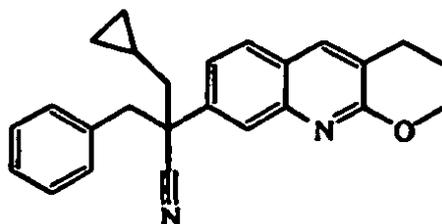


15 n-Butil-litio 1,6 M (0,00875 mol) se añadió gota a gota a -78°C a diisopropilamina (0,00875 mmol) en THF (10 ml) bajo flujo de N₂. Se enfrió la mezcla a -30°C y se agitó a -30°C durante 15 minutos, entonces se enfrió a -78°C. Una disolución de producto intermedio 49 (0,00795 mol) en THF (20 ml) se añadió gota a gota. Se agitó la mezcla a -78°C durante 45 minutos. Se añadió gota a gota una disolución de bromuro de bencilo (0,00875 mol) en THF (10 ml) y se agitó la mezcla a -78°C durante 1 hora y se vertió en hielo-agua. Se añadió EtOAc. Se extrajo la mezcla con EtOAc. Se lavó la fase orgánica con NaCl saturado, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (15-40 μm) (eluyente: ciclohexano/EtOAc 90/10). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente, produciendo 1,7 g (67%) de producto intermedio 50.

20

f) Preparación de producto intermedio 51

25

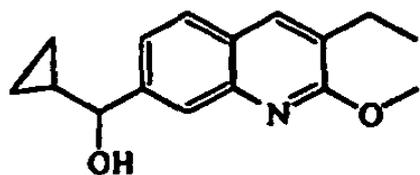


30 2-Metil-2-propanol, potasio (0,0004 mol) se añadió en porciones a 5°C a una disolución de producto intermedio 50 (0,0003 mol) y (bromometil)-ciclopropano (0,0004 mol) en THF (2 ml) bajo flujo de N₂. Se agitó la mezcla a 5°C durante 1 hora, entonces se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se vertió en hielo-agua. Se añadió EtOAc. Se extrajo la mezcla con EtOAc. Se lavó la fase orgánica con NaCl saturado, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (10 μm) (eluyente: ciclohexano/EtOAc 95/5). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente, produciendo 0,07 g (60%) de producto intermedio 51.

35

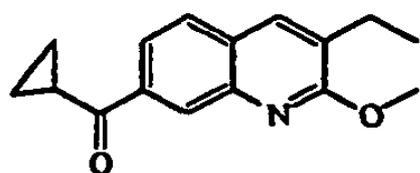
Ejemplo A23

a) Preparación de producto intermedio 52



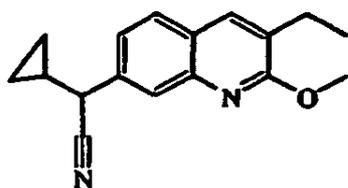
5 n-Butil-litio 1,6 M (0,0041 mol) se añadió gota a gota a -78°C a una disolución de producto intermedio 1 (0,0037 mol) en THF (14 ml) bajo flujo de N_2 . Se agitó la mezcla a -78°C durante 30 minutos. Se añadió una disolución de ciclopropanocarboxaldehído (0,0056 mol) en THF (3 ml). Se agitó la mezcla a -78°C durante 1 hora y 30 minutos, entonces se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas, se vertió en hielo-agua y se extrajo con DCM. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó el disolvente, produciendo 1,18 g (100%) de producto intermedio 52.

10 b) Preparación de producto intermedio 53



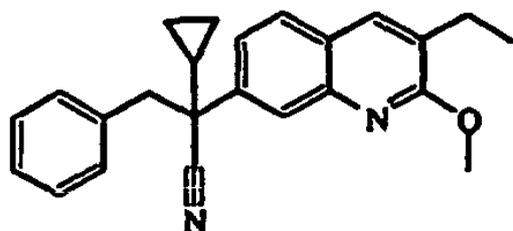
15 Se añadió óxido de manganeso (1,5 g) a una disolución de producto intermedio 52 (0,0057 mol) en dioxano (22 ml). Se agitó la mezcla a 80°C durante la noche, entonces se enfrió hasta temperatura ambiente, se filtró sobre celita. Se evaporó el filtrado, produciendo 1,3 g (89%) de producto intermedio 53.

c) Preparación de producto intermedio 54



20 2-Metil-2-propanol, potasio (0,0216 mol) se añadió en porciones a 15°C a una disolución de 1-[(isocianometil) sulfonil]-4-metil-benceno (0,0108 mol) en DMSO (12 ml) bajo flujo de N_2 . Se añadió gota a gota MeOH (1,2 ml). Se agitó la mezcla durante 15 minutos. El producto intermedio 53 (0,0047 mol) se añadió en porciones. Se agitó la mezcla durante 45 minutos, se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo (2,4 g) se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice (15-40 μm) (eluyente: DCM 100). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente, produciendo 0,82 g (66%) de producto intermedio 54.

30 d) Preparación de producto intermedio 55

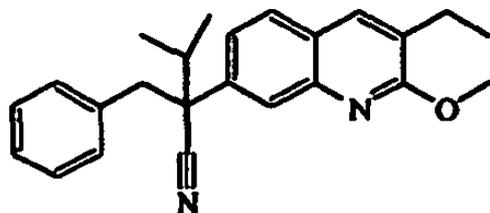


35 (Bromometil)-benceno (0,0015 mol), luego 2-metil-2-propanol, potasio (0,0015 mol) se añadieron en porciones a 5°C a una disolución de producto intermedio 54 (0,0011 mol) en THF (5 ml) bajo flujo de N_2 . Se agitó la mezcla a 5°C durante 1 hora, se vertió en agua y se extrajo con DCM. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo (0,44 g) se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (10 μm) (eluyente: DCM/ciclohexano 40/60). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente, produciendo 0,335 g (83%) de producto intermedio 55.

40

Ejemplo A24

Preparación de producto intermedio 56



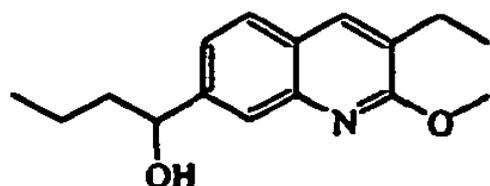
5

2-Metil-2-propanol, potasio (0,00076 mol) se añadió en porciones a 5°C a una mezcla de producto intermedio 50 (0,00063 mol) y 2-yodopropano (0,00076 mol) en THF (4 ml) bajo flujo de N₂. Se agitó la mezcla a 5°C durante 1 hora, entonces se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y se vertió en hielo-agua. Se añadió EtOAc. Se basificó la mezcla con carbonato de potasio al 10% y se extrajo con EtOAc. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (15-40 μm) (eluyente: ciclohexano/DCM 50/50). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente, produciendo 0,085 g (38%) producto intermedio 56.

10

15 Ejemplo A25

a) Preparación de producto intermedio 57

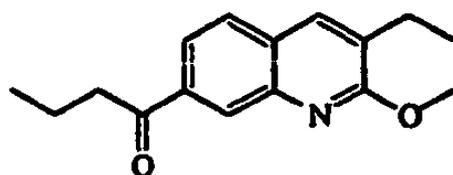


20

2-Metil-2-propanol, potasio (0,0061 mol) se añadió gota a gota a -78°C a una disolución de producto intermedio 1 (0,0056 mol) en THF (20 ml) bajo flujo de N₂. Se agitó la mezcla a -78°C durante 30 minutos. Se añadió una disolución de butanal (0,0084 mol) en THF (4 ml). Se agitó la mezcla a -78°C durante 1 hora y se vertió en hielo-agua. Se añadió EtOAc. Se lavó la fase acuosa con NH₄Cl saturado, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente hasta sequedad. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (15-40 μm) (eluyente: ciclohexano/EtOAc 80/20). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente, produciendo 1,04 g (71%) de producto intermedio 57.

25

b) Preparación de producto intermedio 58

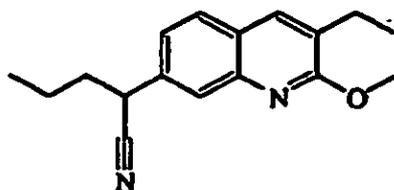


30

Óxido de manganeso (0,0077 mol) se añadió en porciones a temperatura ambiente a una disolución de producto intermedio 57 (0,0038 mol) en dioxano (15 ml). Se agitó la mezcla a 80°C durante 5 horas. Se añadió de nuevo óxido de manganeso (0,5 g). Se agitó la mezcla y se puso a reflujo durante la noche, entonces se filtró sobre celita. Se evaporó el filtrado, produciendo 0,9 g (91%) de producto intermedio 58.

35

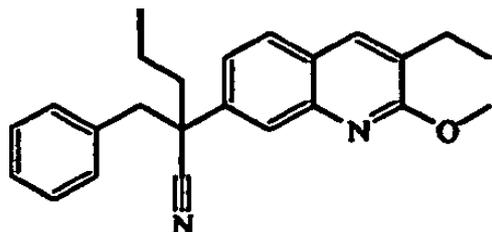
c) Preparación de producto intermedio 59



40

2-Metil-2-propanol, potasio (0,014 mol) se añadió en porciones a 15°C a una disolución de 1-[(isocianometil) sulfonil]-4-metil-benceno (0,0071 mol) en DMSO (8 ml) bajo flujo de N₂. Se añadió gota a gota MeOH (0,4 ml). Se agitó la mezcla durante 15 minutos. Se añadió en porciones el producto intermedio 58 (0,0031 mol). Se agitó la mezcla durante 45 minutos, se vertió en agua y se extrajo con DCM. Se lavó la fase orgánica con NaCl saturado, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo (1,2 g) se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (15-40 μm) (eluyente: DCM 100). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente, produciendo 0,48 g (58%) de producto intermedio 59.

10 d) Preparación de producto intermedio 60

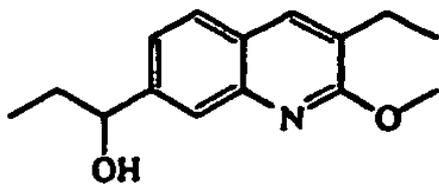


15 (Bromometil)-benceno (0,0018 mol) luego 2-metil-2-propanol, potasio (0,0018 mol) se añadieron a una disolución de producto intermedio 59 (0,0014 mol) en THF (10 ml). Se agitó la mezcla a 5°C durante 1 hora, se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente, produciendo 0,43 g (86%) de producto intermedio 60.

Ejemplo A26

20

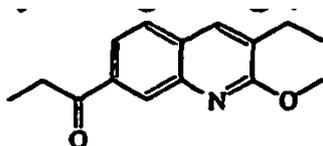
a) Preparación de producto intermedio 61



25 n-Butil-litio 1,6 M (0,0082 mol) se añadió gota a gota a -70°C a una disolución de producto intermedio 1 (0,0075 mol) en THF (20 ml) bajo flujo de N₂. Se agitó la mezcla a -78°C durante 45 minutos. Se añadió una disolución de propanal (0,009 mol) en THF (5 ml). Se agitó la mezcla a -70°C durante 2 horas, se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente hasta sequedad. El residuo (2 g) se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice (15-40 μm) (eluyente: ciclohexano/EtOAc 50/50). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente, produciendo 0,93 g (51%) de producto intermedio 61.

30

b) Preparación de producto intermedio 62

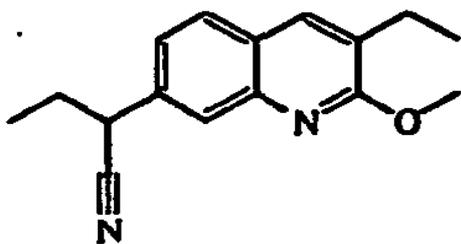


35

Una mezcla de producto intermedio 61 (0,0038 mol) y óxido de manganeso (0,93 g) en dioxano (15 ml) se agitó a reflujo durante 24 horas, entonces se filtró sobre celita. Se lavó la celita con DCM. Se evaporó el filtrado hasta sequedad. El residuo (0,7 g) se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice (15-40 μm) (eluyente: DCM 100). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente, produciendo 0,5 g (54%) de producto intermedio 62.

40

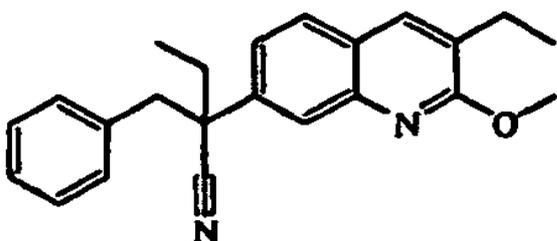
c) Preparación de producto intermedio 63



2-Metil-2-propanol, potasio (0,0081 mol) se añadió en porciones a 15°C a una disolución de 1-[(isocianometil) sulfonil]-4-metil-benceno (0,004 mol) en DMSO (5 ml) bajo flujo de N₂. Se añadió gota a gota MeOH (0,5 ml). Se agitó la mezcla durante 15 minutos. Se añadió en porciones el producto intermedio 62 (0,0017 mol) a 15°C. Se agitó la mezcla a 15°C durante 45 minutos, se vertió en agua y se extrajo con DCM. Se lavó la fase orgánica con NaCl saturado, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice (15-40 μm) (eluyente: DCM 100). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente, produciendo 0,25 g (55%) de producto intermedio 63.

10

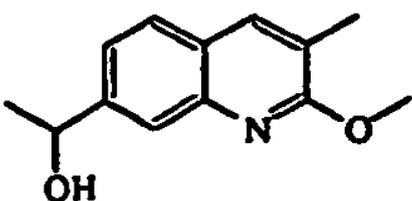
d) Preparación de producto intermedio 64



15 (Bromometil)-benceno (0,0009 mol) luego 2-metil-2-propanol, potasio (0,0009 mol) se añadieron en porciones a 5°C a una disolución de producto intermedio 63 (0,0007 mol) en THF (6 ml) bajo flujo de N₂. Se agitó la mezcla a 5°C durante 1 hora, se vertió en agua y se extrajo con DCM. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente, produciendo 0,25 g (95%) de producto intermedio 64.

20 Ejemplo A27

a) Preparación de producto intermedio 65



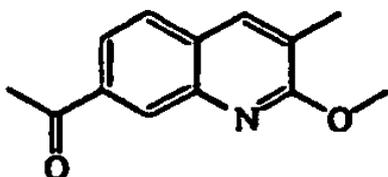
25

n-Butil-litio 1,6 M (0,0154 mol) se añadió gota a gota a -78°C a una disolución de 7-bromo-2-metoxi-3-metilquinolina (0,0397 mol) en THF (100 ml) bajo flujo de N₂. Se agitó la mezcla a -78°C durante 1,5 horas. Una disolución de acetaldehído (0,0169 mol) en THF (10 ml) se añadió gota a gota. Se agitó la mezcla a -78°C durante 2,5 horas y se vertió en hielo-agua. Se añadió EtOAc. Se extrajo la mezcla con EtOAc. Se lavó la fase orgánica con NaCl saturado, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo (9,7 g) se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (15-40 μm) (eluyente: DCM/MeOH 98/2). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente, produciendo 7,9 g (92%) de producto intermedio 65.

30

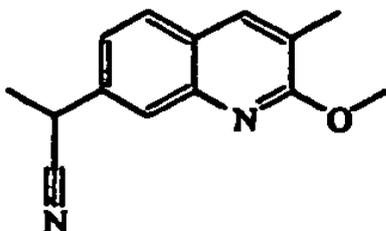
b) Preparación de producto intermedio 66

35



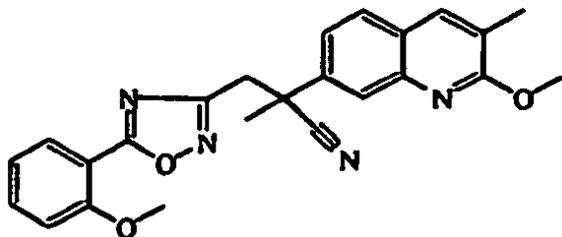
Se añadió en porciones óxido de manganeso (12,1 g) a temperatura ambiente a una disolución de producto intermedio 65 (0,056 mol) en 1,4-dioxano (210 ml). Se agitó la mezcla a reflujo durante 5 horas, entonces se llevó hasta temperatura ambiente y se filtró sobre celita. Se lavó la celita con DCM. Se evaporó el filtrado hasta sequedad, produciendo 10,79 g (90%) de producto intermedio 66, punto de fusión: 90°C.

c) Preparación de producto intermedio 67



2-Metil-2-propanol, potasio (0,016 mol) se añadió en porciones a 10°C a una disolución de isocianuro de tosilmtilo (0,008 mol) en DMSO (8 ml) bajo flujo de N₂. Se añadió gota a gota MeOH (0,75 ml). Se agitó la mezcla durante 15 minutos. Se añadió en porciones el producto intermedio 66 (0,0034 mol) a una temperatura de entre 10 y 15°C. Se agitó la mezcla a esta temperatura durante 45 minutos y se vertió en hielo-agua. Se añadió EtOAc. Se extrajo la mezcla con EtOAc. Se lavó la fase orgánica con NaCl saturado, se secó (MgSO₄) se filtró y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (15-40 μm) (eluyente: ciclohexano/DCM 30/70). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente, produciendo 0,55 g (70%) de producto intermedio 67.

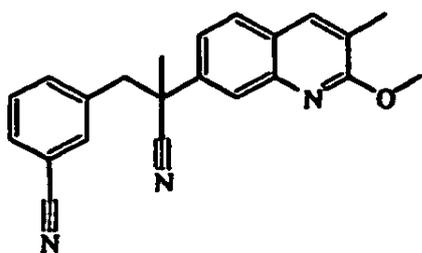
d) Preparación de producto intermedio 68



Se añadió 2-metil-2-propanol, potasio (0,0008 mol) a 5°C a una mezcla de producto intermedio 67 (0,0005 mol) y 3-(clorometil)-5-(2-metoxifenil)-1,2,4-oxadiazol (0,0008 mol) en THF (2,5 ml) bajo flujo de N₂. Se agitó la mezcla a 5°C durante 1 hora, entonces se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y 30 minutos, se vertió en hielo-agua y se extrajo con EtOAc. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (10 μm) (eluyente: DCM/EtOAc 99/1). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente, produciendo 0,201 g (92%) de producto intermedio 68.

Ejemplo A28

Preparación de producto intermedio 69



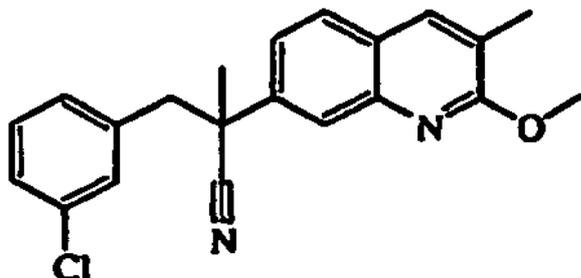
2-Metil-2-propanol, potasio (0,0006 mol) se añadió en porciones a 5°C a una mezcla de producto intermedio 67 (0,0004 mol) y 3-(bromometil)-benzonitrilo (0,0008 mol) en THF (2 ml) bajo flujo de N₂. Se agitó la mezcla a 5°C durante 1 hora, entonces se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y se vertió en hielo-agua. Se añadió EtOAc. Se extrajo la mezcla con EtOAc. Se lavó la fase orgánica con agua, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (5 μm) (eluyente: DCM

100). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente, produciendo 0,11 g (73%) de producto intermedio 69.

Ejemplo A29

5

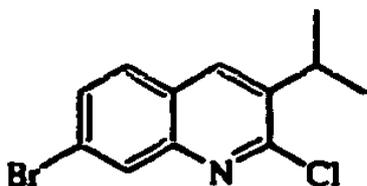
Preparación de producto intermedio 70



- 10 2-Metil-2-propanol, potasio (0,0005 mol) se añadió en porciones a 5°C a una mezcla de producto intermedio 67 (0,0004 mol) y 1-(bromometil)-3-cloro-benceno (0,0005 mol) en THF (2 ml) bajo flujo de N₂. Se agitó la mezcla a 5°C durante 1 hora, entonces se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y se vertió en hielo-agua. Se añadió EtOAc. Se extrajo la mezcla con EtOAc. Se lavó la fase orgánica con NaCl saturado, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (10 μm)
- 15 (eluyente: ciclohexano/ EtOAc 60/40). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente, produciendo 0,14 g (90%) de producto intermedio 70.

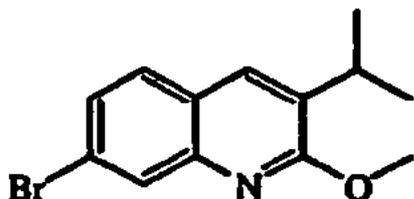
Ejemplo A30

- 20 a) Preparación de producto intermedio 71



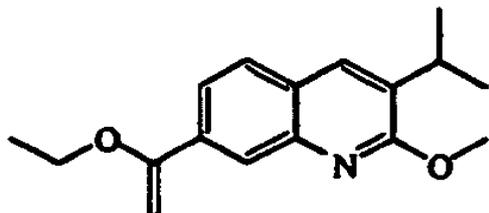
- 25 DMF (0,234 mol) se añadió gota a gota a 5°C a tricloruro fosfórico (0,547 mol) bajo flujo de N₂. Entonces, se añadió en porciones N-(3-bromofenil)-3-metil-butanamida (0,078 mol). Se agitó la mezcla a 80°C durante la noche, entonces se llevó hasta temperatura ambiente, se vertió en hielo-agua lentamente y se agitó. Se filtró el precipitado, se lavó con agua, se llevó a DCM/agua, se basificó con carbonato de potasio al 10% y se extrajo con DCM. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo (5,10 g) se lavó con DIPE. Se retiró por filtración la mezcla y se secó a vacío, produciendo 3,45 g (16%) de producto intermedio 71, punto de fusión:
- 30 96°C.

b) Preparación de producto intermedio 72



- 35 CH₃ONa/MeOH 30% (0,0597 mol) se añadió gota a gota a temperatura ambiente a una disolución de producto intermedio 71 (0,0119 mol) en MeOH (35 ml). Se agitó la mezcla a reflujo durante 6 horas, se llevó hasta temperatura ambiente y se vertió en hielo-agua. Se añadió DCM. Se extrajo la mezcla con DCM. Se lavó la fase orgánica con agua, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (15-40 μm) (eluyente: ciclohexano/DCM 50/50). Se recogieron las
- 40 fracciones puras y se evaporó el disolvente, produciendo 3,1 g (93%) de producto intermedio 72.

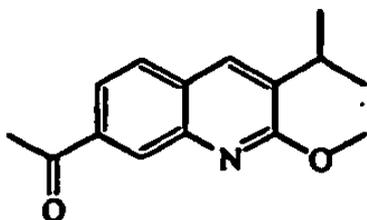
c) Preparación de producto intermedio 73



- 5 Se agitó una mezcla de producto intermedio 72 (0,011 mol), tributil(1-etoxietenil)-estannano (0,0143 mol) y tetrakis(trifenilfosfina)-paladio (0,0011 mol) en dioxano (50 ml) a 80°C durante 3 horas, entonces se llevó hasta temperatura ambiente y se vertió en hielo-agua. Se añadió EtOAc. Se filtró la mezcla sobre celita. Se lavó la celita con EtOAc. Se extrajo el filtrado con EtOAc. Se lavó la fase orgánica con agua, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente, produciendo 3,5 g (100%) de producto intermedio 73.

10

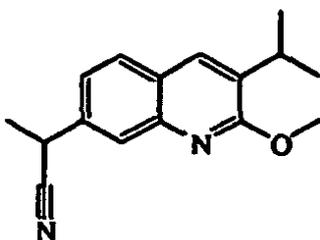
d) Preparación de producto intermedio 74



- 15 Se añadió gota a gota HCl 3 N (30 ml) a temperatura ambiente a una disolución de producto intermedio 73 (0,011 mol) en THF (30 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche y se vertió en hielo-agua. Se añadió EtOAc. Se basificó la mezcla con carbonato de potasio y se filtró sobre celita. Se lavó la celita con EtOAc. Se extrajo el filtrado con EtOAc. Se lavó la fase orgánica con agua, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (35-70 μm) (eluyente: DCM 100). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente, produciendo 1,7 g (64%) de producto intermedio 74.

20

E) Preparación de producto intermedio 75

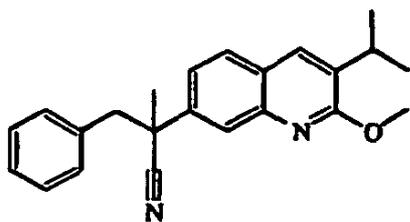


25

- 2-Metil-2-propanol, potasio (0,032 mol) se añadió en porciones a una temperatura de entre 10 y 15°C a una disolución de isocianuro de tosilmétilo (0,016 mol) en DMSO (15 ml) bajo flujo de N₂. MeOH (1,5 ml) se añadió gota a gota. Se añadió una disolución de producto intermedio 74 (0,007 mol) en DMSO (10 ml). Se agitó la mezcla durante 45 minutos, se vertió en hielo-agua. Se añadió EtOAc. Se extrajo la mezcla con EtOAc. Se lavó la fase orgánica con NaCl saturado, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente hasta sequedad. El residuo se lavó con dietil éter. Se eliminó el precipitado mediante filtración. Se evaporó el filtrado, entonces se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (15-40 μm) (eluyente: DCM/ciclohexano 50/50). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente, produciendo 0,77 g (43%) de producto intermedio 75.

35

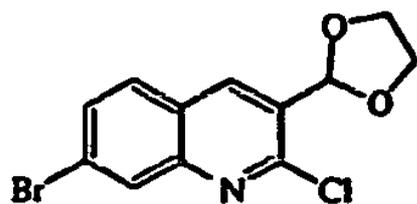
f) Preparación de producto intermedio 76



2-Metil-2-propanol, potasio (0,0018 mol) se añadió en porciones a 5°C a una disolución de producto intermedio 75 (0,0012 mol) y (bromometil)-benceno (0,0023 mol) en THF (6 ml) bajo flujo de N₂. Se agitó la mezcla a 5°C durante 1 hora, entonces se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y se vertió en hielo-agua. Se añadió EtOAc. Se extrajo la mezcla con EtOAc. Se lavó la fase orgánica con NaCl saturado, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente hasta sequedad. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (15-40 μm) (eluyente: DCM/ ciclohexano 50/50). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente, produciendo 0,29 g (71%) de producto intermedio 76.

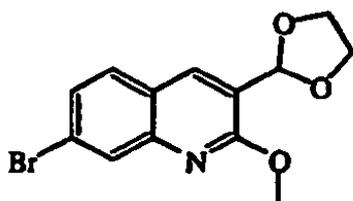
Ejemplo A31

a) Preparación de producto intermedio 77



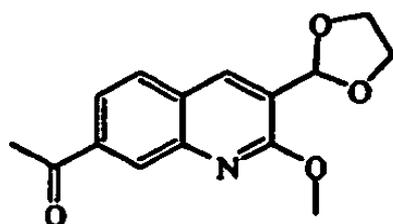
Se agitó una mezcla de 7-bromo-2-cloro-3-quinolincarboxaldehído (0,0092 mol), 1,2-etanodiol (0,092 mol) y ácido p-toluensulfónico (0,0004 mol) en tolueno (65 ml) y se puso a reflujo en un Dean Stark durante 3 horas, se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente hasta sequedad, produciendo 2,96 g (100%) de producto intermedio 77.

b) Preparación de producto intermedio 78



CH₃ONa 30% en MeOH (0,0368 mol) se añadió a una disolución de producto intermedio 77 (0,0092 mol) en MeOH (100 ml). Se agitó la mezcla y se puso a reflujo durante 15 horas, se enfrió hasta temperatura ambiente, se vertió en hielo-agua y se extrajo con DCM. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente hasta sequedad, produciendo 2,48 g (87%) de producto intermedio 78.

c) Preparación de producto intermedio 79

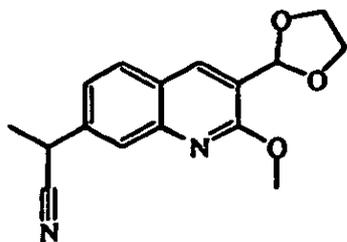


n-Butil-litio 1,6 M (0,0096 mol) se añadió gota a gota a -78°C a una disolución de producto intermedio 78 (0,008 mol) en THF (50 ml) bajo flujo de N₂. Se agitó la mezcla durante 1 hora. Se añadió una disolución de N-metoxi-N-metil-acetamida (0,012 mol) en THF (10 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas, se vertió en

agua y NH_4Cl y se extrajo con EtOAc. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó el disolvente hasta sequedad. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (15-40 μm). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente. Se cristalizó el residuo en ciclohexano. Se retiró por filtración el precipitado y se secó, produciendo 0,25 g (31%) de producto intermedio 79.

5

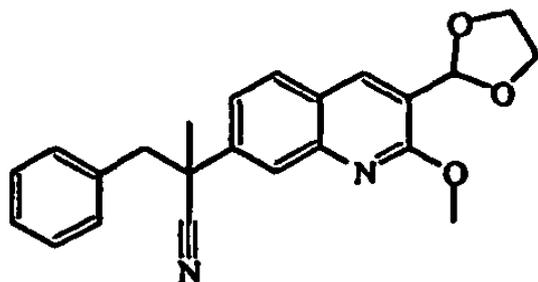
d) Preparación de producto intermedio 80



- 10 2-Metil-2-propanol, potasio (0,0115 mol) luego MeOH (0,6 ml) se añadieron en porciones a 15°C a una disolución de 1-[(isocianometil)sulfonyl]-4-metil-benceno (0,0057 mol) en DMSO (6 ml) bajo flujo de N_2 . Se agitó la mezcla durante 15 minutos. Se añadió en porciones el producto intermedio 79 (0,0025 mol) a 15°C. Se agitó la mezcla durante 45 minutos, se vertió en hielo-agua y se extrajo con EtOAc. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (15-40 μm) (eluyente: DCM 100). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente, produciendo 0,4 g (56%) de producto intermedio 80.

15

E) Preparación de producto intermedio 81

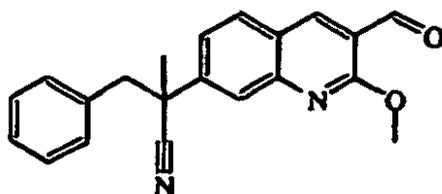


20

- (Bromometil)-benceno (0,0004 mol) luego 2-metil-2-propanol, potasio (0,0004 mol) se añadieron a 5°C a una disolución de producto intermedio 80 (0,0003 mol) en THF (3 ml) bajo flujo de N_2 . Se agitó la mezcla a 5°C durante 1 hora, entonces se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, se vertió en agua y se extrajo con DCM. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó el disolvente, produciendo 0,1 g (76%) de producto intermedio 81.

25

f) Preparación de producto intermedio 82

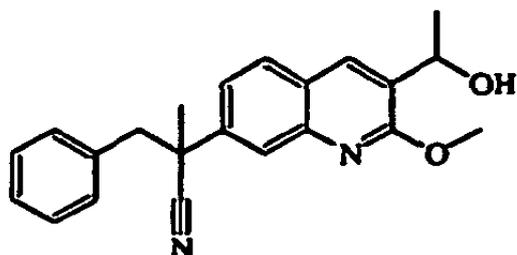


30

- HCl 1 N (1,5 ml) se añadió a una disolución de producto intermedio 81 (0,0002 mol) en THF (2 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas, se vertió en carbonato de potasio al 10% y se extrajo con DCM. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó el disolvente, produciendo 0,07 g (79%) de producto intermedio 82.

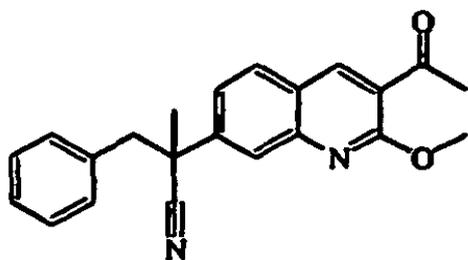
35

g) Preparación de producto intermedio 83



5 Metil-litio (0,0021 mol) se añadió gota a gota a -70°C a una disolución de producto intermedio 82 (0,0014 mol) en THF (7 ml) bajo flujo de N_2 . Se agitó la mezcla a -70°C durante 2 horas, entonces se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo (0,4 g) mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (15-40 μm) (eluyente: DCM/MeOH 98/2). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente, produciendo 0,11 g (22%) de producto intermedio 83.

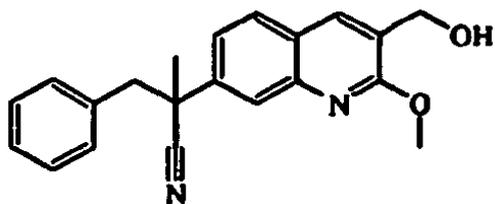
10 h) Preparación de producto intermedio 84



15 Una mezcla de producto intermedio 83 (0,0003 mol) y óxido de manganeso (0,0013 mol) en dioxano (5 ml) se agitó y se puso a reflujo durante 3 horas, entonces se filtró sobre celita. Se lavó la celita con DCM. Se evaporó el filtrado hasta sequedad, produciendo 0,1 g (91%) de producto intermedio 84.

Ejemplo A32

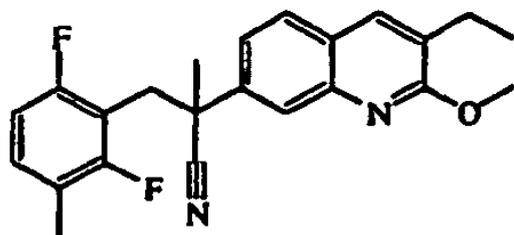
20 Preparación de producto intermedio 85



25 Se añadió en porciones tetrahidrobórato de sodio (0,0004 mol) a 5°C a una disolución de producto intermedio 82 (0,0002 mol) en MeOH (6 ml) bajo flujo de N_2 . Se agitó la mezcla a 5°C durante 1 hora, se vertió en agua y se extrajo con DCM. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó el disolvente, produciendo 0,065 g (93%) de producto intermedio 85.

Ejemplo A33

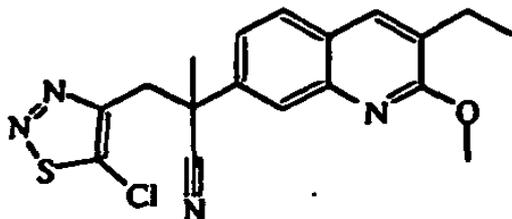
30 Preparación de producto intermedio 86



Se añadió lentamente 2-metil-2-propanol, potasio (0,0009 mol) a 5°C a una disolución de producto intermedio 4 (0,0007 mol), 2-(bromometil)-1,3-difluoro-4-metil-benceno (0,0004 mol) y 2-(clorometil)-1,3-difluoro-4-metil-benceno (0,0004 mol) en THF (anhidro) (5 ml) bajo flujo de N₂. Se agitó la mezcla durante 3 horas, se vertió en agua/carbonato de potasio y se extrajo con EtOAc. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente hasta sequedad, produciendo 0,29 g (100%) de producto intermedio 86.

Ejemplo A34

10 Preparación de producto intermedio 87

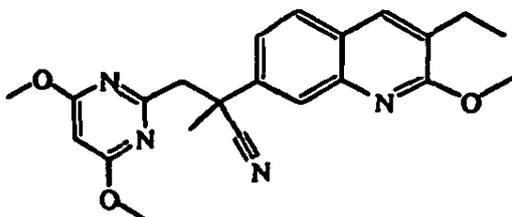


15 2-Metil-2-propanol, potasio (0,001 mol) se añadió a 5°C a una disolución de producto intermedio 4 (0,0008 mol) en THF (6 ml). Entonces, se añadió 5-cloro-4-(clorometil)-1,2,3-tiadiazol, (0,001 mol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora, se vertió en hielo y se extrajo con DCM. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo (0,25 g) se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (15-40 μm) (eluyente: ciclohexano/EtOAc 95/5). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente, produciendo 0,09 g (29%) de producto intermedio 87.

20

Ejemplo A35

Preparación de producto intermedio 88



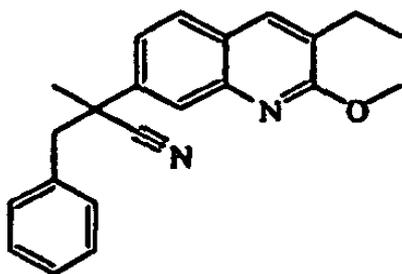
25

30 2-Metil-2-propanol, potasio (0,002 mol) se añadió a 10°C a una disolución de producto intermedio 4 (0,001 mol) y 2-(clorometil)-4,6-dimetoxi-pirimidina (0,0031 mol) en THF (10 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 12 horas, se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo (0,5 g) se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (3,5 μm) (gradiente de elución: DCM/MeOH desde 100/0 hasta 99/1). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente, produciendo 0,144 g (35%) de producto intermedio 88.

Ejemplo A36

35

Preparación de producto intermedio 89

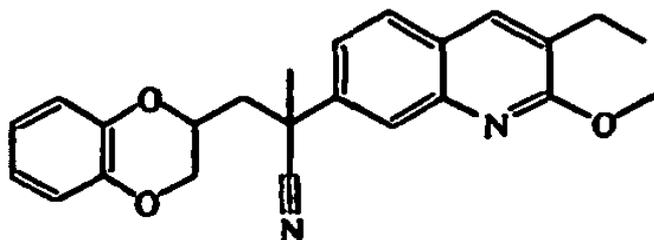


40 2-Metil-2-propanol, potasio (0,0061 mol) se añadió en porciones a 5°C a una disolución de producto intermedio 4 (0,003 mol) y (bromometil)-benceno (0,0152 mol) en THF (10 ml) bajo flujo de N₂. Se agitó la mezcla a temperatura

ambiente durante 2 horas. Se añadió agua. Se extrajo la mezcla dos veces con EtOAc. Se lavó la fase orgánica con NaCl saturado, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. Se purificó esta fracción mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (15-40 μm) (gradiente de elución: ciclohexano/DCM desde 60/40 hasta 0/100). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente, produciendo 0,93 g (93%) de producto intermedio 89.

Ejemplo A37

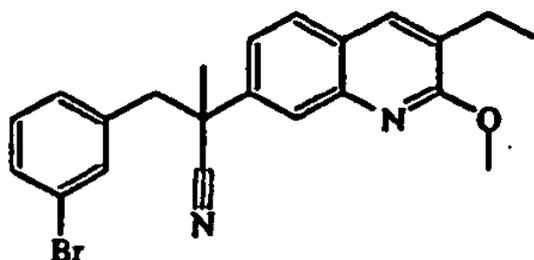
Preparación de producto intermedio 90



2-Metil-2-propanol, potasio (0,002 mol) se añadió a 5°C a una disolución de producto intermedio 4 (0,001 mol) y 2-(bromometil)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxina (0,004 mol) en THF (8 ml) bajo flujo de N₂. La mezcla se llevó hasta temperatura ambiente, se agitó durante 5 horas, se vertió en hielo-agua y se extrajo con EtOAc. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente, produciendo 2,37 g de producto intermedio 90, que se usó directamente en la siguiente etapa de reacción sin purificación.

Ejemplo A38

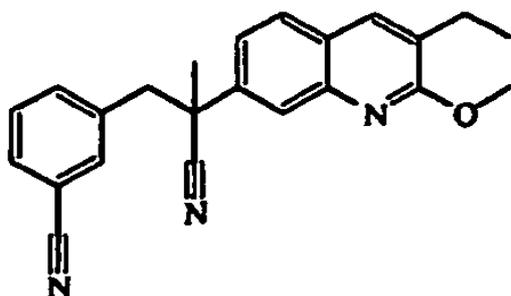
a) Preparación de producto intermedio 91



2-Metil-2-propanol, potasio (0,0008 mol) se añadió en porciones a 5°C a una disolución de producto intermedio 4 (0,0004 mol) y 1-bromo-3-(bromometil)-benceno (0,0012 mol) en THF (2 ml) bajo flujo de N₂. Se agitó la mezcla a 5°C durante 1 hora, entonces se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y se vertió en hielo-agua. Se añadió EtOAc. Se extrajo la mezcla con EtOAc. Se lavó la fase orgánica con NaCl saturado, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (3,5 μm) (eluyente: DCM 100). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente, produciendo 0,17 g (100%) de producto intermedio 91.

Ejemplo A39

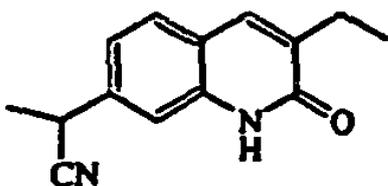
Preparación de producto intermedio 92



2-Metil-2-propanol, potasio (0,0008 mol) se añadió en porciones a 5°C a una disolución de producto intermedio 4 (0,0004 mol) y 3-(bromometil)-benzonitrilo (0,0012 mol) en THF (2 ml) bajo flujo de N₂. Se agitó la mezcla a 5°C durante 1 hora, entonces se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y se vertió en hielo-agua. Se añadió EtOAc. Se extrajo la mezcla con EtOAc. Se lavó la fase orgánica con NaCl saturado, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (3,5 μm) (eluyente: DCM 100). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente, produciendo 0,146 g (99%) de producto intermedio 92.

10 Ejemplo A40

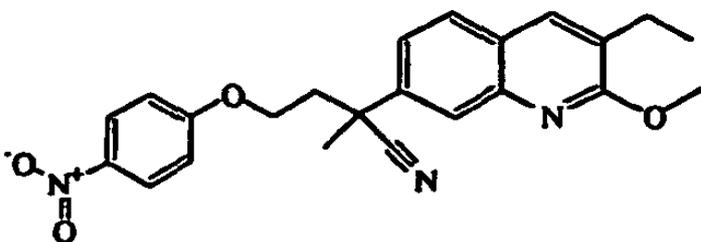
Preparación de producto intermedio 93



15 Una mezcla de producto intermedio 4 (0,01 mol) en HCl 3 N (20 ml) y 1,4-dioxano (20 ml) se agitó a 60°C durante la noche, entonces se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió en hielo-agua. Se extrajo la mezcla con AcOEt. Se secó la fase orgánica (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo se llevó a diisopropil éter. Se filtró el precipitado, y se secó, produciendo 1,8 g (81%) de producto intermedio 93, punto de fusión de 219°C.

20 Ejemplo A41

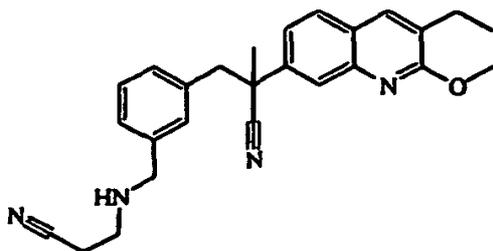
Preparación de producto intermedio 94



25 2-Metil-2-propanol, potasio (0,003 mol) se añadió a 10°C a una disolución de producto intermedio 4 (0,0015 mol) y 1-(2-bromoetoxi)-4-nitro-benceno (0,003 mol) en THF (15 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 15 horas, se vertió en hielo-agua y se extrajo con EtOAc. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo (0,8 g) se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (10 μm) (eluyente: ciclohexano/DCM 60/40). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente, produciendo 0,31 g (52%) de producto intermedio 94.

30 Ejemplo A42

35 Preparación de producto intermedio 95

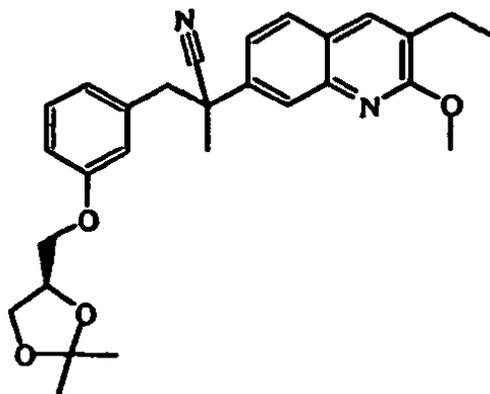


40 Una mezcla de producto intermedio 17 (0,0002 mol), (2E)-2-butenodioato de 3-amino-propanonitrilo (2:1) (0,0004 mol) y ácido acético (0,0008 mol) en 1,2-dicloro-etano (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió en porciones tris(acetato-□-O) hidro-borato (1-) de sodio (0,0005 mol). Se agitó la mezcla a temperatura

ambiente durante la noche y se vertió en hielo. Se añadió DCM. Se basificó la mezcla con carbonato de potasio al 10% y se extrajo con DCM. Se lavó la fase orgánica con NaCl saturado, se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice ($5\ \mu\text{m}$) (eluyente: DCM/MeOH de 100/0 a 98,5/1,5). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente, produciendo 0,06 g (52%) de producto intermedio 95.

Ejemplo A43

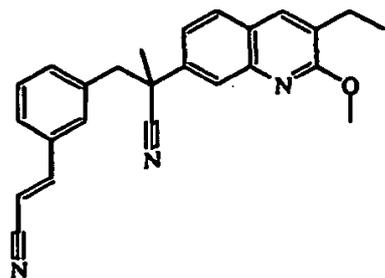
Preparación de producto intermedio 96



Una mezcla de producto intermedio 33 (0,0004 mol), (4S)-4-metilbencenosulfonato de 2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-metanol (0,0004 mol) y sal de dipotasio de ácido carbónico (0,0008 mol) en DMF (3 ml) se agitó a 80°C durante 15 horas, entonces se enfrió hasta temperatura ambiente. Se añadió (4S)-4-metilbencenosulfonato de 2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-metanol (0,5eq). Se agitó la mezcla a 80°C durante 20 horas, entonces se enfrió hasta temperatura ambiente, se vertió en agua/carbonato de potasio y se extrajo con EtOAc. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó el disolvente hasta sequedad. El residuo (0,256 g) se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice ($15\text{-}40\ \mu\text{m}$) (eluyente: DCM 100). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente, produciendo 0,135 g (68%) de producto intermedio 96.

Ejemplo A44

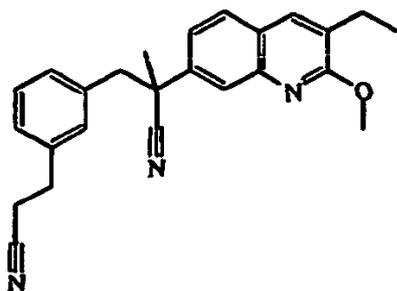
a) Preparación de producto intermedio 97



Mezcla de E (75%) y Z (25%)

Una suspensión de producto intermedio 5 (0,0033 mol), 2-propenonitrilo (0,033 mol), tris(2-metilfenil)-fosfina (0,0033 mol), ácido acético paladio (Pd^{2+}) sal (0,0007 mol) y trietilamina (0,0131 mol) en acetonitrilo (30 ml) se agitó en un recipiente cerrado herméticamente a 120°C durante la noche, entonces se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió en agua. Se añadió EtOAc. Se filtró la mezcla sobre celita. Se lavó la celita con EtOAc. Se lavó el filtrado con salmuera, se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice ($15\text{-}40\ \mu\text{m}$) (eluyente: ciclohexano/EtOAc 85/15). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente, produciendo 1,1 g (88%) de producto intermedio 97.

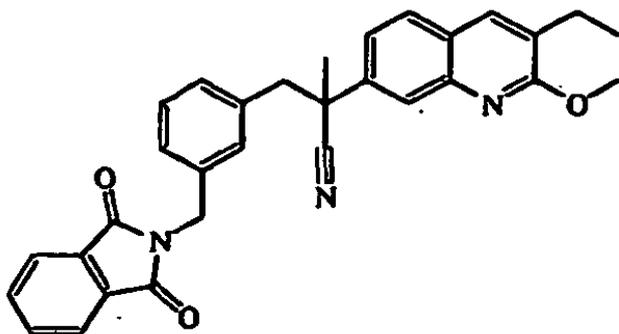
b) Preparación de producto intermedio 98



5 Se hidrogenó una suspensión de producto intermedio 97 (0,0005 mol) y Pd al 10%/C (0,1 g) en MeOH (10 ml) a temperatura ambiente durante 7 horas bajo una presión de 2 bar de N₂, entonces se filtró sobre celita. Se lavó la celita con MeOH. Se evaporó el filtrado hasta sequedad. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (15-40 μm) (eluyente: ciclohexano/EtOAc 80/20). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente, produciendo 0,11 g (55%) de producto intermedio 98.

10 Ejemplo A45

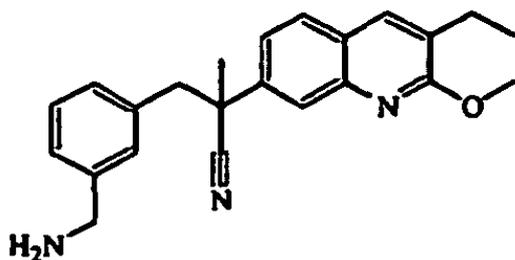
a) Preparación de producto intermedio 99



15 Una mezcla de producto intermedio 15 (0,001 mol), 1H-isoindol-1,3(2H)-diona (0,0021 mol) y carbonato de potasio (0,0021 mol) en DMF (5 ml) se agitó a 100°C durante 4 horas, entonces se llevó hasta temperatura ambiente, se vertió en agua. Se añadió DCM. Se extrajo la mezcla con DCM. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. Se cristalizó el residuo en dietil éter/DIPE. Se retiró por filtración el precipitado y se secó, produciendo 0,52 g (81%) de producto intermedio 99, punto de fusión de 170°C.

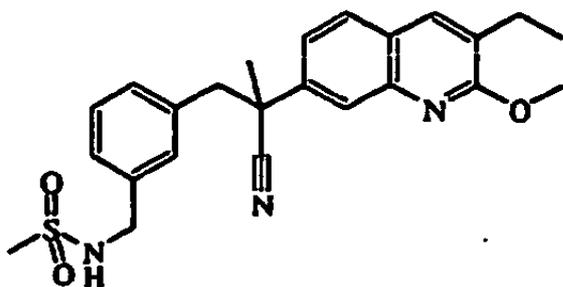
20

b) Preparación de producto intermedio 100



25 Hidrato de hidrazina (0,0024 mol) se añadió gota a gota a temperatura ambiente a una disolución de producto intermedio 99 (0,0008 mol) en etanol (5 ml). Se agitó la mezcla a 80°C durante 4 horas, entonces se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró. Se evaporó el filtrado hasta sequedad. El residuo se llevó a EtOAc. Se lavó la fase orgánica con NaCl saturado, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente hasta sequedad. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (15-40 μm) (eluyente: DCM/MeOH de 100/0 a 95/5).
30 Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente, produciendo 0,21 g (72%) de producto intermedio 100.

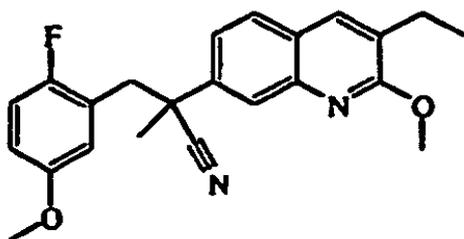
c) Preparación de producto intermedio 101



5 Cloruro de metanosulfonilo (0,0005 mol) se añadió gota a gota a 5°C a una disolución de producto intermedio 100 (0,0002 mol) y piridina (0,0005 mol) en DCM (2 ml) bajo flujo de N₂. Se agitó la mezcla a 5°C durante 2 horas, entonces se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se vertió en agua y se acidificó con EtOAc. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (10 μm) (eluyente: DCM/MeOH 99/1). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente, produciendo 0,045 g (37%) de producto intermedio 101.

10 Ejemplo A46

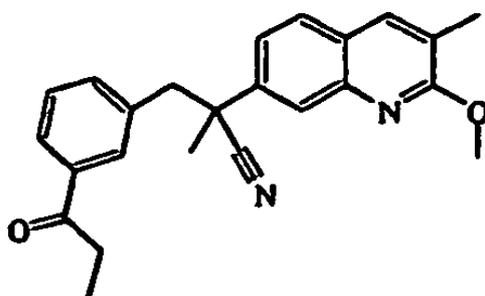
Preparación de producto intermedio 102



15 Sal de potasio de 2-metil-2-propanol (0,0025 mol) se añadió en porciones a 10°C a una disolución de producto intermedio 4 (0,0012 mol) y 2-(bromometil)-1-fluoro-4-metoxibenceno (0,0025 mol) en THF (10 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche, se vertió en hielo-agua y se extrajo con EtOAc. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente hasta sequedad, produciendo 0,7 g (82%) de producto intermedio 102.

20 Ejemplo A47

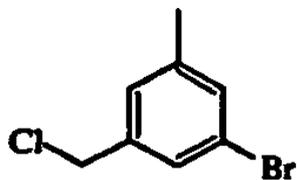
Preparación de producto intermedio 103



25 Etil-magnesio(1+) (0,0022 mol) se añadió gota a gota a -40°C a una mezcla de producto intermedio 69 (0,001 mol) y sal de titanio (4+) de 2-propanol (0,0011 mol) en THF (5 ml). Se agitó la mezcla a -40°C durante 10 minutos y se llevó hasta temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió dietil eterato de trifluoruro de boro (0,002 mol). Se agitó la mezcla durante una hora adicional, se vertió en una disolución de HCl 1 N, se extrajo con dietil éter, se basificó con una disolución de NaOH al 10% y se extrajo de nuevo con dietil éter. Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporó el disolvente hasta sequedad. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: DCM 100 con respecto a MeOH/DCM 2,5%/ 97,5). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente hasta sequedad, produciendo 0,015 g (4%) de producto intermedio 103.

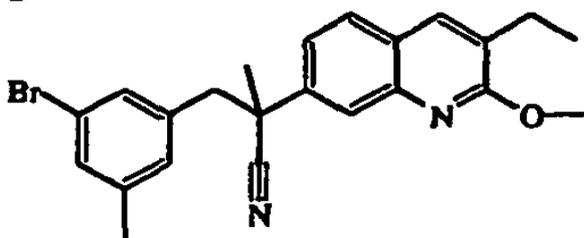
Ejemplo A48

a) Preparación de producto intermedio 104



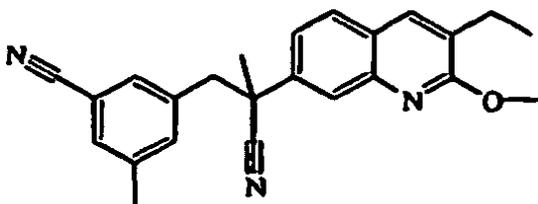
10 Se añadió gota a gota cloruro de tionilo (0,0088 mol) a 5°C a una disolución de 3-bromo-5-metil-bencenometanol (0,0073 mol) en DCM (20 ml). La disolución se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas, entonces se agitó y se puso a reflujo durante 15 horas, entonces se enfrió hasta temperatura ambiente, se evaporó hasta sequedad, se vertió en agua, se basificó con K₂CO₃ y se extrajo con DCM. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente, produciendo 1,55 g (97%) de producto intermedio 104.

b) Preparación de producto intermedio 105



20 Sal de potasio de 2-metil-2-propanol (0,008 mol) se añadió a 5°C a una disolución de producto intermedio 4 (0,0067 mol) y producto intermedio 104 (0,007 mol) en THF (20 ml) bajo flujo de N₂. Se agitó la mezcla durante 2 horas, se vertió en agua y K₂CO₃ y se extrajo con EtOAc. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente hasta sequedad. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (15-40 μm) (eluyente: ciclohexano/EtOAc de 95/5 a 60/40). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente, produciendo 2,6 g (92%) de producto intermedio 105.

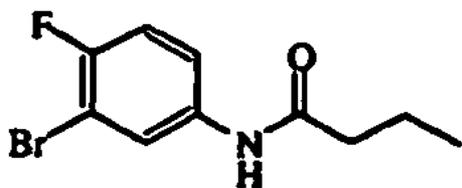
c) Preparación de producto intermedio 106



30 Una mezcla de producto intermedio 105 (0,0009 mol), cianuro de zinc (0,0018 mol) y tetrakis(trifenilfosfina)-paladio (0,102 g) en DMF (5 ml) se agitó a 90°C durante 8 horas bajo flujo de N₂, entonces se enfrió hasta temperatura ambiente, se vertió en agua y K₂CO₃ y se extrajo con EtOAc. Se evaporó la fase orgánica hasta sequedad. El residuo se llevó a EtOAc. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente hasta sequedad. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (15-40 μm) (eluyente: ciclohexano/EtOAc de 90/10 a 60/40). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente, produciendo 0,254 g (78%) de producto intermedio 106.

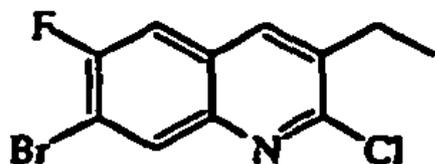
Ejemplo A49

Preparación de producto intermedio 107



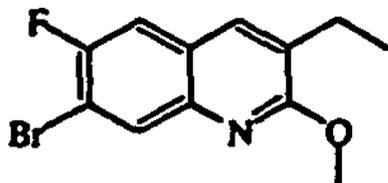
Una disolución de cloruro de butanoilo (0,0415 mol) en DCM (5 ml) se añadió gota a gota a 5°C a una disolución de 3-bromo-4-fluoro-bencenamina (0,0415 mol) y trietilamina (0,0498 mol) en DCM (113 ml) bajo flujo de N₂. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 24 horas, se vertió en hielo y se extrajo con DCM. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (15-40 μm) (eluyente: DCM/MeOH de 100/0 a 90/10). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente, produciendo 9,7 g (90%) de producto intermedio 107.

10 b) Preparación de producto intermedio 108



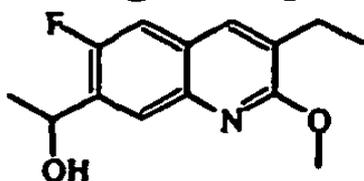
DMF (0,0383 mol) se añadió a 10°C a tricloruro fosfórico (0,0893 mol) bajo flujo de N₂. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente. Se añadió en porciones el producto intermedio 107 (0,0255 mol). Se agitó la mezcla a 110°C durante 1 hora, entonces se enfrió hasta temperatura ambiente, se vertió en hielo y se extrajo con DCM. Se lavó la fase orgánica con NaHCO₃, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (15-40 μm) (eluyente: DCM/MeOH desde 100/0 hasta 90/10). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente, produciendo: 0,58 g (8%) de producto intermedio 108.

20 c) Preparación de producto intermedio 109



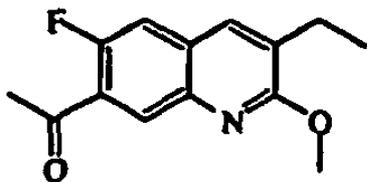
Una mezcla de producto intermedio 108 (0,0037 mol) y metanolato de sodio en MeOH al 30% (0,0367 mol) en MeOH (58 ml) se agitó a 80°C durante la noche, se vertió en agua fresca, se extrajo con DCM. Se secó la fase orgánica sobre MgSO₄, se eliminó por filtración y se evaporó el disolvente hasta sequedad, produciendo 1,04 g (100%) de producto intermedio 109.

30 d) Preparación de producto intermedio 110



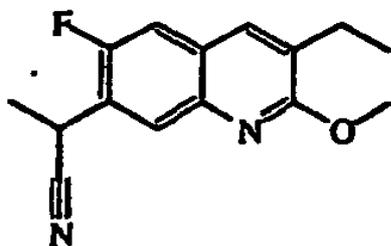
n-Butil-litio (0,0044 mol) se añadió a una disolución de producto intermedio 109 (0,0067 mol) en THF (10 ml) a -70°C bajo flujo de N₂. Se agitó la mezcla a -70°C durante 30 minutos. Se añadió acetaldehído (0,0073 mol). Se agitó la mezcla a -70°C durante 2 horas, se vertió en hielo-agua, se extrajo con EtOAc. Se secó la fase orgánica sobre MgSO₄, se eliminó por filtración y se evaporó el disolvente hasta sequedad. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (60 g) (eluyente: ciclohexano/EtOAc 80/20). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente, produciendo 0,202 g (22%) de producto intermedio 110.

40 E) Preparación de producto intermedio 111



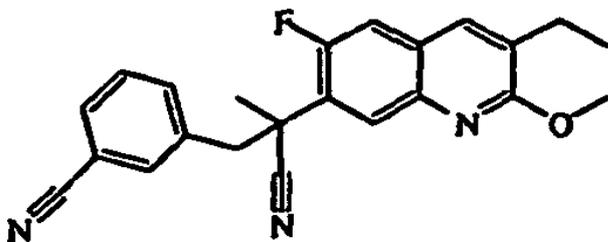
5 Una mezcla de producto intermedio 110 (0,0008 mol) y óxido de manganeso (0,0057 mol) en dioxano (5 ml) se agitó a 80°C durante la noche, se eliminó por filtración sobre celita. Se evaporó el filtrado, produciendo 0,18 g (90%) de producto intermedio 111.

f) Preparación de producto intermedio 112



10 Se añadieron sal de potasio de 2-metil-2-propanol (0,0033 mol) luego MeOH (0,19 ml) a 15°C a una disolución de 1-[[isocianometil]sulfonil]-4-metil-benceno (0,0017 mol) en DMSO (1,9 ml) bajo flujo de N₂. Se agitó la mezcla durante 30 minutos. Se añadió en porciones el producto intermedio 111 (0,0007 mol). La disolución se agitó durante 5 horas, se vertió en agua fría y se extrajo con EtOAc. Se lavó la fase orgánica con agua y NaCl saturado, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente hasta sequedad. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: ciclohexano/DCM 50/50). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente, produciendo 0,09 g (48%) de producto intermedio 112.

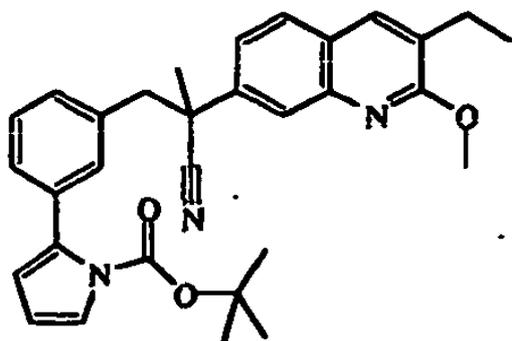
20 g) Preparación de producto intermedio 113



25 Sal de potasio de 2-metil-2-propanol (0,0007 mol) se añadió a una disolución de producto intermedio 112 (0,0003 mol) y 3-(bromometil)-benzonitrilo (0,0007 mol) en THF (5 ml) a 5°C bajo flujo de N₂. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche, se vertió en hielo-agua, se extrajo con EtOAc. Se secó la fase orgánica sobre MgSO₄, se eliminó por filtración y se evaporó el disolvente hasta sequedad, produciendo 0,13 g (100%) de producto intermedio 113.

30 Ejemplo A50

Preparación de producto intermedio 114

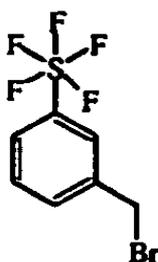


5
10
15
20
25
30

Paladio, diclorobis (trifenilfosfina) (0,037 g) se añadió en porciones a temperatura ambiente a una mezcla de producto intermedio 5 (0,0005 mol), éster 1-(1,1-dimetiletilico) del ácido 2-borono-1H-pirrol-1-carboxílico, (0,0007 mol) y Na₂CO₃ (2 M en agua, 0,001 mol) en dioxano (5 ml). Se agitó la mezcla a 80°C durante la noche, entonces se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió en hielo-agua. Se añadió EtOAc. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (10 μm) (eluyente: ciclohexano/EtOAc 70/30). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente, produciendo 0,03 g (12%) de producto intermedio 114.

Ejemplo A51

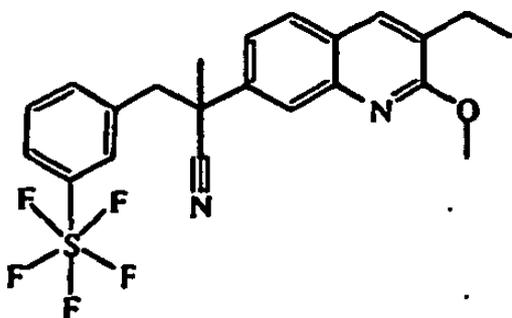
Preparación de producto intermedio 115



15
20
25
30

Se añadió bromotrimetil-silano (0,0058 mol) a temperatura ambiente a una disolución de 3-pentafluoroazufrefenilmetanol (0,0023 mol) y bromuro de litio (0,0058 mol) en acetonitrilo (20 ml) bajo flujo de N₂. Se agitó la mezcla a 80°C durante 5 horas, entonces se enfrió hasta temperatura ambiente, se vertió en agua fría y se extrajo con EtOAc. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente hasta sequedad, produciendo 0,7 g de producto intermedio 115. Este producto se usó directamente en la siguiente etapa de reacción.

b) Preparación de producto intermedio 116

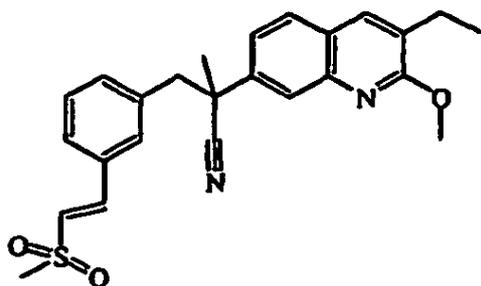


25
30

Se añadió el producto intermedio 115 (0,0023 mol) a 10°C a una disolución de producto intermedio 4 (0,0015 mol) y 2-metil-2-propanol, potasio sal (0,004 mol) en THF (15 ml) bajo flujo de N₂. Se agitó la mezcla a 10°C durante 2 horas, entonces se vertió en agua fría y se extrajo con EtOAc. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente hasta sequedad. El residuo (0,96 g) se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (10 μm) (eluyente: ciclohexano/DCM 60/40). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente. El residuo (0,52 g) se evaporó hasta sequedad, produciendo 0,44 g (62%) de producto intermedio 116.

Ejemplo A52

a) Preparación de producto intermedio 117

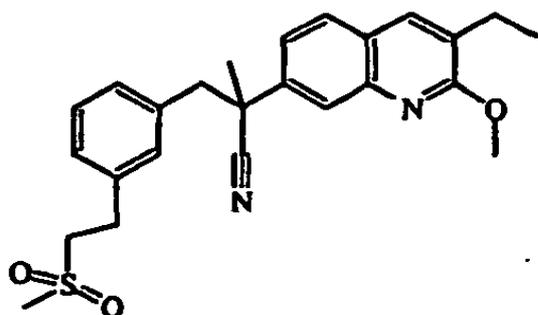


5

Una mezcla de producto intermedio 5 (0,0005 mol), (metilsulfonyl)-eteno (0,0027 mol), tris(2-metilfenil)-fosfina (0,0005 mol), sal de paladio (2+) de ácido acético (0,025 g) y trietilamina (0,0022 mol) en acetonitrilo (5 ml) se agitó a 120°C en un tubo cerrado herméticamente, entonces se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió en hielo-agua. Se añadió EtOAc. Se filtró la mezcla sobre celita. Se lavó la celita con EtOAc. Se evaporó el filtrado, produciendo 0,27 g (69%) de producto intermedio 117.

10

b) Preparación de producto intermedio 118



15

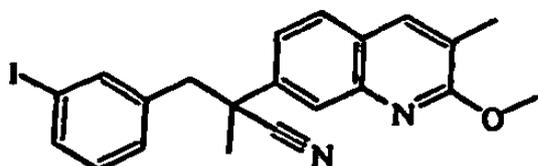
Se hidrogenó una suspensión de producto intermedio 117 (0,0011 mol) y Pd/C (10%) (0,25 g) en MeOH (25 ml) a temperatura ambiente durante 7 horas bajo una presión de 2 bar, entonces se filtró sobre celita. Se lavó la celita con MeOH. Se evaporó el filtrado hasta sequedad. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (15-40 μm) (eluyente: ciclohexano/EtOAc 80/20). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente, produciendo 0,23 g (46%) de producto intermedio 118.

20

Ejemplo A53

a) Preparación de producto intermedio 119

25

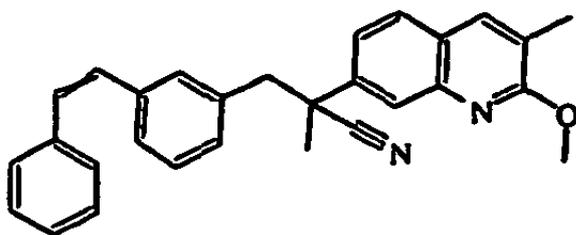


Hidruro de sodio al 60% (0,0072 mol) se añadió cuidadosamente a una disolución de producto intermedio 67 (0,0045 mol) en DMF (20 ml) a 0°C bajo flujo de N₂. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 15 minutos. 1-(bromometil)-3-yodobenceno (0,0068 mol) se añadió. Se agitó la mezcla durante la noche a temperatura ambiente entonces a 70°C durante 18 horas, se enfrió hasta temperatura ambiente, se vertió en una disolución saturada de NH₄Cl, se extrajo con EtOAc y se lavó con agua y salmuera. Se secó la fase orgánica (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente hasta sequedad. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: éter de petróleo/EtOAc de 95/5 a 9/1). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente hasta sequedad, produciendo 1,88 g (94%) de producto intermedio 119.

30

35

b) Preparación de producto intermedio 120



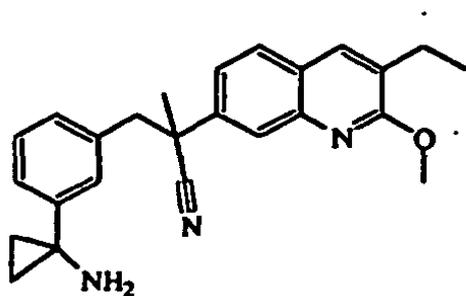
Mezcla EZ

- 5 A una disolución de producto intermedio 119 (0,00047 mol) en 1,2-dimetoxi-etano (1,2 ml) se le añadió agua (0,3 ml), ácido 2-feniletetilborónico (0,00047 mol), trifetilfosfina (0,000071 mol) y Na_2CO_3 (0,00095 mol). Se desgasificó la mezcla con N_2 . Se añadió sal de paladio (2+) de ácido acético (0,000024 mol). Se agitó la mezcla a 80°C durante 16 horas, se enfrió hasta temperatura ambiente, se vertió en agua, se extrajo con EtOAc. Se secó la fase orgánica sobre MgSO_4 , se eliminó por filtración y se evaporó el disolvente hasta sequedad. Se purificó el residuo mediante
- 10 cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: éter de petróleo/EtOAc: 95/5). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente hasta sequedad, produciendo 0,154 g (53%) de producto intermedio 120, como un aceite de color amarillo.

Ejemplo A54

15

Preparación de producto intermedio 121

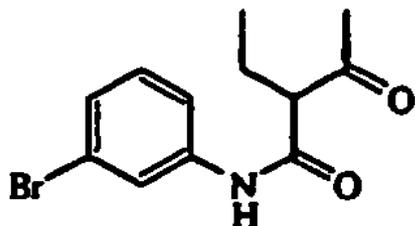


- 20 Etil-magnesio (1+) (0,0049 mol) se añadió gota a gota a -40°C a una disolución de producto intermedio 92 (0,0022 mol) y tetrakis (2-propanolato) de titanio (0,0024 mol) en THF (10 ml). Se agitó la mezcla a -40°C durante 10 minutos, entonces se enfrió hasta temperatura ambiente a lo largo de una hora. Se añadió trifluoro[1,1'-oxibis[etano]]-boro (0,0044 mol). Se agitó la mezcla durante 1 hora, se vertió en hielo, se basificó con K_2CO_3 y se extrajo con DCM. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó el disolvente hasta sequedad.
- 25 Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (10 μm) (eluyente: DCM/MeOH/ NH_4OH 99/1/0,1). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente, produciendo 0,132 g (15%) de producto intermedio 121.

Ejemplo A55

30

a) Preparación de producto intermedio 122

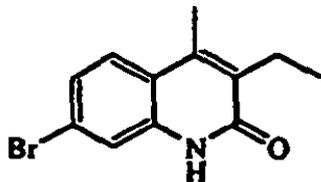


- 35 Una mezcla de 3-bromo-bencenammina (0,102 mol) y éster etílico del ácido 2-etil-3-oxo-butanoico (0,155 mol) se agitó a 160°C durante 8 horas, entonces se enfrió hasta temperatura ambiente, se vertió en hielo-agua y se extrajo con EtOAc. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo (35 g) mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (20-40 μm) (eluyente: DCM/ciclohexano 90/10). Se

recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente, produciendo 9 g (31%) de producto intermedio 122, punto de fusión de 165°C.

b) Preparación de producto intermedio 123

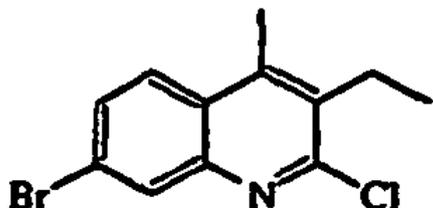
5



Se agitó ácido polifosfórico (70 g) a 80°C. Entonces se añadió en porciones el producto intermedio 122 (0,0317 mol). Se agitó la mezcla a 120°C durante 2 horas y 30 minutos y se enfrió de nuevo hasta 80°C. Se añadieron hielo y agua. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. Se filtró el precipitado, se lavó con agua, entonces con dietil éter y se secó a 60°C durante 4 horas a vacío, produciendo 4 g (47%) de producto intermedio 123. Se evaporó el filtrado. El residuo (4 g) se cristalizó en dietil éter/CH₃CN. Se retiró por filtración el precipitado y se secó, produciendo otros 0,5 g de producto intermedio 123, punto de fusión de 230°C.

10

15 c) Preparación de producto intermedio 124

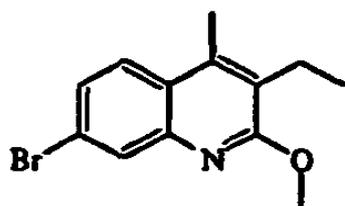


Una disolución de producto intermedio 123 (0,015 mol) en cloruro de fosforilo (40 ml) se agitó y se puso a reflujo durante 1 hora, entonces se enfrió hasta temperatura ambiente y se evaporó hasta sequedad. El residuo se llevó a DCM. Se evaporó el disolvente a vacío. Se añadieron hielo y agua. Se extrajo la mezcla con DCM. Se lavó la fase orgánica con una disolución acuosa de K₂CO₃ (10%), se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente hasta sequedad. Se cristalizó el residuo en DIPE. Se retiró por filtración el precipitado y se secó, produciendo 2,5 g (59%) de producto intermedio 124, punto de fusión de 144°C.

20

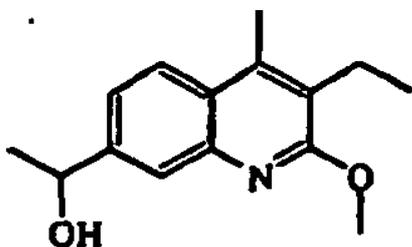
25

d) Preparación de producto intermedio 125



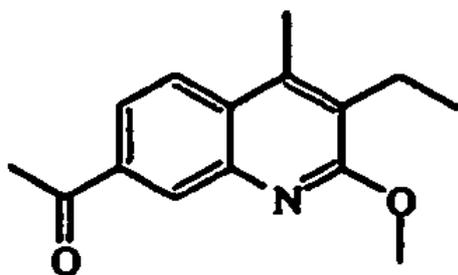
Metanolato de sodio en MeOH (0,035 mol) se añadió gota a gota a una disolución de producto intermedio 124 (0,0035 mol) en MeOH (20 ml). Se agitó la mezcla a 80°C durante 24 horas, entonces se enfrió hasta temperatura ambiente, se vertió en agua y se extrajo con DCM. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente hasta sequedad, produciendo 1 g (>100%) de producto intermedio 125.

35 E) Preparación de producto intermedio 126



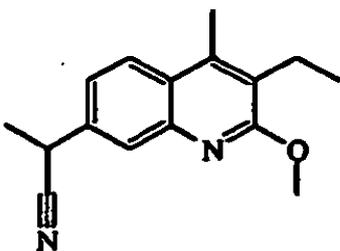
5 n-Butil-litio (0,0072 mol) se añadió gota a gota a -78°C a una disolución de producto intermedio 125 (0,0036 mol) en THF anhidro (15 ml) bajo flujo de N_2 . Se agitó la mezcla a -78°C durante 30 minutos. Se añadió acetaldehído (0,0043 mol). Se agitó la mezcla durante 1 hora y se vertió en agua. Se añadió EtOAc. Se extrajo la mezcla con EtOAc. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó el disolvente, produciendo 0,8 g de producto intermedio 126. Este producto se usó directamente en la siguiente etapa de reacción.

f) Preparación de producto intermedio 127



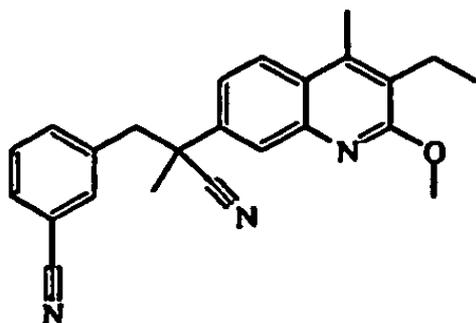
10 Una mezcla de producto intermedio 126 (0,0032 mol) y óxido de manganeso (0,8 g) en dioxano (8 ml) se agitó a 80°C durante 3 horas, entonces se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró sobre celita. Se evaporó el disolvente. El residuo (0,8 g) se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (15-40 μm) (eluyente: DCM/ciclohexano 70/30). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente, produciendo 0,7 g (82%) de producto intermedio 127.

g) Preparación de producto intermedio 128



20 Sal de potasio de 2-metil-2-propanol (0,0133 mol) se añadió en porciones a 10°C a una disolución de 1-[[isocianometil]sulfonil]-4-metil-benceno (0,0064 mol) en DMSO adicional seco (10 ml). Entonces, se añadió gota a gota MeOH (10 ml). Se agitó la mezcla a 10°C durante 15 minutos. Se añadió en porciones el producto intermedio 127 (0,0029 mol). Se agitó la mezcla a 15°C durante 2 horas, se vertió en hielo-agua y se extrajo dos veces con EtOAc. Se lavó la fase orgánica con NaCl acuoso saturado, se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo (1 g) se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (15-40 μm) (eluyente: DCM/ciclohexano 90/10). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente, produciendo 0,1 g (14%) de producto intermedio 128.

h) Preparación de producto intermedio 129



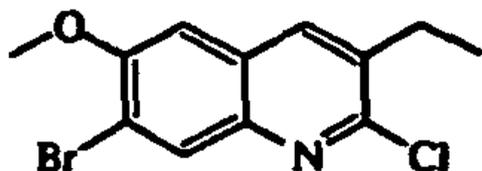
35 Sal de potasio de 2-metil-2-propanol (0,0008 mol) se añadió a 5°C a una mezcla de producto intermedio 128 (0,0004 mol) y 3-(bromometil)-benzonitrilo (0,0008 mol) en THF (5 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 4 horas, se vertió en hielo-agua y se extrajo con EtOAc. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO_4), se filtró y se

evaporó el disolvente hasta sequedad, produciendo 0,15 g de producto intermedio 129. Este producto se usó directamente en la siguiente etapa de reacción.

Ejemplo A56

5

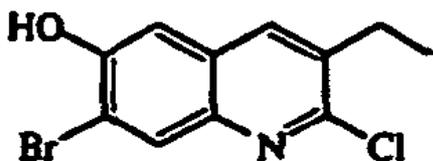
Preparación de producto intermedio 130



- 10 DMF (0,0144 mol) se añadió cuidadosamente a 10°C a cloruro de fosforilo(0,0336 mol) bajo flujo de N₂. La mezcla se llevó hasta temperatura ambiente. Se añadió lentamente N-(3-bromo-4-metoxifenil)-butanamida (0,0096 mol). Se agitó la mezcla a 115°C durante 2 horas, entonces se enfrió hasta temperatura ambiente, se vertió en hielo-agua y se extrajo con EtOAc. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo (1,78 g) se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (15-40 μm) (eluyente: ciclohexano/EtOAc 95/5). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente, produciendo 0,98 g (34%) de producto intermedio 130, punto de fusión de 80°C.

15

b) Preparación de producto intermedio 131

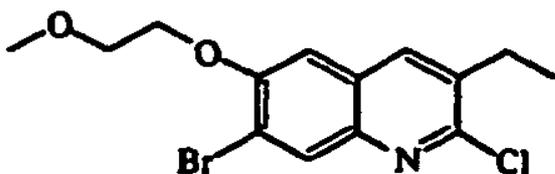


20

Tribromo-borano 1 M en DCM (0,0041 mol) se añadió gota a gota a -70°C a una disolución de producto intermedio 130 (0,0008 mol) en DCM (5 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche, se vertió en hielo, se basificó con K₂CO₃ y se extrajo con DCM. Se separó la fase orgánica, se secó(MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente, produciendo 0,24 g (100%) de producto intermedio 131.

25

c) Preparación de producto intermedio 132

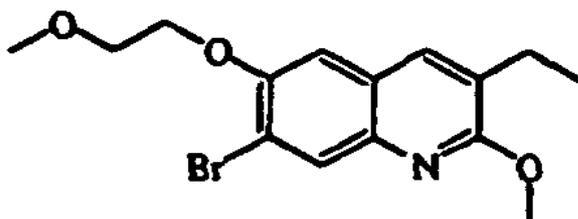


30

Se añadieron gota a gota carbonato de potasio (0,0006 mol) luego 1-bromo-2-metoxi-etano (0,0005 mol) a temperatura ambiente a una disolución de producto intermedio 131 (0,0005 mol) en acetonitrilo (5 ml). Se agitó la mezcla y se puso a reflujo durante la noche, se vertió en agua y se extrajo con DCM. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente, produciendo 0,07 g (48%) de producto intermedio 132, punto de fusión de 59°C.

35

d) Preparación de producto intermedio 133

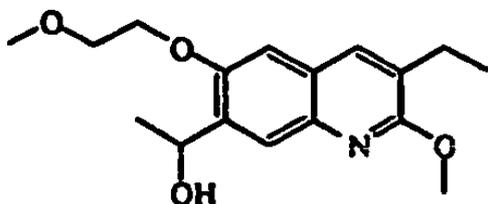


40

Una mezcla de producto intermedio 132 (0,0037 mol) y metilato de sodio (0,0037 mol) en MeOH (59 ml) se agitó a

80°C durante 6 horas, entonces se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se vertió en agua fría y se extrajo con DCM. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó el disolvente, produciendo 1,15 g (91%) de producto intermedio 133.

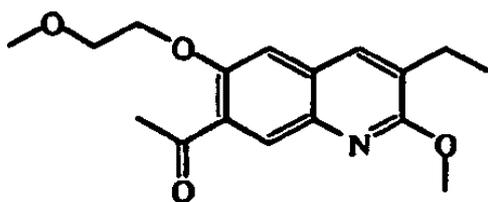
5 E) Preparación de producto intermedio 134



10 n-Butil-litio (0,0031 mol) se añadió a -70°C a una disolución de producto intermedio 133 (0,0026 mol) en THF (10 ml) bajo flujo de N_2 . Se agitó la mezcla a -70°C durante 30 minutos. Se añadió acetaldehído (0,0052 mol). Se agitó la mezcla a -70°C durante 2 horas, se vertió en agua fría y se extrajo con EtOAc. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó el disolvente hasta sequedad. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (15-40 μm) (eluyente: DCM/MeOH de 100/0 a 90/10). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente, produciendo 0,7 g (86%) de producto intermedio 134.

15

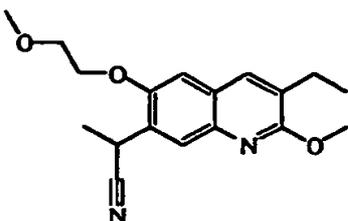
f) Preparación de producto intermedio 135



20 Una mezcla de producto intermedio 134 (0,0023 mol) y óxido de manganeso (0,016 mol) en dioxano (14 ml) se agitó a 80°C durante la noche, se eliminó por filtración sobre celita. Se evaporó el filtrado, produciendo 0,6 g (86%) de producto intermedio 135.

g) Preparación de producto intermedio 136

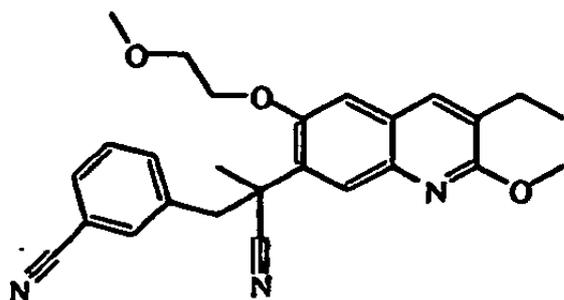
25



30 Se añadieron sal de potasio de 2-metil-2-propanol (0,0091 mol) luego MeOH (0,51 ml) a una disolución de 1-[[isocianometil] sulfonil]-4-metil-benceno (0,0045 mol) en DMSO (5,2 ml) a 15°C bajo flujo de N_2 . Se agitó la mezcla durante 30 minutos. Se añadió gota a gota el producto intermedio 135 (0,0067 mol). Se agitó la mezcla durante 5 horas, se vertió en agua fresca, se extrajo con EtOAc. Se lavó la fase orgánica con agua y se saturó con NaCl, se secó sobre MgSO_4 , se eliminó por filtración y se evaporó el disolvente hasta sequedad. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (30 g) (eluyente: ciclohexano/EtOAc 80/20). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente, produciendo 0,395 g (63%) de producto intermedio 136.

35

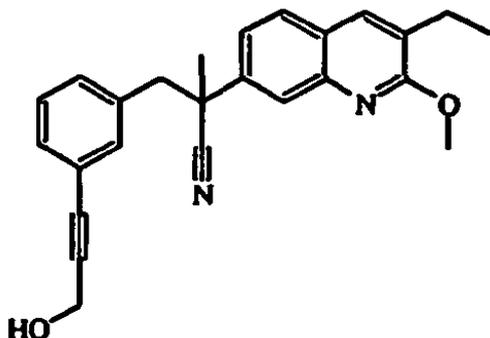
h) Preparación de producto intermedio 137



5 Sal de potasio de 2-metil-2-propanol (0,0013 mol) se añadió a una disolución de producto intermedio 136 (0,0007 mol) y 3-(bromometil)-benzonitrilo (0,0013 mol) en THF (10 ml) a 5°C bajo flujo de N₂. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche, se vertió en agua fresca, se extrajo con EtOAc. Se secó la fase orgánica sobre MgSO₄, se eliminó por filtración y se evaporó el disolvente hasta sequedad, produciendo 0,27 g (100%) de producto intermedio 137.

10 Ejemplo A57

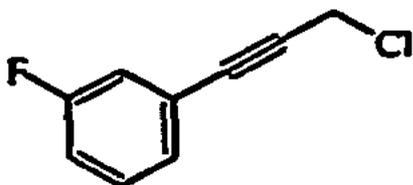
Preparación de producto intermedio 138



15 Una mezcla de producto intermedio 5 (0,0004 mol), 2-propin-1-ol (0,0021 mol) y trietilamina (0,01 mol) en dioxano seco (3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos bajo flujo de N₂. Se añadieron en porciones yoduro de cobre (I) (0,0001 mol) luego diclorobis (trifenilfosfina)-paladio (0,0001 mol) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla a 70°C durante 3 horas, entonces se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió en hielo-agua. Se añadió EtOAc. Se filtró la mezcla sobre celita. Se lavó la celita con EtOAc. Se extrajo el filtrado con EtOAc. Se lavó la fase orgánica con NaCl saturado, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (3,5 μm) (eluyente: DCM 100). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente, produciendo 0,105 g (63%) de producto intermedio 138.

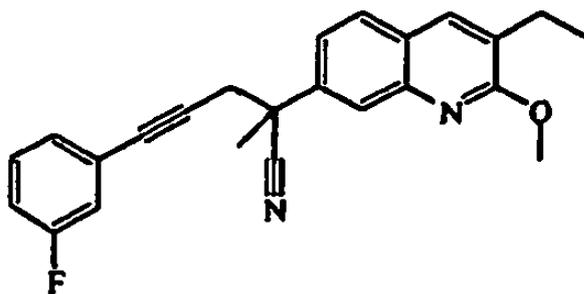
25 Ejemplo A58

a) Preparación de producto intermedio 139



30 Cloruro de tionilo (0,0075 mol) se añadió gota a gota a 5°C a una disolución de 3-(3-fluorofenil)-2-propin-1-ol (0,0037 mol) en DCM (5 ml). Se agitó la mezcla durante 15 horas. Se añadió cloruro de tionilo (1 eq.) a 5°C. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante un fin de semana, se vertió en agua, se basificó con K₂CO₃ y se extrajo con DCM. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente hasta sequedad, produciendo 0,539 g (83%) de producto intermedio 139.

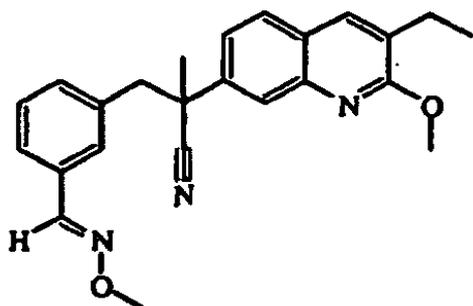
35 b) Preparación de producto intermedio 140



5 Sal de potasio de 2-metil-2-propanol (0,002 mol) se añadió en porciones a 5°C a una mezcla de producto intermedio 4 (0,001 mol) y producto intermedio 139 (0,002 mol) en THF (5 ml) bajo flujo de N₂. Se agitó la mezcla a 5°C durante 1 hora, entonces se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, se vertió en hielo-agua. Se añadió EtOAc. Se extrajo la mezcla con EtOAc. Se lavó la fase orgánica con NaCl saturado, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo (0,432 g) se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (15-40 μm) (eluyente: DCM/ciclohexano desde 80/20 hasta 90/10). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente, produciendo 0,13 g (34%) de producto intermedio 140.

10 Ejemplo A59

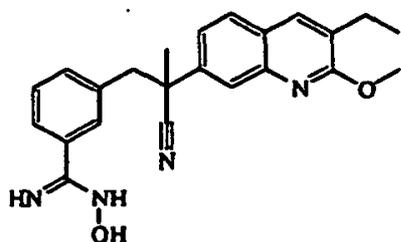
Preparación de producto intermedio 141



15 Una mezcla de producto intermedio 17 (0,0011 mol), clorhidrato de O-metil-hidroxilamina (1:1) (0,0022 mol), ácido acético, sodio sal (0,0022 mol) en EtOH (14 ml) se agitó a 70°C durante 1 hora. Se evaporó el disolvente. El residuo se llevó a EtOAc/MeOH, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó el disolvente, produciendo 0,415 g (95%) de producto intermedio 141.

20 Ejemplo A60

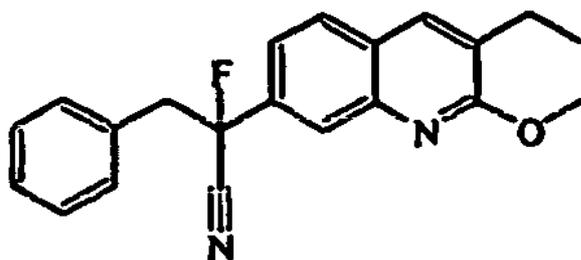
Preparación de producto intermedio 142



25 Una mezcla de producto intermedio 92 (0,0007 mol), hidroxilamina (0,0017 mol) y trietilamina (0,0021 mol) en EtOH (8 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se vertió en hielo-agua y se basificó con K₂CO₃. La fase orgánica se extrajo con DCM, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente, produciendo 0,278 g de producto intermedio 142. Este producto se usó directamente en la siguiente etapa de reacción.

30 Ejemplo A61

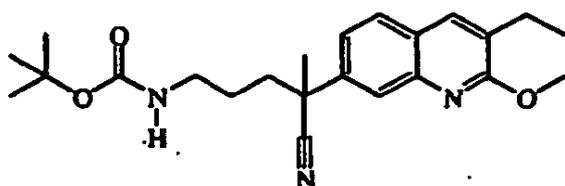
35 Preparación de producto intermedio 143



- Este experimento se realizó dos veces en las mismas cantidades y se reunieron los experimentos para purificación. Una disolución de producto intermedio 50 (0,0006 mol) en DMF seco (1 ml) se añadió gota a gota a 5°C a una disolución de hidruro de sodio (0,0007 mol) en DMF seco (2 ml) bajo flujo de N₂. Se agitó la mezcla a 5°C durante 30 minutos. Una disolución de Selectfluor (0,0007 mol) en DMF seco (2 ml) se añadió gota a gota a 5°C. Se agitó la mezcla a 5°C durante 2 horas y se vertió en hielo-agua. Se añadió EtOAc. Se extrajo la mezcla con EtOAc. Se lavó la fase orgánica con NaCl saturado, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (10 μm) (eluyente: ciclohexano/EtOAc de 98/2 a 96/4). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente, produciendo 0,075 g (18%). Este residuo se purificó mediante cromatografía con fluidos supercríticos (eluyente: CO₂/MeOH/ isopropanol 95/5/0,5). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente, produciendo 0,05 g (12%) de producto intermedio 143.

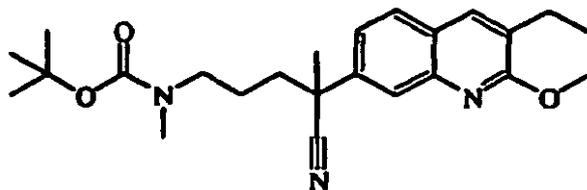
Ejemplo A62

- 15 a) Preparación de producto intermedio 144



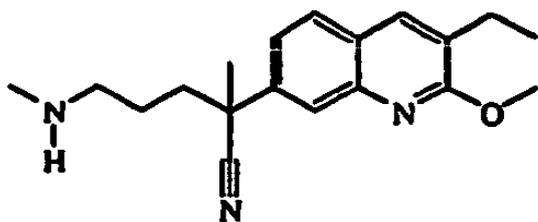
- 20 Se añadió éster 1,1-dimetileílico del ácido N-(3-bromopropil)-carbámico (0,0021 mol) a 10°C a una disolución de producto intermedio 4 (0,0014 mol) y sal de potasio de 2-metil-2-propanol (0,0024 mol) en THF (10 ml). La disolución se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, se vertió en agua fría y se extrajo con EtOAc. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente hasta sequedad, produciendo 0,51 g (51%) de producto intermedio 144.

- 25 b) Preparación de producto intermedio 145



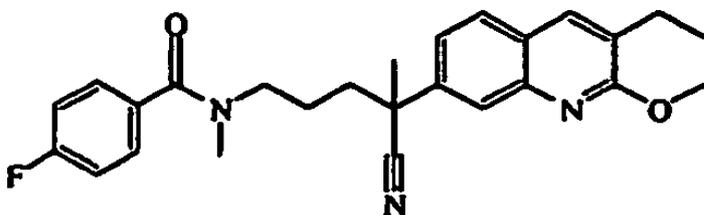
- 30 Hidruro de sodio (60% en oil, 0,0017 mol) se añadió a 10°C a una disolución de producto intermedio 144 (0,0014 mol) en DMF (10 ml) bajo flujo de N₂. La disolución se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió yodo-metano (0,0015 mol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 5 horas, se enfrió hasta temperatura ambiente, se vertió en agua fría y se extrajo con EtOAc. Se lavó la fase orgánica con agua, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente hasta sequedad, produciendo 0,52 g de producto intermedio 145. Este producto se usó directamente en la siguiente etapa de reacción.

- c) Preparación de producto intermedio 146



5 Sal de sodio del ácido 2,2,2-trifluoro-acético (1:1) (6 ml) se añadió gota a gota a temperatura ambiente a una disolución de producto intermedio 145 (0,0013 mol) en DCM (30 ml). La disolución se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas, se vertió en agua fría, se basificó con NH_4OH y se extrajo con DCM. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó el disolvente hasta sequedad, produciendo 0,365 g (94%) de producto intermedio 146.

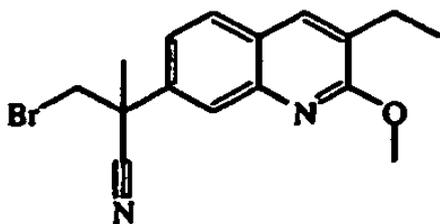
10 d) Preparación de producto intermedio 147



15 Cloruro de 4-fluoro-benzoilo (0,0005 mol) se añadió a 10°C a una disolución de producto intermedio 146 (0,0005 mol) y trietilamina (0,0006 mol) en DCM (5 ml) bajo flujo de N_2 . Se agitó la mezcla a 10°C durante 3 horas, se vertió en agua fría y se extrajo con DCM. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó el disolvente hasta sequedad. El residuo (0,254 g) se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (15-40 μm) (eluyente: DCM/MeOH 99/1). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente, produciendo 0,115 g (65%) de producto intermedio 147 (40894724-AAA).

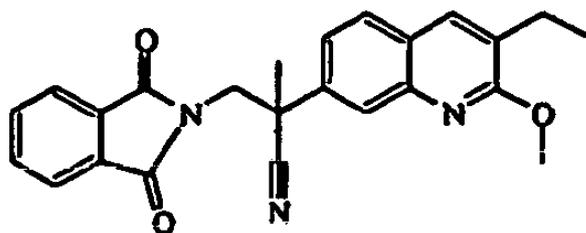
20 Ejemplo A63

Preparación de producto intermedio 148



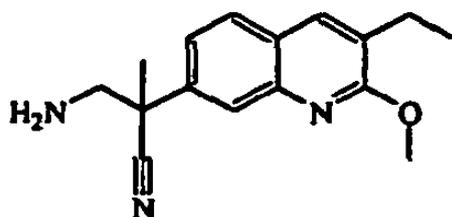
25 Se añadió gota a gota una disolución de producto intermedio 4 (0,01 mol) en 1,2-dimetoxi-etano (10 ml) a 10°C a una suspensión de dibromo-metano (0,01 mol) en 1,2-dimetoxietano (10 ml) bajo flujo de N_2 . Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió sal de potasio de 2-metil-2-propanol (0,011 mol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 4 horas, se vertió en hielo-agua y se extrajo con EtOAc. El residuo (3,22 g) se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (15-40 μm) (eluyente: ciclohexano/DCM de 30/70 a 50/50). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente, produciendo 2,1 g (63%) de producto intermedio 148.

35 b) Preparación de producto intermedio 149



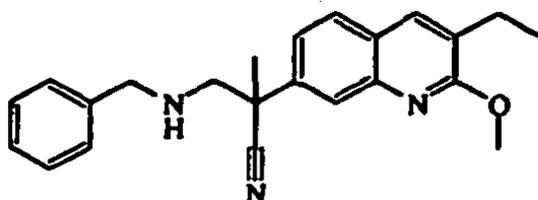
5 Una mezcla de producto intermedio 148 (0,0027 mol) y 1H-Isoindol-1,3(2H)-diona, potasio sal (1:1) (0,003 mol) en DMF anhidro (50 ml) se agitó a 140°C durante 24 horas, se vertió en hielo-agua y se extrajo con EtOAc. Se lavó la fase orgánica con NaCl saturado, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente, produciendo 1,15 g de producto intermedio 149. Este producto se usó directamente en la siguiente etapa de reacción.

c) Preparación de producto intermedio 150



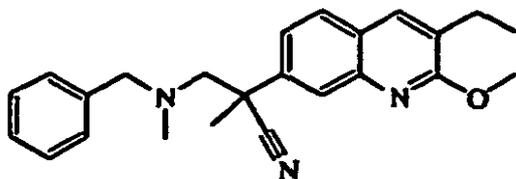
10 Una mezcla de producto intermedio 149 (0,0029 mol) e hidrato de hidrazina (0,029 mol) en EtOH (15 ml) se agitó a 80°C durante 4 horas, entonces se enfrió hasta temperatura ambiente y se evaporó hasta sequedad. El residuo se llevó a DCM. Se lavó la fase orgánica con agua, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente, produciendo 15 0,66 g de producto intermedio 150. Este producto se usó directamente en la siguiente etapa de reacción.

d) Preparación de producto intermedio 151



20 Una mezcla de producto intermedio 150 (0,0024 mol), benzaldehído (0,0049 mol) y MgSO₄ (1 g) en MeOH (30 ml) se agitó a 60°C durante 48 horas, entonces se enfrió hasta temperatura ambiente bajo flujo de N₂. Se añadió tetrahidrobórato de sodio (0,0049 mol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 24 horas, se vertió en hielo-agua y se extrajo con DCM. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. 25 El residuo (1,3 g) se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (15-40 μm) (eluyente: DCM 100). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente, produciendo 0,32 g (37%) de producto intermedio 151.

E) Preparación de producto intermedio 152

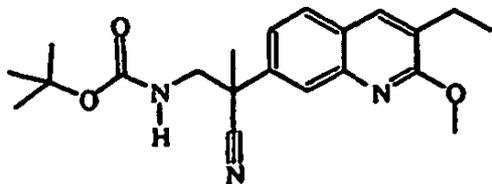


30 Se añadió hidruro de sodio al 60% (0,0028 mol) a 10°C a una disolución de producto intermedio 151 (0,0014 mol) en THF (15 ml) bajo flujo de N₂. Se agitó la mezcla a 10°C durante 1 hora. Se añadió yodo-metano (0,0024 mol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche, se vertió en agua fría y se extrajo con EtOAc. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente hasta sequedad. El residuo (0,66 g) se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (10 μm) (eluyente: ciclohexano/EtOAc 90/10). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente, produciendo 0,103 g (20%) de producto intermedio 152.

Ejemplo A64

a) Preparación de producto intermedio 153

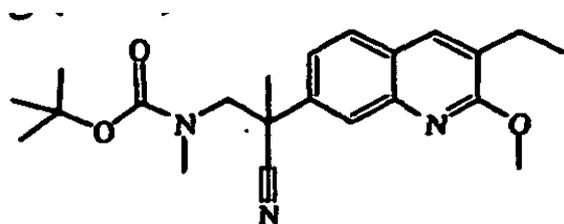
5



Se añadió C,C'-bis(1,1-dimetiletil) éster del ácido dicarbónico (0,0015 mol) a 10°C a una disolución de producto intermedio 150 (0,0014 mol) en THF (10 ml) bajo flujo de N₂. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche, se vertió en agua fría y se extrajo con DCM. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente hasta sequedad, produciendo 0,67 g (66%) de producto intermedio 153.

10

b) Preparación de producto intermedio 154



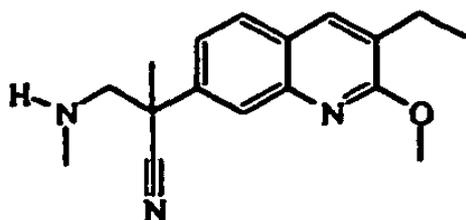
15

Se añadió hidruro de sodio (60% en aceite) (0,0004 mol) a 10°C a una disolución de producto intermedio 153 (0,0003 mol) en DMF (2 ml) bajo flujo de N₂. La disolución se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, entonces yoduro de metilo (0,0004 mol) se añadió y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 5 horas. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, se vertió en agua fría y se extrajo con EtOAc. Se lavó la fase orgánica con agua, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente hasta sequedad, produciendo producto intermedio 154. Este producto se usó directamente en la siguiente etapa de reacción.

20

c) Preparación de producto intermedio 155

25

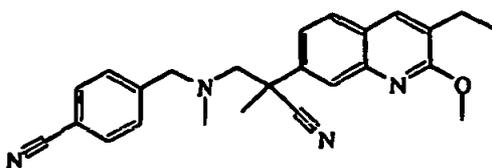


Sal de sodio de ácido 2,2,2-trifluoro-acético (1:1) (0,4 ml) se añadió a temperatura ambiente a una disolución de producto intermedio 154 (0,0003 mol) en DCM (2 ml) bajo flujo de N₂. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas y 30 minutos, se vertió en agua fría, se basificó con NH₄OH y se extrajo con DCM. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente hasta sequedad, produciendo 0,044 g de producto intermedio 155. Este producto se usó directamente en la siguiente etapa de reacción.

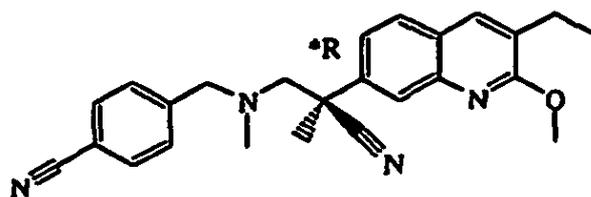
30

d) Preparación de los productos intermedios 156, 157 y 158

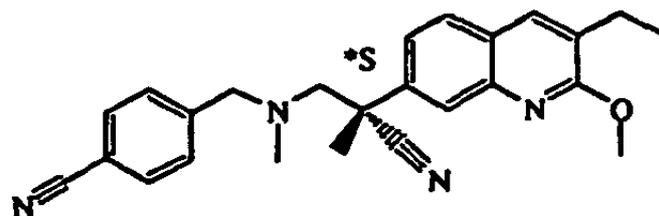
35



Producto intermedio 156



Producto intermedio 157



5

Producto intermedio 158

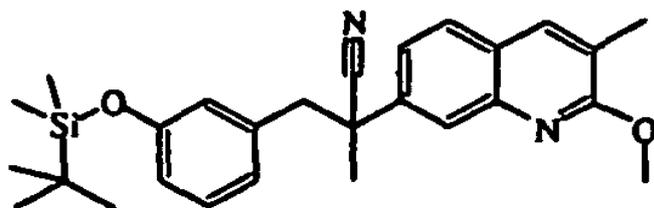
Una mezcla de producto intermedio 155 (0,002 mol), 4-(bromometil)-benzonitrilo (0,0024 mol) y K_2CO_3 (0,003 mol) en acetonitrilo (10 ml) se agitó a 80°C durante 2 horas, entonces se enfrió hasta temperatura ambiente, se vertió en agua fría y se extrajo con DCM. Se lavó la fase orgánica con agua, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó el disolvente hasta sequedad. El residuo (0,93 g) se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (15-40 μm) (eluyente: ciclohexano/ EtOAc 90/10). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente, produciendo 0,68 g (86%) de producto intermedio 156 (mezcla racémica). Los enantiómeros de producto intermedio 156 se separaron mediante cromatografía con fluidos supercríticos (eluyente: CO_2 /isopropanol/EtOH 80/0,3/20). Se recogieron dos fracciones y se evaporó el disolvente, produciendo 0,227 g (34%) de producto intermedio 157 (enantiómero A) y 0,238 g (35%) de producto intermedio 158 (enantiómero B).

15

Ejemplo A65

20

Preparación de producto intermedio 159



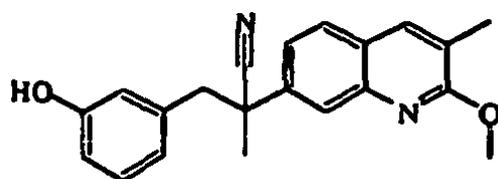
25

Hidruro de sodio al 60% (0,0269 mol) se añadió a una disolución de producto intermedio 67 (0,0168 mol) en DMF (65 ml) a 0°C bajo flujo de N_2 . Se agitó la mezcla a 0°C durante 15 minutos. 1-(bromometil)-3-[[[1,1-dimetiletil]dimetilsilil]oxi]-benceno (0,0208 mol) se añadió. Se agitó la mezcla a 0°C durante 30 minutos, se vertió en una disolución saturada de NH_4Cl , se extrajo con dietil éter, se lavó con agua y salmuera. Se secó la fase orgánica sobre $MgSO_4$, se eliminó por filtración y se evaporó el disolvente hasta sequedad. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: dietil éter 100 con respecto a dietil éter/isohexano 90/10). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente hasta sequedad, produciendo 5,11 g (68%) de producto intermedio 159 como un aceite incoloro.

30

b) Preparación de producto intermedio 160

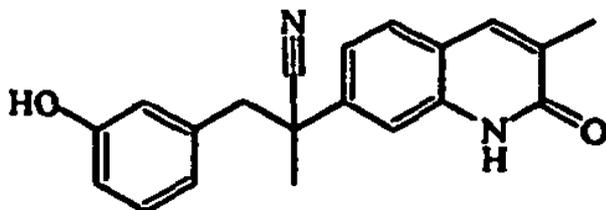
35



Fluoruro de N,N,N-tributil-1-butanaminio (0,012 mol) se añadió a una disolución de producto intermedio 159 (0,0109

mol) en THF (45 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 80 minutos, se vertió en salmuera, se extrajo con dietil éter, se lavó con salmuera. Se secó la fase orgánica sobre $MgSO_4$, se eliminó por filtración y se evaporó el disolvente hasta sequedad. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: dietil éter/isohehexano 20/80). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente hasta sequedad, produciendo 2,5 g (72%) de producto intermedio 160, como un sólido de color blanco.

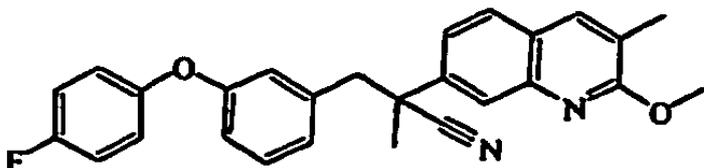
c) Preparación de producto intermedio 161



Una disolución de producto intermedio 160 (0,00025 mol) en HCl 3 N (0,5 ml) y THF (1 ml) se agitó a 100°C durante 30 minutos en un horno de microondas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se vertió en salmuera, se extrajo con dietil éter. Se secó la fase orgánica sobre $MgSO_4$, se eliminó por filtración y se evaporó el disolvente hasta sequedad. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: MeOH/DCM del 0 al 5%). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente hasta sequedad, produciendo 0,048 g (63%) de producto intermedio 161, como un sólido de color blanco.

Ejemplo A66

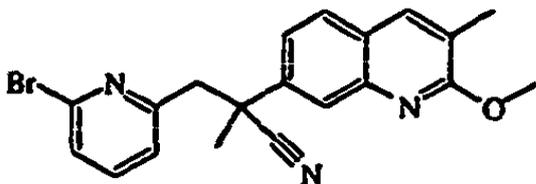
Preparación de producto intermedio 162



Se añadió cuidadosamente hidruro de sodio al 60% (0,0017 mol) a una disolución de producto intermedio 67 (0,0011 mol) en DMF (4 ml) a 0°C bajo flujo de N_2 . Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se añadió 1-(bromometil)-3-(4-fluorofenoxi)-benceno (0,0016 mol). Se agitó la mezcla durante la noche a temperatura ambiente entonces a 70°C durante 18 horas, se enfrió hasta temperatura ambiente, se vertió en una disolución saturada de NH_4Cl , se extrajo con EtOAc, se lavó con agua y salmuera. Se secó la fase orgánica sobre $MgSO_4$, se eliminó por filtración y se evaporó el disolvente hasta sequedad. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: éter de petróleo/EtOAc 95/5). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente hasta sequedad, produciendo 0,208 g (44%) de producto intermedio 162, como un aceite incoloro.

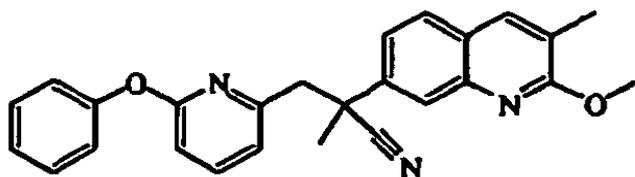
Ejemplo A67

a) Preparación de producto intermedio 163



Se añadió en porciones hidruro de sodio (60% en oil, 0,0048 mol) a 0°C a una disolución de producto intermedio 67 (0,0029 mol) en DMF (10 ml) bajo flujo de N_2 . Se agitó la mezcla a 0°C durante 15 minutos. Se añadió una disolución de 2-bromo-6-(clorometil)-piridina (0,0045 mol) en DMF (3 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 18 horas, se extinguió con NH_4Cl saturado y se extrajo con EtOAc. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: gasolina/EtOAc 80/20). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente, produciendo 0,96 g (83%) de producto intermedio 163 (oil).

b) Preparación de producto intermedio 164

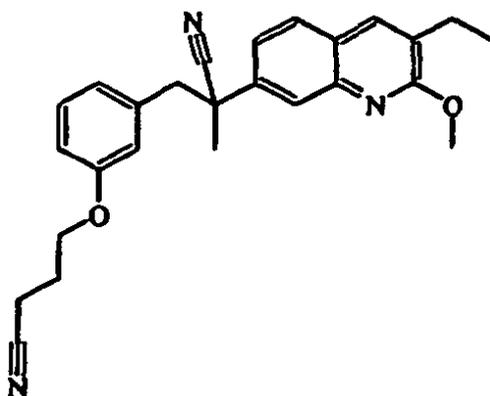


5 Una mezcla de producto intermedio 163 (0,0005 mol), fenol (0,0007 mol), polvo de cobre (0,003 g) y carbonato de cesio (0,0015 mol) en DMF seco (1,1 ml) se agitó a 100°C en un horno de microondas durante 10 minutos (100W), entonces se enfrió hasta temperatura ambiente, se extinguió con NaOH 1 M y se extrajo con DCM. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente a presión reducida. Este experimento se realizó de nuevo a 150°C (200 W) durante 20 minutos, se extinguió con NaOH 1 M y se extrajo con DCM. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente a presión reducida, produciendo 10 0,0416 g (13%) de producto intermedio 164.

Ejemplo A68

Preparación de producto intermedio 165

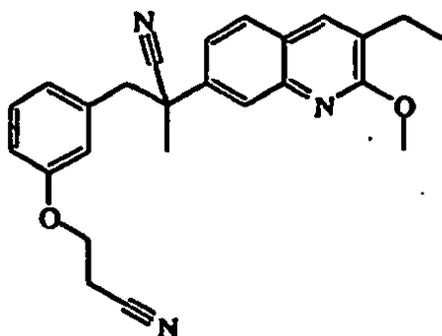
15



20 Una disolución de producto intermedio 33 (0,0003 mol), 4-bromo-butanonitrilo (0,0006 mol) y carbonato de cesio (0,0006 mol) en DMF (2 ml) se agitó a 80°C durante 15 horas, se vertió en agua, se basificó con K₂CO₃, se extrajo con EtOAc. Se secó la fase orgánica sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó el disolvente hasta sequedad, produciendo 0,121 g (100%) de producto intermedio 165.

Ejemplo A69

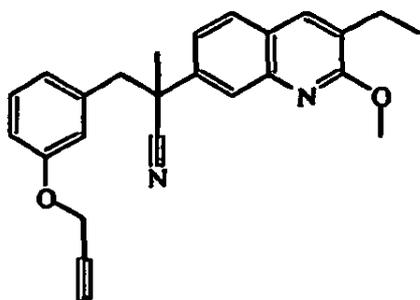
25 Preparación de producto intermedio 166



30 Se agitó una disolución de producto intermedio 33 (0,0005 mol), 2-propenonitrilo (0,0301 mol) y trietilamina (0,0003 mol) y se puso a reflujo durante 40 horas, se enfrió hasta temperatura ambiente. Se añadió trietilamina (0,0005 mol). Se agitó la mezcla y se puso a reflujo durante 2 días, se enfrió hasta temperatura ambiente, se vertió en agua, se extrajo con EtOAc. Se secó la fase orgánica sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó el disolvente hasta sequedad, produciendo 0,08 g (43%) de producto intermedio 166.

35 Ejemplo A70

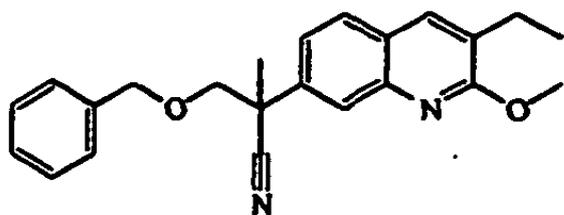
Preparación de producto intermedio 167



- 5 Se añadió diazendicarboxilato de bis(1-metiletilo) (0,0011 mol) a temperatura ambiente a una disolución de producto intermedio 33 (0,0006 mol), 2-propin-1-ol (0,0008 mol) y trifenilfosfina (0,0015 mol) en THF seco (5 ml) bajo flujo de N₂. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche y se vertió en hielo-agua. Se añadió EtOAc. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo mediante
- 10 cromatografía en columna sobre gel de sílice (15-40 μm) (eluyente: ciclohexano/EtOAc 80/20). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente, produciendo 0,11 g (50%) de producto intermedio 167.

Ejemplo A71

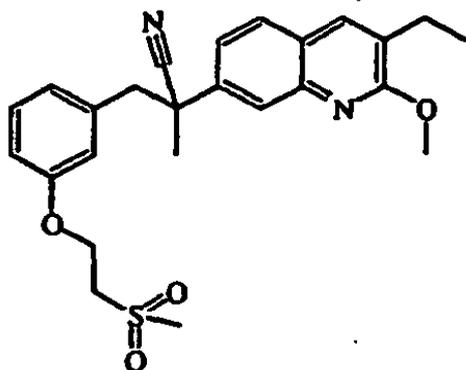
15 Preparación de producto intermedio 168



- 20 Se añadió hidruro de sodio (0,0005 mol) a 10°C a una disolución de bencenometanol (0,0003 mol) en DMF (2 ml) bajo flujo de N₂. Se agitó la mezcla a 10°C durante 30 minutos. Una disolución de producto intermedio 148 (0,0003 mol) en DMF (1 ml) se añadió. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 3 horas, entonces se agitó a 140°C durante la noche, se enfrió hasta temperatura ambiente, se vertió en agua fría y se extrajo con EtOAc. Se lavó la fase orgánica con agua, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente hasta sequedad. El residuo (0,16 g)
- 25 se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (10 μm) (eluyente: ciclohexano/EtOAc 90/10). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente. El residuo (0,019 g, 16%, punto de fusión de 80°C) se purificó mediante cromatografía con fluidos supercríticos sobre gel de sílice (eluyente: CO₂/MeOH/isopropanol 95/5/0,5). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente, produciendo 0,005 g (4%) de producto intermedio 168.

30 Ejemplo A72

Preparación de producto intermedio 169

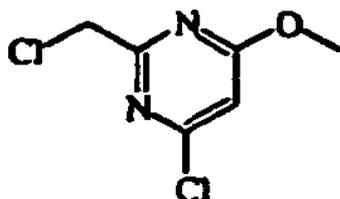


35

Una disolución de producto intermedio 33 (0,0007 mol), (metilsulfonil)-eteno (0,057 mol) y trietilamina (0,0011 mol) se agitó a 80°C durante 20 horas, se vertió en agua, se extrajo con EtOAc. Se secó la fase orgánica sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó el disolvente hasta sequedad. El residuo (3 g) se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (30 g) (15-40 μm) (eluyente ciclohexano/EtOAc de 95/5 a 60/40). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente, produciendo 1,05 g (53%) de producto intermedio 169.

Ejemplo A73

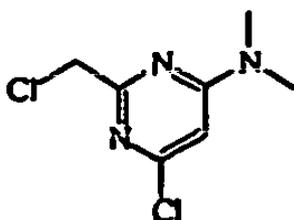
Preparación de producto intermedio 170



Se añadió gota a gota metanolato de sodio en MeOH (0,003 mol) a una mezcla de 4,6-dicloro-2-(clorometil)-pirimidina (0,0025 mol) en MeOH (10 ml) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche, se vertió en hielo-agua. Se añadió EtOAc. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO₄) y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (30 g) (15-40 μm) (eluyente: Ciclohexano/ DCM 50/50). Se recogió la fracción pura y se evaporó el disolvente, produciendo 0,27 g (55%) de producto intermedio 170.

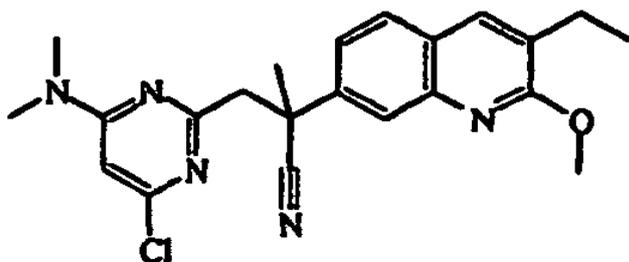
Ejemplo A74

a) Preparación de producto intermedio 171



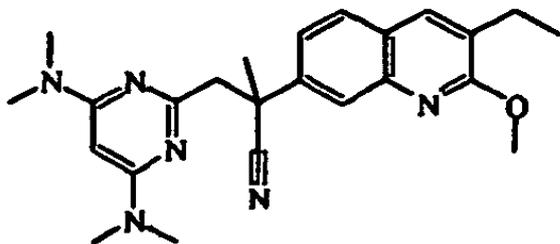
Una mezcla de 4,6-dicloro-2-(clorometil)-pirimidina (0,0025 mol), N-cloro-N-metil-metanamina (0,0053 mol) y N-(1-metiletil)-2-propanamina (0,0076 mol) en THF (15 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y se vertió en hielo-agua. Se añadió EtOAc. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (15-40 μm) (eluyente: ciclohexano/ DCM 30/70). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente, produciendo 0,33 g (63%) de producto intermedio 171, punto de fusión de 72°C.

b) Preparación de producto intermedio 172



Se añadió en porciones sal de potasio de 2-metil-2-propanol (0,0008 mol) a 5°C a una disolución de producto intermedio 4 (0,0004 mol) y producto intermedio 171 (0,0005 mol) en THF seco (2 ml) bajo flujo de N₂. Se agitó la mezcla a 5°C durante 1 hora y se vertió en hielo-agua. Se añadió EtOAc. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. Se cristalizó el residuo en dietil éter. Se retiró por filtración el precipitado y se secó a 60°C a vacío, produciendo 0,045 g (26%) de producto intermedio 172.

c) Preparación de producto intermedio 173

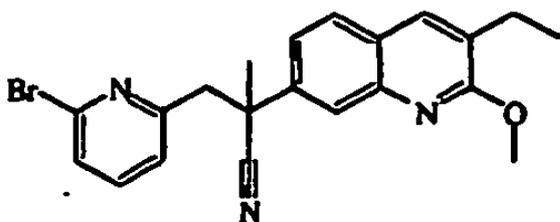


- 5 Se agitó una disolución de producto intermedio 172 (0,0007 mol), clorhidrato de N-metilmetanamina (1:1) (0,0022 mol) y carbonato de potasio (0,0022 mol) en DMF (5 ml) a 100°C durante 48 horas, se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió en hielo-agua. Se añadió EtOAc. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO₄) y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (30 g) (15-40 μm) (eluyente: Ciclohexano/EtOAc 70/30). Se recogió la fracción puro y se evaporó el disolvente, produciendo 0,150 g (49%) de producto intermedio 173.

Ejemplo A75

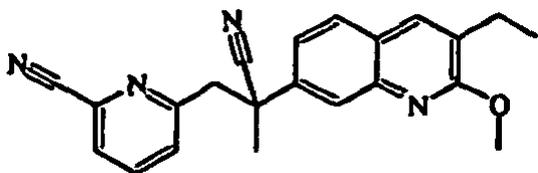
a) Preparación de producto intermedio 174

15



- 20 Se añadió clorhidrato de 2-bromo-6-(clorometil)-piridina (0,0009 mol) a 5°C a una disolución de producto intermedio 4 (0,0008 mol) en THF (6 ml). Entonces, se añadió sal de potasio de 2-metil-2-propanol (0,0009 mol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche, se vertió en hielo y se extrajo con DCM. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (15-40 μm) (eluyente: DCM 100). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente, produciendo: 0,308 g (90%) de producto intermedio 174.

25 b) Preparación de producto intermedio 175

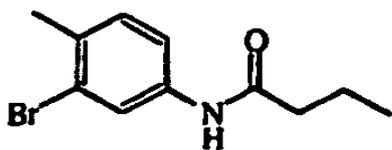


- 30 Se agitó una mezcla de producto intermedio 174 (0,0006 mol), cianuro de zinc (0,0012 mol) y tetrakis(trifenilfosfina)-paladio (0,072 g) en anhidro DMF (5 ml) a 90°C durante 6 horas bajo flujo de N₂, entonces se agitó durante 15 horas más, se enfrió hasta temperatura ambiente, se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente hasta sequedad. El residuo (0,274 g) se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (15-40 μm) (eluyente: ciclohexano/EtOAc de 90/10 a 80/20). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente, produciendo 0,129 g (58%) de producto intermedio 175.

35

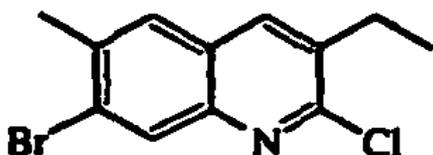
Ejemplo A76

a) Preparación de producto intermedio 176



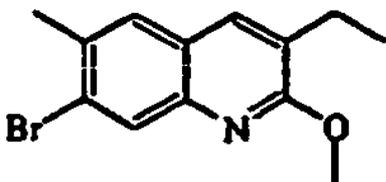
5 Se añadió una disolución de cloruro de propanoilo (0,0524 mol) en DCM (5 ml) a 5°C a una disolución de 3-bromo-4-metilbencenamina (0,0524 mol) y trietilamina (0,0629 mol) en DCM (113 ml) bajo flujo de N₂. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 24 horas, se vertió en hielo y se extrajo con DCM. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. Se cristalizó el residuo en DIPE. Se retiró por filtración el precipitado y se secó, produciendo 12,73 g (95%) de producto intermedio 176.

10 b) Preparación de producto intermedio 177



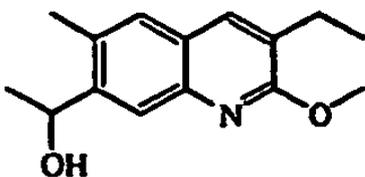
15 Se añadió DMF (0,074 mol) a 10°C a cloruro de fosforilo (0,174 mol) bajo flujo de N₂. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente. El producto intermedio 176 (0,0497 mol) se añadió en porciones. Se agitó la mezcla a 110°C durante 1 hora, entonces se enfrió hasta temperatura ambiente, se vertió en hielo y se extrajo con DCM. Se lavó la fase orgánica con K₂CO₃, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (15-40 μm) (eluyente: DCM/ciclohexano 30/70). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente, produciendo 6,6 g de producto intermedio 177.

20 c) Preparación de producto intermedio 178



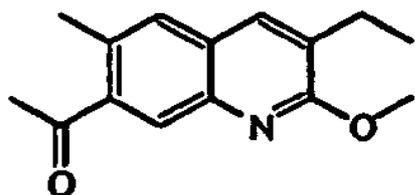
25 Se agitó una mezcla de producto intermedio 177 (0,0223 mol) y metanolato de sodio 30% w/w en MeOH (0,223 mol) en MeOH (354 ml) a 80°C durante 6 horas y durante la noche a temperatura ambiente, se vertió en agua fría y se extrajo con DCM. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente hasta sequedad, produciendo 6,24 g (100%) de producto intermedio 178.

30 d) Preparación de producto intermedio 179



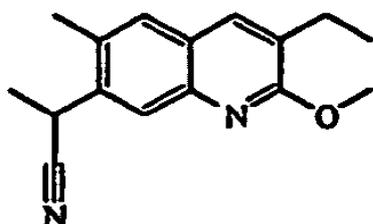
35 Se añadió n-butil-litio (0,0267 mol) a -70°C a una disolución de producto intermedio 178 (0,0223 mol) en THF (62 ml) bajo flujo de N₂. Se agitó la mezcla a -70°C durante 30 minutos. Se añadió acetaldehído (0,0445 mol). Se agitó la mezcla a -70°C durante 2 horas, se vertió en agua fría y se extrajo con EtOAc. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente hasta sequedad. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (15-40 μm) (eluyente: DCM/MeOH/NH₄OH 98/2/0,1). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente, produciendo 4 g (73%) de producto intermedio 179.

40 E) Preparación de producto intermedio 180



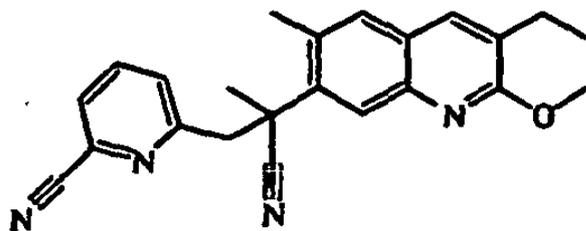
5 Se agitó una mezcla de producto intermedio 179 (0,016 mol) y óxido de manganeso (0,095 mol) en dioxano (83 ml) a 80°C durante la noche y se filtró sobre celita. Se evaporó el filtrado, produciendo 3,59 g (93%) de producto intermedio 180.

f) Preparación de producto intermedio 181



10 Se añadieron sal de potasio de 2-metil-2-propanol (0,0316 mol) luego MeOH (1,77 ml) a una disolución de 1-[[isocianometil] sulfonil]-4-metil-benceno (0,0158 mol) en DMSO (18 ml) a 15°C bajo flujo de N₂. Se agitó la mezcla durante 30 minutos. El producto intermedio 180 (0,0067 mol) se añadió gota a gota. Se agitó la mezcla durante 1 hora y 30 minutos, se vertió en agua fría, se extrajo con EtOAc. Se lavó la fase orgánica con agua y salmuera, se secó sobre MgSO₄, se eliminó por filtración y se evaporó el disolvente hasta sequedad. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (300 g) (15-40 μm) (eluyente: ciclohexano/EtOAc 90/10). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente, produciendo 1,4 g (80%) de producto intermedio 181.

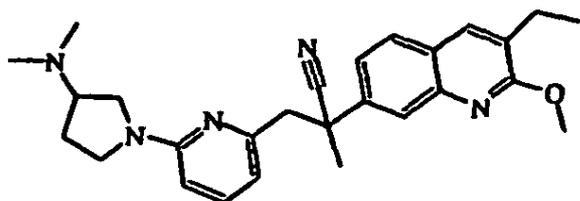
20 g) Preparación de producto intermedio 182



25 Se añadió sal de potasio de 2-metil-2-propanol (0,016 mol) a 5°C a una disolución de producto intermedio 181 (0,0008 mol) y 6-(bromometil)-2-piridincarbonitrilo (0,001 mol) en THF (5 ml) bajo flujo de N₂. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche, se vertió en hielo y se extrajo con EtOAc. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente, produciendo 0,29 g (100%) de producto intermedio 182.

Ejemplo A77

30 Preparación de producto intermedio 183



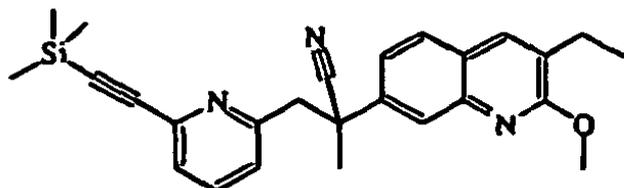
35 Dia A y dia B

Se agitó una mezcla de producto intermedio 174 (0,0005 mol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0,00001 mol), 1,1'-bis (difenilfosfino)-ferroceno (0,00002 mol), sal de sodio de 2-metil-2-propanol (0,0013 mol) y N,N-dimetil-3-

pirrolidinamina (0,0005 mol) en tolueno seco (8 ml) a 80°C durante 15 horas bajo flujo de N₂, se enfrió hasta temperatura ambiente, se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. Se secó la fase orgánica sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó el disolvente hasta sequedad. El residuo (0,295 g) se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (30 g) (15-40 μm) (eluyente: DCM/MeOH/NH₄OH del 100% a 90/10/0), produciendo 0,194 g (89%) de producto intermedio 183.

Ejemplo A78

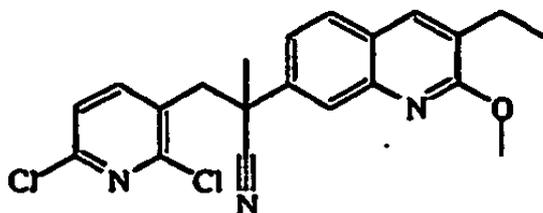
Preparación de producto intermedio 184



Se añadieron producto intermedio 174 (0,0008 mol) y etiniltrimetil-silano (0,0041 mol) a una disolución de N,N-dietilamina (0,02 mol) en dioxano seco (15 ml) bajo flujo de N₂. Se agitó la mezcla durante 10 minutos. Se añadieron en porciones yoduro de cobre (0,0002 mol) y paladio, diclorobis (trifenilfosfina)-(0,0002 mol). Se agitó la mezcla durante 10 minutos, entonces se agitó a 70°C durante 6 horas, se enfrió hasta temperatura ambiente, se vertió en hielo-agua y se extrajo con EtOAc. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente hasta sequedad. El residuo (0,7 g) se purificó dos veces mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (15-40 μm) (eluyente: ciclohexano/EtOAc 80/20, entonces de 90/10 a 80/20). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente, produciendo 0,171 g (48%) de producto intermedio 184.

Ejemplo A79

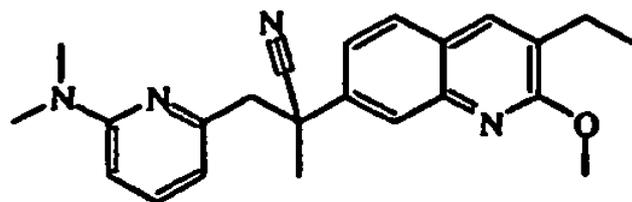
Preparación de producto intermedio 185



Se añadió en porciones sal de potasio de 2-metil-2-propanol (0,0025 mol) a una disolución de producto intermedio 4 (0,0012 mol), 2,6-dicloro-3-(clorometil)-piridina (0,0016 mol) en THF seco (10 ml) a 5°C durante 1 hora bajo flujo de N₂. La mezcla se vertió en hielo-agua. Se añadió EtOAc. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (30 g) (eluyente: Ciclohexano/ EtOAc 90/10). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente, produciendo 0,35 g (70%) de producto intermedio 185.

Ejemplo A80

Preparación de producto intermedio 186



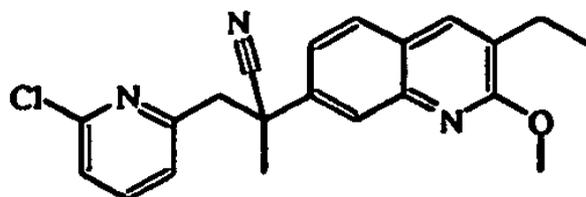
Una mezcla de producto intermedio 174 (0,0004 mol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0,01 g), 1,1'-bis(difenilfosfina)-ferroceno (0,009 g), sal de sodio de 2-metil-2-propanol (1:1) (0,0022 mol) y clorhidrato de dimetilamina (0,0018 mol) en tolueno (6 ml) se agitó en un recipiente cerrado herméticamente a 80°C durante 7 horas bajo flujo de N₂, entonces se enfrió hasta temperatura ambiente, se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente hasta sequedad. Se purificó el residuo

mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (10 μm) (eluyente: ciclohexano/EtOAc 90/10). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente, produciendo 0,055 g (40%) de producto intermedio 186.

Ejemplo A81

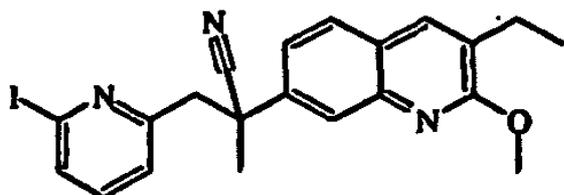
5

a) Preparación de producto intermedio 187



- 10 Se añadió sal de potasio de 2-metil-2-propanol (0,0038 mol) a 5°C a una disolución de producto intermedio 4 (0,0031 mol) y 2-cloro-6-(clorometil)-piridina (0,0038 mol) en THF (20 ml) bajo flujo de N_2 . Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas, se vertió en agua/ K_2CO_3 y se extrajo con EtOAc. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó el disolvente hasta sequedad. El residuo (1,8 g) se purificó mediante cromatografía
- 15 fracciones puras y se evaporó el disolvente, produciendo 1,04 g (90%) de producto intermedio 187, punto de fusión de 112°C.

b) Preparación de producto intermedio 188



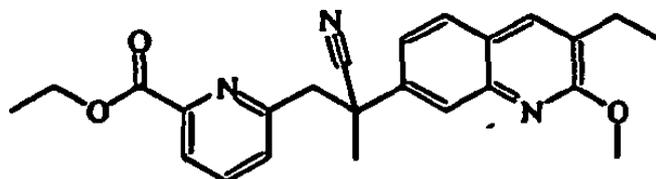
20

- Una mezcla de producto intermedio 187 (0,0012 mol), yoduro de cobre (0,0001 mol), N_1, N_2 -dimetil-1,2-ciclohexanodiamina (0,0001 mol) y yoduro de sodio (0,0024 mol) en un recipiente cerrado herméticamente a 110°C durante 4 días bajo flujo de N_2 , se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó el disolvente hasta sequedad. El residuo (0,552 g) se purificó mediante cromatografía
- 25 en columna sobre gel de sílice (15-40 μm) (eluyente: ciclohexano/EtOAc 80/20). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente, produciendo 0,21 g (65%) de producto intermedio 188.

Ejemplo A82

30

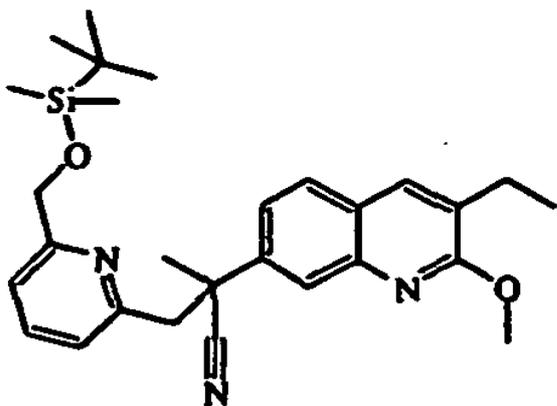
Preparación de producto intermedio 189



- 35 Una mezcla de producto intermedio 174 (0,0004 mol) y diclorobis(trifenilfosfina)-paladio (0,009 g) en 1,2-dicloroetano (0,5 ml), trietilamina (2 ml) y EtOH (2 ml) se agitó en un recipiente cerrado herméticamente a 70°C durante 15 horas bajo 1 atmósfera de CO , entonces se enfrió hasta temperatura ambiente, se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO_4) se filtró y se evaporó el disolvente hasta sequedad. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (15-40 μm) (eluyente: ciclohexano/EtOAc de 90/10
- 40 a 60/40). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente, produciendo 0,138 g (73%) de producto intermedio 189.

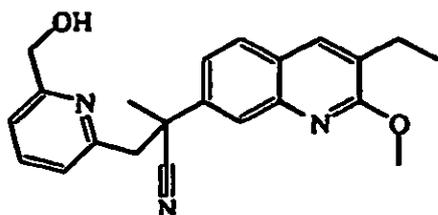
Ejemplo A83

45 a) Preparación de producto intermedio 190



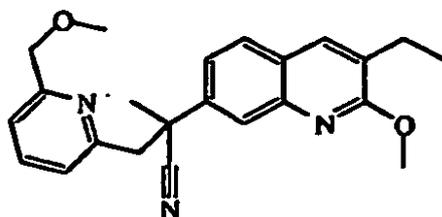
Se añadió sal de potasio de 2-metil-2-propanol (0,0017 mol) a 5°C a una disolución de producto intermedio 4 (0,0014 mol) y 2-(bromometil)-6-[[[(1,1-dimetiletil)dimetilsilil]oxi]metil]-piridina (0,0016 mol) en THF (10 ml) bajo flujo de N₂. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas, se vertió en agua/ K₂CO₃ y se extrajo con EtOAc. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente hasta sequedad. El residuo (0,808 g) se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (15-40 μm) (eluyente: ciclohexano/EtOAc de 90/10 a 80/20). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente, produciendo 0,671 g (95%) de producto intermedio 190.

b) Preparación de producto intermedio 191



Se añadió gota a gota fluoruro de N,N,N-tributil-1-butanaminio (1:1) (0,0005 mol) a temperatura ambiente a una disolución de producto intermedio 190 (0,0002 mol) en THF (3 ml). Se agitó la mezcla durante 4 horas, se vertió en agua y K₂CO₃ y se extrajo con EtOAc. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (15-40 μm). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente, produciendo 0,078 g (80%) de producto intermedio 191.

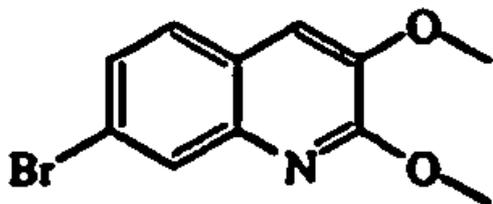
c) Preparación de producto intermedio 192



Se añadió hidruro de sodio (0,0008 mol) a 0°C a una disolución de producto intermedio 191 (0,0007 mol) en THF (15 ml) bajo flujo de N₂. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora, entonces yoduro de metilo (0,0008 mol) se añadió y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 días, se vertió en agua y se extrajo con DCM. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo (0,368 g) se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (15-40 μm) (eluyente: DCM/MeOH de 100/0 a 97/3). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente, produciendo 0,124 g (41%) de producto intermedio 192.

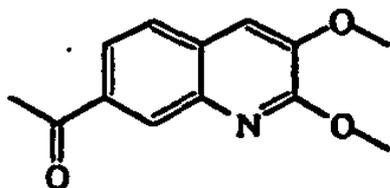
Ejemplo A84

a) Preparación de producto intermedio 193



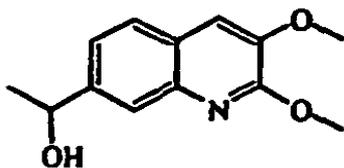
Se añadió DMF (0,062 mol) a 10°C a cloruro de fosforilo (0,145 mol) bajo flujo de N₂. La mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y se añadió en porciones a N-(3-bromofenil)-2-metoxi-acetamida (0,0414 mol). Se agitó la mezcla a 110°C durante 5 horas, entonces se enfrió hasta temperatura ambiente, se vertió en hielo-agua, se basificó con K₂CO₃ al 10% y se extrajo con DCM. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente hasta sequedad. El residuo (14 g) se disolvió en MeOH (200 ml) y metanolato de sodio 5,34 mmol/l (0,414 mol). Se agitó la mezcla y se puso a reflujo durante la noche, entonces se enfrió hasta temperatura ambiente y se evaporó el disolvente a vacío. El residuo se disolvió en DCM. Se lavó la fase orgánica con agua, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente hasta sequedad. El residuo (11,9 g) se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (15-40 μm) (eluyente: DCM/ciclohexano 70/30). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente hasta sequedad, produciendo 2,9 g (26%) de producto intermedio 193.

b) Preparación de producto intermedio 194



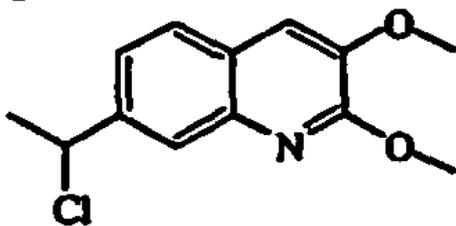
Se añadió gota a gota n-butil-litio (0,012 mol) a -78°C a una suspensión de producto intermedio 193 (0,01 mol) en THF (30 ml). Se agitó la mezcla a -78°C durante 1 hora. Se añadió gota a gota una disolución de N-metoxi-N-metil-acetamida (0,013 mol) en THF (10 ml). Se agitó la mezcla a -78°C durante 2 horas, se vertió en hielo-agua y se extrajo con EtOAc. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente hasta sequedad. La mezcla se extinguió con agua y se extrajo con EtOAc. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente hasta sequedad. El residuo (3,1 g) se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (15-40 μm) (eluyente: DCM 100). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente hasta sequedad, produciendo 1,14 g (45%) de producto intermedio 194, punto de fusión de 165°C.

c) Preparación de producto intermedio 195



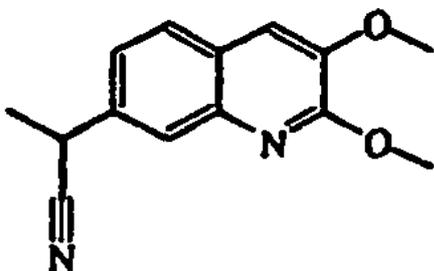
Se añadió en porciones tetrahidrobórato de sodio (0,0033 mol) a 5°C a una disolución de producto intermedio 194 (0,003 mol) en MeOH (10 ml). La mezcla se llevó hasta temperatura ambiente, se agitó durante 1 hora, se extinguió con agua y se extrajo con DCM. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente hasta sequedad. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (15-40 μm) (eluyente: DCM/MeOH 97/3). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente hasta sequedad, produciendo 0,41 g (58%) de producto intermedio 195.

d) Preparación de producto intermedio 196



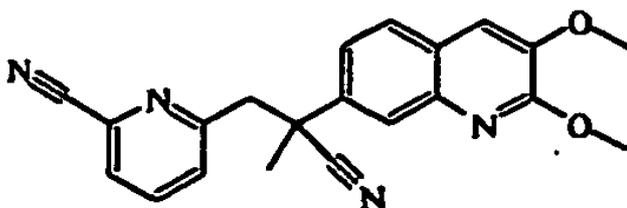
5 Se añadió gota a gota cloruro de tionilo (0,0026 mol) a 5°C a una disolución de producto intermedio 195 (0,0017 mol) en DCM (5 ml). La mezcla se llevó hasta temperatura ambiente, se agitó durante 1 hora, se vertió en K₂CO₃ al 10% y se extrajo con DCM. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente hasta sequedad, produciendo 0,45 g (>100%) de producto intermedio 196.

E) Preparación de producto intermedio 197



10 Se añadió cianuro de sodio (0,0034 mol) a temperatura ambiente a una disolución de producto intermedio 196 (0,0017 mol) en dimetilsulfóxido (5 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 18 horas, se vertió en NH₄Cl y se extrajo con EtOAc. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente hasta sequedad. El residuo (0,47 g) se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (5 μm) (eluyente: DCM/MeOH de 100/0 a 99/1). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente, produciendo 0,083 g (20%) de producto intermedio 197.

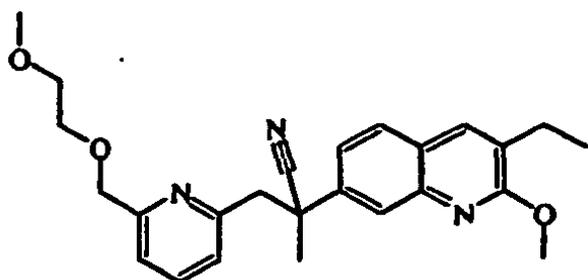
20 f) Preparación de producto intermedio 198



25 Se añadió sal de potasio de 2-metil-2-propanol (0,0005 mol) a 5°C a una disolución de producto intermedio 197 (0,0003 mol) y 6-(bromometil)-2-piridincarbonitrilo (0,0004 mol) en THF (4 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 78 horas. Se añadieron hielo y agua. Se extrajo la mezcla con DCM. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente hasta sequedad, produciendo 0,158 g (>100%) de producto intermedio 198.

Ejemplo A85

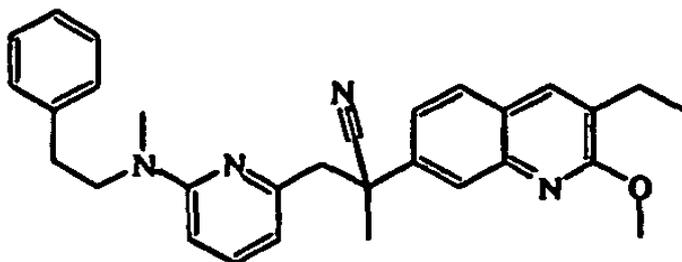
30 Preparación de producto intermedio 199



- Sodio al 60% en aceite (0,0005 mol) se añadió a 5°C a una disolución de producto intermedio 191 (0,0004 mol) en THF (3 ml) bajo flujo de N₂. Se agitó la mezcla durante 30 minutos. Se añadió 1-bromo-2-metoxi-etano (0,0005 mol).
 5 Se agitó la mezcla y se puso a reflujo durante 3 horas, entonces se agitó durante 15 horas, entonces se enfrió hasta temperatura ambiente, se vertió en agua/ K₂CO₃ y se extrajo la mezcla con EtOAc. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente hasta sequedad. El residuo (0,183 g) se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (15-40 μm) (eluyente: DCM/MeOH/NH₄OH de 98/2/0,1 a 90/10/0,1), entonces se purificó mediante cromatografía con fluidos supercríticos(6 μm) (eluyente: CO₂/MeOH/isopropanol 95/5/0,5). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente, produciendo 0,037 g (20%) de producto intermedio 199.
 10

Ejemplo A86

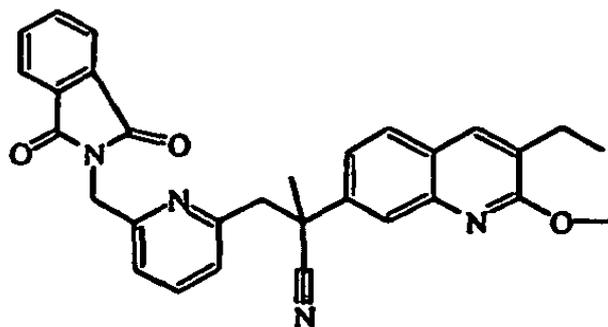
- 15 Preparación de producto intermedio 200



- Una mezcla de producto intermedio 174 (0,0005 mol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0,0136 g), 1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno (0,0013 mol), 2-metil-2-propanol sodio sal (0,0012 mol) y clorhidrato de N-metil-bencenoetanamina (0,0005 mol) en tolueno seco (8 ml) se agitó en un tubo cerrado herméticamente a 80°C durante 15 horas bajo flujo de N₂, entonces se enfrió hasta temperatura ambiente, se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente hasta sequedad. El residuo (0,254 g) se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (15-40 μm) (eluyente: ciclohexano/EtOAc de 90/10 a 60/40). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente, produciendo 0,158 g (69%) de producto intermedio 200.
 20
 25

Ejemplo A87

- 30 a) Preparación de producto intermedio 201

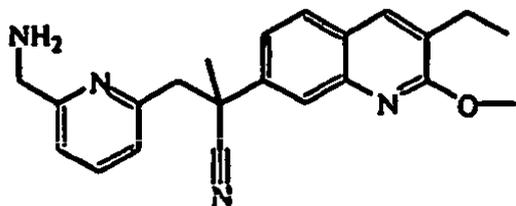


- Se añadió sal de potasio de 2-metil-2-propanol (0,0008 mol) a 5°C a una disolución de producto intermedio 4 (0,0006 mol) y 2-[[6-(clorometil)-2-piridinil]metil]-1H-Isoindol-1,3(2H)-diona (0,0008 mol) en THF (4 ml) bajo flujo de N₂. Se
 35

agitó la mezcla durante 15 horas, se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente hasta sequedad. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (15-40 μm) (eluyente: ciclohexano/EtOAc de 80/20 a 60/40). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente, produciendo 0,14 g (43%) de producto intermedio 201.

5

b) Preparación de producto intermedio 202

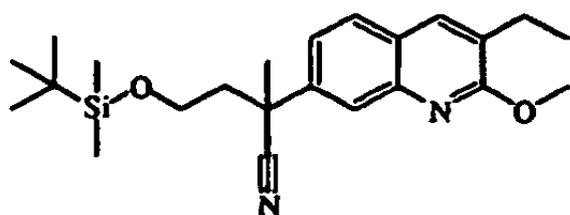


10 Se añadió hidrato de hidrazina (0,0055 mol) a temperatura ambiente a una disolución de producto intermedio 201 (0,0002 mol) en EtOH (2 ml). Se agitó la mezcla a 80°C durante 4 horas, entonces se enfrió hasta temperatura ambiente. Se filtró el precipitado, se vertió en una disolución acuosa de NaCl y se extrajo con EtOAc. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente hasta sequedad, produciendo 0,067 g (100%) de producto intermedio 202.

15

Ejemplo A88

a) Preparación de producto intermedio 203

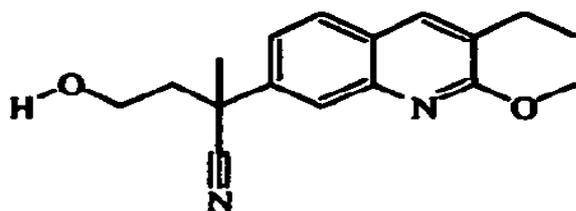


20

Se añadió sal de potasio de 2-metil-2-propanol (0,0134 mol) a 10°C a una disolución de producto intermedio 4 (0,0096 mol) y (2-bromoetoxi)(1,1-dimetiletil)dimetil-silano (0,0153 mol) en THF (30 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas, se vertió en agua fría y se extrajo con EtOAc. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente hasta sequedad, produciendo 5 g (cuantitativo) de producto intermedio 203. Este producto se usó directamente en la siguiente etapa de reacción.

25

b) Preparación de producto intermedio 204

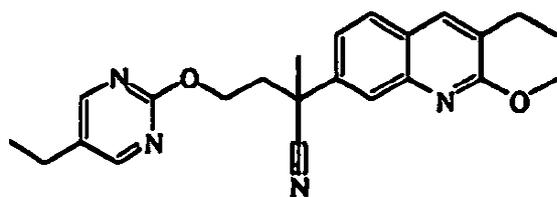


30

Se añadió gota a gota fluoruro de N,N,N-tributil-1-butanaminio (1:1) (0,009 mol) a temperatura ambiente a una disolución de producto intermedio 203 (0,003 mol) en THF (30 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche, se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente hasta sequedad, produciendo 1,05 g de producto intermedio 204. Este producto se usó directamente en la siguiente etapa de reacción.

35

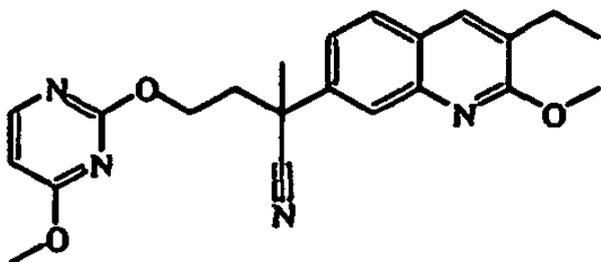
c) Preparación de producto intermedio 205



5 Se añadió gota a gota sal de potasio de 2-metil-2-propanol (1:1) (0,0008 mol) a temperatura ambiente a una disolución de producto intermedio 204 (0,0005 mol) en THF (3 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se añadió gota a gota una disolución de 2-cloro-5-etil-pirimidina (0,001 mol) en THF (4 ml). Se agitó la mezcla durante 3 horas. Se añadió NH_4Cl al 10%. Se extrajo la mezcla con DCM. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó el disolvente hasta sequedad, produciendo 0,38 g (>100%) de producto intermedio 205.

10 Ejemplo A89

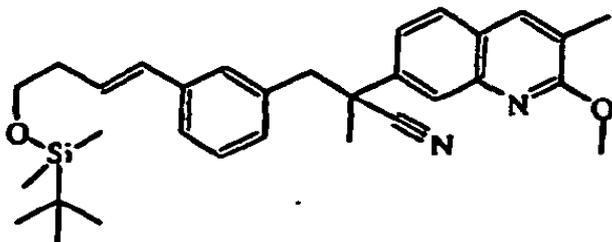
Preparación de producto intermedio 206



15 Se añadió gota a gota 2-metil-2-propanol (0,001 mol) a temperatura ambiente a una disolución de producto intermedio 204 (0,0007 mol) en THF (1 ml). Se agitó la mezcla durante 15 minutos. Se añadió gota a gota una disolución de 2-cloro-4-metoxi-pirimidina (0,0014 mol) en THF (0,5 ml). Se agitó la mezcla durante 3 extra horas. Se añadió NH_4Cl al 10%. Se extrajo la mezcla con DCM. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó el disolvente hasta sequedad. El residuo (0,35 g) se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (5 μm) (eluyente: DCM 100). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente hasta sequedad, produciendo 0,072 g (26%) de producto intermedio 206.

25 Ejemplo A90

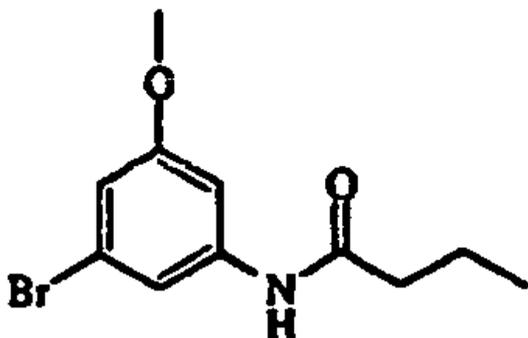
Preparación de producto intermedio 207



30 Se añadieron tetrakis(trifenilfosfina)-paladio (0,024 g) y luego hidróxido de potasio acuoso (0,0013 mol) a una disolución de producto intermedio 119 (0,0004 mol) y 2-[(1E)-4-[[[1,1-dimetiletil]dimetilsilil]oxi]-1-buten-1-il]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (0,0004 mol) en seco dioxano (2,5 ml). La mezcla se puso en un tubo cerrado herméticamente y se calentó a 100°C durante 18 horas, entonces se enfrió hasta temperatura ambiente, se vertió en NH_4Cl saturado y se extrajo con EtOAc. Se secó la fase orgánica (MgSO_4) y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: gasolina/EtOAc 95/5). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente, produciendo 0,194 g (92%) de producto intermedio 207 (aceite de color amarillo). Este producto se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa de reacción.

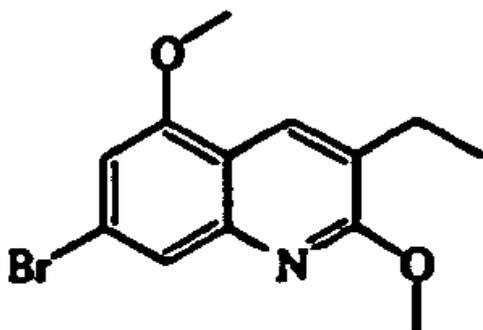
40 Ejemplo A91

a) Preparación de producto intermedio 208



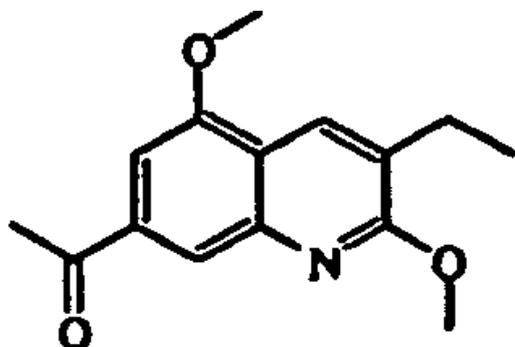
Una disolución de cloruro de butanoilo (0,0292 mol) en DCM (10 ml) se añadió gota a gota a una disolución de 3-bromo-5-metoxi-bencenamina (0,0292 mol) y trietilamina (0,035 mol) en DCM (50 ml) a 5°C bajo flujo de N₂. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió K₂CO₃ al 10% y la fase orgánica se decantó, se secó sobre MgSO₄, se eliminó por filtración y se evaporó hasta sequedad, produciendo 8 g (100%) de producto intermedio 208.

b) Preparación de producto intermedio 209



Se añadió DMF (0,0372 mol) a cloruro de fosforilo (0,0868 mol) a 10°C bajo flujo de N₂. Se permitió que se calentase la mezcla hasta temperatura ambiente. El producto intermedio 208 (0,0248 mol) se añadió en porciones. Se agitó la mezcla a 110°C durante 5 horas, se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió en hielo-agua. Se retiró por filtración el precipitado, se lavó con agua y se secó. Esta suspensión (6 g) en MeOH (200 ml) se enfrió a 10°C y metanolato de sodio 5,34 mol/l (0,178 mol) se añadió gota a gota. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos y se puso a reflujo durante 18 horas, se enfrió hasta temperatura ambiente, se vertió en hielo-agua y se extrajo con DCM. La fase orgánica se decantó, se secó sobre MgSO₄, se eliminó por filtración y se evaporó hasta sequedad. El residuo (5,9 g) se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (15-40 μm) (eluyente: DCM/ciclohexano 20/80), produciendo 1,1 g (15%) de producto intermedio 209, punto de fusión de 118°C.

c) Preparación de producto intermedio 210

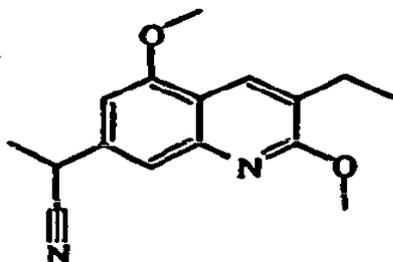


Se añadió gota a gota n-butil-litio (1,6 M en hexano, 0,0035 mol) a una disolución de producto intermedio 209 (0,0032 mol) en THF (10 ml) a -78°C. Se agitó la mezcla a -78°C durante 1 hora. Se añadió gota a gota una disolución de N-metoxi-N-metil-acetamida (0,0039 mol) en THF (4 ml). Se agitó la mezcla a -78°C durante 2 horas,

se vertió en hielo-agua y se extrajo con EtOAc. Se decantó la fase orgánica, se secó sobre MgSO_4 , se eliminó por filtración y se evaporó el disolvente hasta sequedad. El residuo (1,2 g) se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (15-40 μm) (eluyente: DCM/MeOH de 98/2 a 100). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente hasta sequedad, produciendo 0,42 g (50%) de producto intermedio 210, punto de fusión de 122°C.

5

d) Preparación de producto intermedio 211

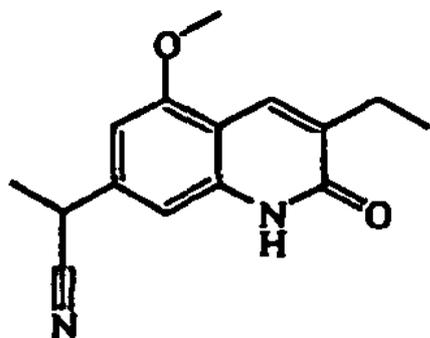


10 Se agitó una mezcla de 1-[(isocianometil)sulfonyl]-4-metil-benceno (0,0023 mol) y sulfinilbis-metano (9 ml) a temperatura ambiente durante 30 minutos bajo flujo de N_2 . sal de potasio de 2-metil-2-propanol (0,0046 mol) entonces seco MeOH (1,8 ml) se añadió gota a gota a 10°C bajo flujo de N_2 . Se agitó la mezcla a 10°C durante 15 minutos. El producto intermedio 210 (0,001 mol) se añadió en porciones. Se agitó la mezcla a 15°C durante 1 hora. HCl 1 N (2 ml) se añadió lentamente. Se agitó la mezcla durante 15 minutos y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se decantó, se lavó con K_2CO_3 al 10%, se secó sobre MgSO_4 , se eliminó por filtración y se evaporó el disolvente hasta sequedad. El residuo (0,480 g) se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (15-35 μm) (eluyente: DCM 100). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente hasta sequedad. El residuo (0,175 g) se cristalizó en DIPE. Se retiró por filtración el precipitado y se secó, produciendo 0,168 g (62%) de producto intermedio 211, punto de fusión de 95°C.

15

20

E) Preparación de producto intermedio 212

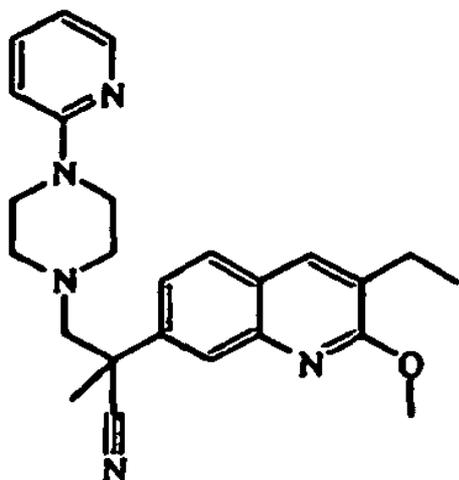


25 Una mezcla de producto intermedio 211 (0,0002 mol) en HCl 3 N (0,5 ml) y dioxano (0,5 ml) se agitó a 65°C durante la noche, se enfrió hasta temperatura ambiente. Se retiró por filtración el precipitado, se lavó con EtOH y se secó, produciendo 0,029 g (61%) de producto intermedio 212, punto de fusión de 217°C.

Ejemplo A92

30

Preparación de producto intermedio 213

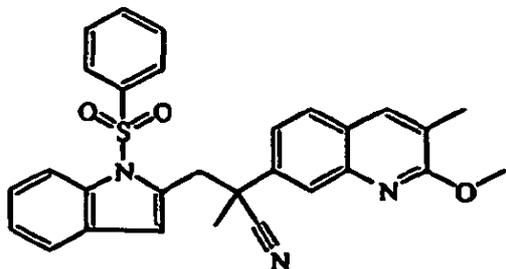


Una mezcla de producto intermedio 148 (0,0015 mol) y monohidrógeno de 1-(2-piridinil)-piperazina (0,015 mol) en 1-metil-2-pirrolidinona (10 ml) se agitó en un horno de microondas a 180°C durante 1 hora y 30 minutos, entonces se enfrió hasta temperatura ambiente y se evaporó hasta sequedad. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (15-40 μm) (eluyente: ciclohexano/EtOAc de 90/10 a 70/30). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente, produciendo 0,186 g (30%) de producto intermedio 213.

Ejemplo A93

10

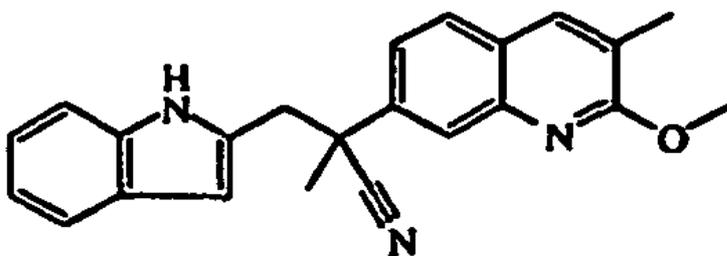
a) Preparación de producto intermedio 214



15 Se añadió en porciones sal de potasio de 2-metil-2-propanol (0,0013 mol) a 5°C a una disolución de producto intermedio 67 (0,0008 mol) y 2-(bromometil)-1-(fenilsulfonyl)-1H-indol (0,0013 mol) en THF (4 ml) bajo flujo de N_2 . Se agitó la mezcla a 5°C durante 1 hora, entonces se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, se vertió en hielo-agua y se extrajo con EtOAc. Se lavó la fase orgánica con agua, se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (3,5 μm) (eluyente: DCM 100). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente, produciendo 0,26 g (59%) de producto intermedio 214.

20

b) Preparación de producto intermedio 215



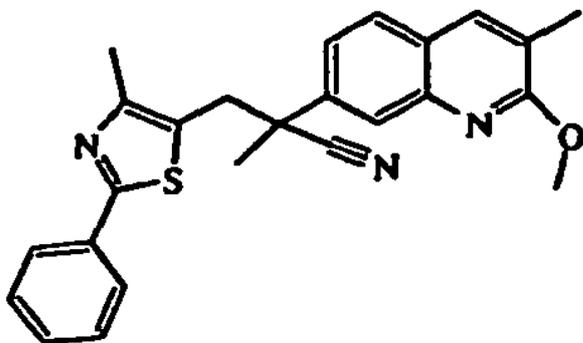
25

30 Se añadió gota a gota fluoruro de N,N,N-tributil-1-butanaminio (1:1) (0,0004 mol) a una disolución de producto intermedio 214 (0,0004 mol) en THF (20 ml). Se agitó la mezcla y se puso a reflujo durante 10 horas, se enfrió hasta temperatura ambiente y se evaporó. El residuo se llevó a DCM. Se lavó la fase orgánica con agua, se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: DCM/ciclohexano de 70/30 a 100/0). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente,

produciendo 0,103 g (60%) de producto intermedio 215.

Ejemplo A94

5 Preparación de producto intermedio 216

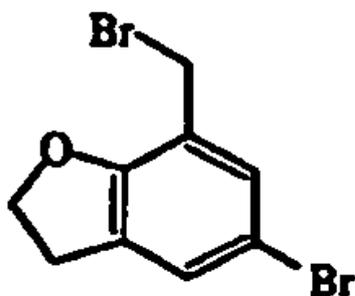


10 Se añadió hidruro de sodio al 60% (0,0011 mol) a una disolución de producto intermedio 67 (0,0007 mol) en DMF (3 ml) a temperatura ambiente bajo flujo de N₂. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 5 minutos. Se añadió 5-(bromometil)-4-metil-2-fenil-tiazol (0,0035 mol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 24 horas. Se añadió hidruro de sodio al 60% (0,0005 mol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 5 horas más, se vertió en una disolución saturada de NH₄Cl, se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera. Se secó la fase orgánica sobre MgSO₄, se eliminó por filtración y se evaporó el disolvente hasta sequedad. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: éter de petróleo/EtOAc 6/4). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente hasta sequedad, produciendo 0,262 g (91%) de producto intermedio 216, como un aceite de color amarillo brillante.

Ejemplo A95

20

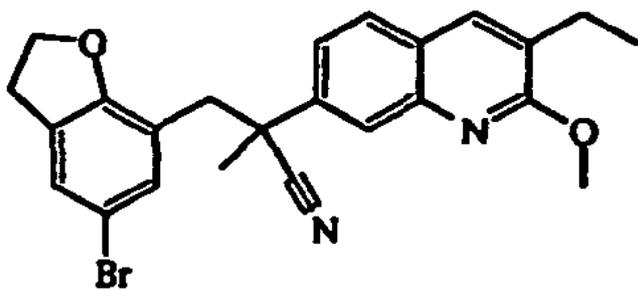
a) Preparación de producto intermedio 217



25 Se añadió bromotrimetil-silano (0,0087 mol) a temperatura ambiente a una disolución de 5-bromo-2,3-dihidro-7-benzofuranometanol (0,0035 mol) y bromuro de litio (0,0087 mol) en acetonitrilo (40 ml) bajo flujo de N₂. Se agitó la mezcla a 80°C durante la noche, entonces se enfrió hasta temperatura ambiente, se vertió en agua fría y se extrajo con EtOAc. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente hasta sequedad, produciendo 0,9 g (88%) de producto intermedio 217.

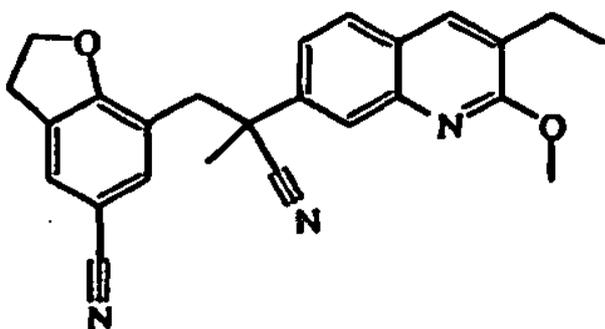
30

b) Preparación de producto intermedio 218



5 Se añadió en porciones sal de potasio de 2-metil-2-propanol (0,0025 mol) a 10°C a una disolución de producto intermedio 4 (0,0012 mol) y producto intermedio 217 (0,0025 mol) en THF (10 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche, se vertió en hielo-agua y se extrajo con EtOAc. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente hasta sequedad, produciendo 0,8 g (78%) de producto intermedio 218.

c) Preparación de producto intermedio 219

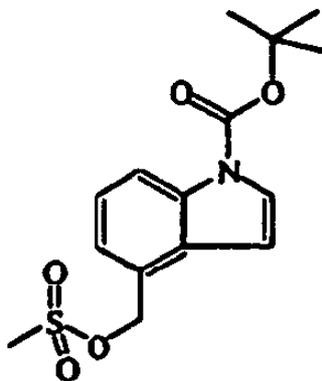


10

15 Una mezcla de producto intermedio 218 (0,0009 mol), cianuro de zinc (0,0018 mol) y tetrakis(trifenilfosfina)-paladio (0,103 g) en DMF (10 ml) se agitó a 90°C durante 6 horas, entonces se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió en agua. Se filtró el precipitado, se lavó con agua y dietil éter y se secó, produciendo 0,25 g (71%) de producto intermedio 219.

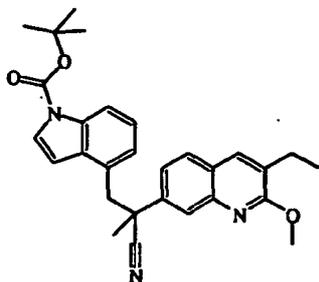
Ejemplo A96

20 a) Preparación de producto intermedio 220



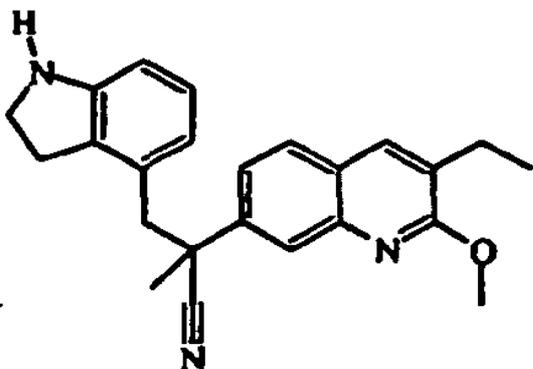
25 Una mezcla de éster 1,1-dimetiletilico del ácido 4-(hidroximetil)-1H-indol-1-carboxílico (0,0004 mol) en diclorometano (5 ml) se agitó a 0°C. Se añadió gota a gota trietilamina (0,0004 mol) luego cloruro de metanosulfonilo (0,0004 mol) a 0°C. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche, se enfrió de nuevo y se añadió 0,5 eq de trietilamina y diclorometano. La mezcla se vertió en hielo-agua y se basificó con K₂CO₃ al 10%. El residuo se extrajo con DCM. Se separó la fase orgánica, se secó y se evaporó el disolvente, produciendo 0,115 g de producto intermedio 220. Este producto se usó sin purificación adicional.

30 b) Preparación de producto intermedio 221



5 Se añadió gota a gota sal de potasio de 2-metil-2-propanol (0,0003 mol) a una disolución de producto intermedio 4 (0,0003 mol), producto intermedio 220 (0,0003 mol) en THF (5 ml) a 5°C bajo flujo de N₂. Se agitó la mezcla a 5°C durante una hora entonces a temperatura ambiente durante una hora. El residuo se vertió en hielo y agua. Se añadió EtOAc. Se extrajo la mezcla con EtOAc. Se separó la fase orgánica, se lavó con NaCl saturado, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó el disolvente, produciendo 0,147 g de producto intermedio 221.

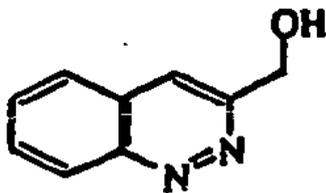
10 c) Preparación de producto intermedio 222



15 Se añadió gota a gota trihidro(tetrahidrofurano)-boro (0,0003 mol) a una mezcla de producto intermedio 221 (40530048-AAA) (0,0001 mol) en trifluoroacetato (1 ml) a 3°C bajo flujo de N₂. Se agitó la mezcla a 3°C durante 2 horas, luego a temperatura ambiente durante la noche. El residuo se vertió en hielo-agua, se basificó lentamente con K₂CO₃ y se extrajo con DCM. Se separó la fase orgánica y se secó sobre MgSO₄. Se evaporó el disolvente, produciendo 0,025 g (46%) de producto intermedio 222.

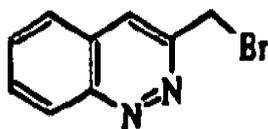
20 Ejemplo A97

a) Preparación de producto intermedio 223



25 Se añadió en porciones tetrahidrobórato de sodio (0,0063 mol) a 0°C a una disolución de 3-cinolinocarboxaldehído (0,0032 mol) en MeOH (20 ml). Se agitó la mezcla a 10°C durante 2 horas, se vertió en hielo-agua y se extrajo con DCM. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente hasta sequedad, produciendo 0,4 g (80%) de producto intermedio 223.

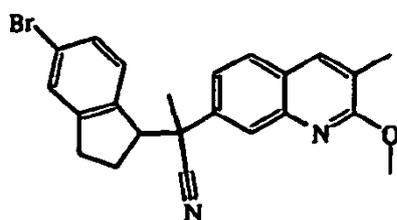
30 b) Preparación de producto intermedio 224



5 Bromotrimetil-silano (0,0057 mol) se añadió a temperatura ambiente a una disolución de producto intermedio 223 (0,0022 mol) y bromuro de litio (0,0057 mol) en acetonitrilo (20 ml) bajo flujo de N₂. Se agitó la mezcla a 80°C durante la noche, entonces se enfrió hasta temperatura ambiente, se vertió en agua fría y se extrajo con DCM. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente a 20°C hasta sequedad, produciendo 0,22 g (44%) de producto intermedio 224.

10 Ejemplo A98

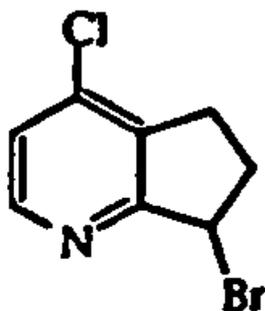
Preparación de producto intermedio 225



15 Sal de potasio de 2-metil-2-propanol (0,0175 mol) se añadió a 5°C a una mezcla de 5-bromo-1-cloro-2,3-dihidro-1H-indeno (0,014 mol) y producto intermedio 67 (0,012 mol) en THF (32 ml) bajo flujo de N₂. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche, se vertió en hielo y se extrajo con EtOAc. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (15-40 μm) (eluyente: DCM/ciclohexano 50/50). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente, produciendo 1,65 g (33%) de producto intermedio 225.

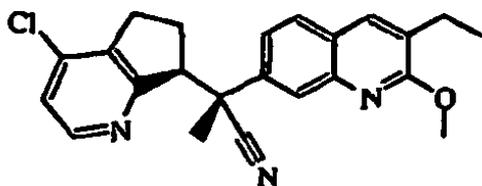
20 Ejemplo A99

a) Preparación de producto intermedio 226



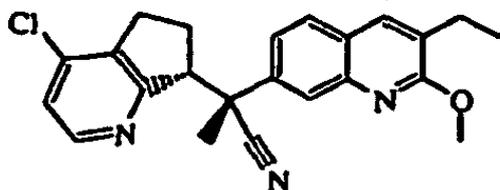
30 Dibromotrifetil-fosforano (0,004 mol) se añadió a una disolución de 4-cloro-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridin-7-ol (0,002 mol) en acetonitrilo (6 ml). Se agitó la mezcla durante 3 horas, se extinguió con K₂CO₃ al 10% y se extrajo con EtOAc. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente hasta sequedad. El residuo (1,6 g) se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (15-40 μm) (eluyente: DCM 100). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente hasta sequedad, produciendo 0,31 g (67%) de producto intermedio 226.

35 b) Preparación de los productos intermedios 227 y 228



producto intermedio 227 (diastereoisómero A)

y



5

producto intermedio 228 (diastereoisómero B)

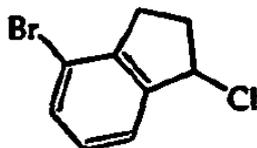
Sal de potasio de 2-metil-2-propanol (1 M en THF, 0,001 mol) se añadió gota a gota a 5°C a una disolución de producto intermedio 4 (0,0009 mol) y producto intermedio 226 (0,0013 mol) en THF (5,5 ml) bajo flujo de N₂. La mezcla se llevó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 18 horas. Se añadió sal de potasio de 2-metil-2-propanol (1 M en THF, 0,2eq). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 18 horas, se disolvió en DCM y se vertió en agua. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente hasta sequedad. El residuo (0,445 g) se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (10 μm) (eluyente: DCM/EtOAc 99/1). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente, produciendo 0,12 g (34%) de producto intermedio 227 (diastereoisómero A) y 0,08 g (23%) de producto intermedio 228 (diastereoisómero B).

10

15

Ejemplo A100

20 a) Preparación de producto intermedio 229

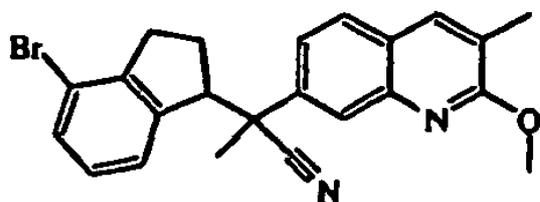


Cloruro de tionilo (0,038 mol) se añadió gota a gota a una mezcla de 4-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-ol (0,024 mol) en dietil éter (50 ml) a 5-10°C. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora, se vertió en hielo/agua, se extrajo con dietil éter, se lavó con agua y salmuera. Se secó la fase orgánica sobre MgSO₄, se eliminó por filtración y se evaporó el disolvente hasta sequedad. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: isohexano 100 con respecto a EtOAc/isohexano: 5/95). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente hasta sequedad, produciendo 1 g (18%) de producto intermedio 229 como un aceite.

25

30

b) Preparación de producto intermedio 230



Hidruro de sodio al 60% (0,0065 mol) se añadió a una disolución de producto intermedio 67 (0,0043 mol) en DMF (20 ml). La mezcla se dejó reposar durante 2 minutos. Entonces, se añadió el producto intermedio 229 (0,0043 mol). Se agitó la mezcla durante la noche, se extinguió con agua y se extrajo dos veces con EtOAc. Se lavó la fase orgánica dos veces con agua, se secó (MgSO₄) y se evaporó a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice (eluyente: EtOAc/ isohexano 5/95). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente, produciendo 1,4 g (77%) de producto intermedio 230.

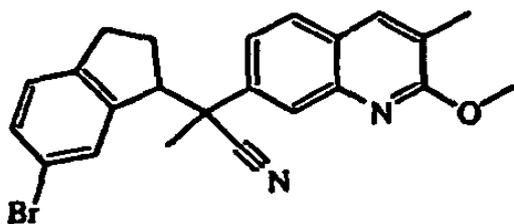
35

40

Ejemplo A101

Preparación de producto intermedio 231

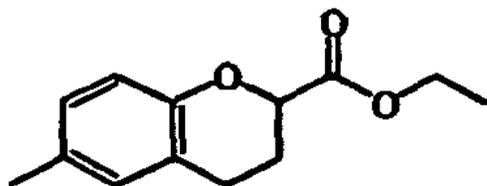
45



Una disolución de 6-bromo-1-cloro-2,3-dihidro-1H-indeno (0,0064 mol) en DMF (10 ml) se añadió a una mezcla de producto intermedio 67 (0,0053 mol) y hidruro de sodio al 60% (0,0069 mol) en DMF (10 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 16 horas, se vertió en una disolución saturada de NH_4Cl , se extrajo con dietil éter. Se secó la fase orgánica sobre MgSO_4 , se eliminó por filtración y se evaporó el disolvente hasta sequedad. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: isohexano 100 con respecto a dietil éter/isohexano 20/80). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente hasta sequedad, produciendo 0,45 g (20%) de producto intermedio 231.

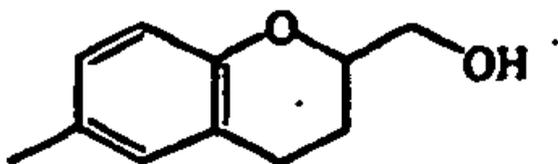
Ejemplo A102

a) Preparación de producto intermedio 232



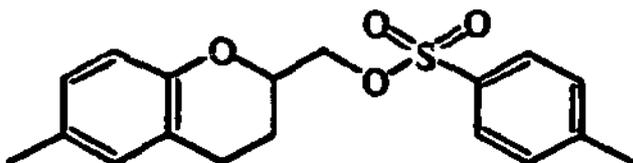
Una mezcla de éster etílico del ácido 6-metil-4-oxo-4H-1-benzopiran-2-carboxílico (0,3 mol) en EtOH (600 ml) se hidrogenó a 50°C con Pd al 10%/C (5,0 g) como catalizador. Tras la captación de H_2 (3 equiv.), se retiró por filtración el catalizador y se evaporó el filtrado, produciendo 65,5 g (99%) de producto intermedio 232.

b) Preparación de producto intermedio 233



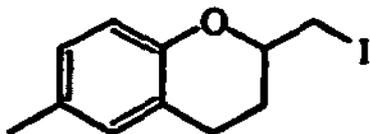
Una disolución de Al rojo [22722-98-1] (0,70 mol) en THF (p.a., 1000 ml) se añadió gota a gota a producto intermedio 232 (0,30 mol) y se agitó la mezcla de reacción y se puso a reflujo durante 1,5 horas. Se enfrió la mezcla de reacción en un baño de hielo y se añadió lentamente MeOH (50 ml). Se añadió agua (500 ml). La mezcla se alcalinizó con NaOH al 50%. Se separó la fase orgánica, se secó, se filtró y se evaporó el disolvente, produciendo 61 g de producto intermedio 233.

c) Preparación de producto intermedio 234



Cloruro de 4-metil-bencenosulfonilo (0,4 mol) se añadió a una mezcla de producto intermedio 233 (0,345 mol) en piridina (500 ml), se agitó en un baño de hielo. Se agitó la mezcla de reacción durante la noche, entonces se vertió en agua y esta mezcla se extrajo con DCM. Se secó la fase orgánica separada (MgSO_4), se filtró, se trató el filtrado con carbón activado Norit, se filtró sobre dicalite y se evaporó el disolvente del filtrado. Se cristalizó el residuo en 2-propanol, se lavó con DIPE, entonces se secó, produciendo 63,6 g (55%) de producto intermedio 234.

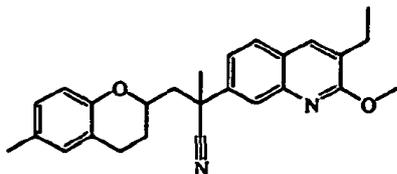
d) Preparación de producto intermedio 235



5 Una mezcla de producto intermedio 234 (0,0006 mol) y yoduro de sodio (0,006 mol) en 2-propanona (10 ml) se agitó a 70°C durante 50 minutos en un horno de microondas, se vertió en agua y se extrajo con DCM. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente, produciendo 0,177 g de producto intermedio 235.

e) Preparación de producto intermedio 236

10



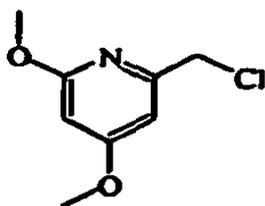
15

El producto intermedio 235 (0,002 mol) se añadió a una disolución de producto intermedio 4 (0,0013 mol) en THF (5 ml) a 5°C bajo flujo de N₂. Entonces, se añadió en porciones terc-butóxido de potasio (0,002 mol) a 5°C. Se agitó la mezcla a 5°C durante una hora, entonces a temperatura ambiente durante una hora. El residuo se vertió en hielo y agua. Se añadió EtOAc. Se extrajo la mezcla con EtOAc. La fase orgánica separada se lavó con NaCl saturado, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo (635 mg) se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente DCM/ ciclohexano 50/50). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente, produciendo 350 mg (66%) de producto intermedio 236.

20

Ejemplo A103

Preparación de producto intermedio 237



25

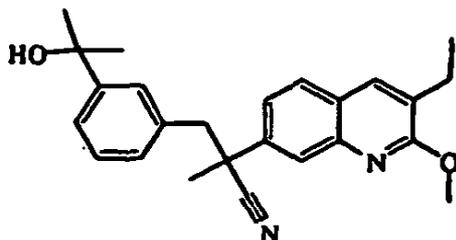
Cloruro de tionilo (0,0034 mol) se añadió gota a gota a una disolución de 4,6-dimetoxi-2-piridinmetanol (0,0017 mol) en DCM (5 ml). Se agitó la mezcla durante 3 horas, se vertió en hielo-agua y se extrajo con DCM. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente hasta sequedad, produciendo 0,225 g (71%) de producto intermedio 237.

30

Ejemplo A104

Preparación de producto intermedio 238

35



40

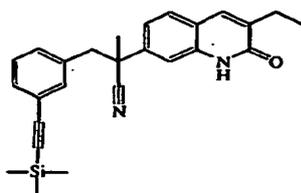
Metil-litio (1,6 M en dietil éter, 0,003 mol) se añadió lentamente una disolución helada de producto intermedio 13 (0,0014 mol) en THF (28 ml). Se agitó la mezcla a -78°C durante 3 horas, entonces se devolvió a temperatura ambiente lentamente, se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se repartió entre NH₄Cl y DCM. Se concentraron a vacío las fracciones orgánicas combinadas. Se purificó el residuo mediante cromatografía en

columna sobre gel de sílice (eluyente: ciclohexano/EtOAc 75/25). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente a vacío, produciendo 0,2 g de producto intermedio 238. Este producto se usó directamente en la siguiente etapa de reacción.

5 B. Preparación de los compuestos

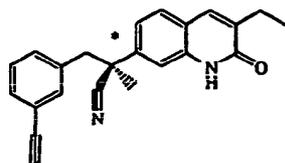
Ejemplo B1

10 a) Preparación de compuesto 1

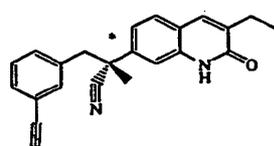


15 HCl 3 N (4 ml) se añadió gota a gota a temperatura ambiente a una disolución de producto intermedio 6 (0,0016 mol) en 1,4-dioxano (15 ml). Se agitó la mezcla a 70°C durante 4 horas, entonces se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió en hielo-agua. Se añadió EtOAc. Se basificó la mezcla con carbonato de potasio y se extrajo con EtOAc. Se lavó la fase orgánica con NaCl saturado, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. Se cristalizó el residuo en dietil éter. Se retiró por filtración el precipitado y se secó a vacío, produciendo 0,54 g (80%) de compuesto 1, punto de fusión: 178°C.

20 b) Preparación de compuesto 2 y 3



25 (enantiómero A)/compuesto 2

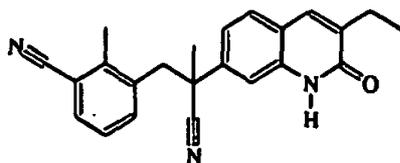


(enantiómero B)/compuesto 3

30 Carbonato de potasio (0,041 mol) se añadió en porciones a temperatura ambiente a una disolución de compuesto 1 (0,0028 mol) en MeOH (30 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 3 horas, se vertió en hielo-agua. Se añadió EtOAc. Se extrajo la mezcla con EtOAc. Se lavó la fase orgánica con NaCl saturado, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (15-40 μm) (eluyente: DCM/MeOH 99/1). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente. El residuo (0,72 g, 76%) se separó en dos enantiómeros mediante cromatografía en columna sobre Chiralpak® AD (20 μm) (eluyente: MeOH/isopropanol 100/0,3). Se recogieron dos fracciones y se evaporó el disolvente, produciendo: 0,36 g de F1 y 0,352 g de F2. F1 se cristalizó en dietil éter/CH₃CN. Se retiró por filtración el precipitado y se secó a vacío, produciendo: 0,265 g (28%) de compuesto 2 (enantiómero A), punto de fusión: 125°C; [α]_D²⁰ = +105,68 (DMF; c=0,44). F2 se cristalizó en dietil éter. Se retiró por filtración el precipitado y se secó a vacío, produciendo: 0,26 g (28%) de compuesto 3 (enantiómero B), punto de fusión: 128°C; [α]_D²⁰ = -105,62 (DMF; c=0,40).

Ejemplo B2

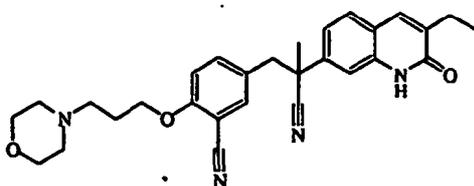
45 Preparación de compuesto 4



Una mezcla de producto intermedio 8 (0,0006 mol) en HCl 3 N (15 ml) y dioxano (15 ml) se agitó a 80°C durante 15 horas, entonces se enfrió hasta temperatura ambiente, se vertió en hielo-agua, se basificó con carbonato de potasio y se extrajo con EtOAc. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente hasta sequedad. El residuo (0,255 g) se cristalizó en 2-propanona/dietil éter. Se retiró por filtración el precipitado y se secó, produciendo 0,165 g (67%) de compuesto 4, punto de fusión: 174°C.

Ejemplo B3

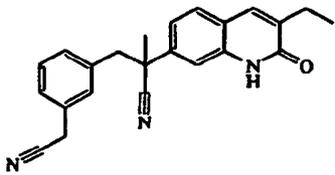
Preparación de compuesto 5



Una mezcla de producto intermedio 12 (0,0001 mol) en HCl 3 N (10 ml) y dioxano (15 ml) se agitó a 80°C durante 15 horas, entonces se enfrió hasta temperatura ambiente, se vertió en hielo-agua, se basificó con carbonato de potasio y se extrajo con EtOAc. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO₄) se filtró y se evaporó el disolvente hasta sequedad. El residuo (0,055 g) se cristalizó en 2-propanona/dietil éter. Se retiró por filtración el precipitado y se secó, produciendo 0,04 g (100%) de compuesto 5, punto de fusión: 153°C.

Ejemplo B4

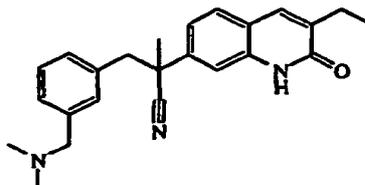
Preparación de compuesto 6



HCl 3 N (1 ml) se añadió gota a gota a una disolución de producto intermedio 16 (0,0004 mol) en dioxano (3 ml). Se agitó la mezcla a 70°C durante la noche, se llevó hasta temperatura ambiente y se vertió en hielo-agua. Se añadió EtOAc. Se basificó la mezcla con carbonato de potasio y se extrajo con EtOAc. Se lavó la fase orgánica con NaCl saturado, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo (0,125 g) se cristalizó en dietil éter/CH₃CN. Se retiró por filtración el precipitado y se secó a vacío, produciendo 0,063 g (45%) de compuesto 6, punto de fusión: 150°C.

Ejemplo B5

Preparación de compuesto 7



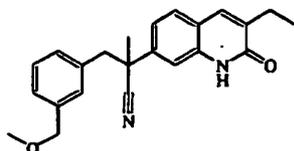
HCl 3 N (0,5 ml) se añadió gota a gota a una disolución de producto intermedio 18 (0,0001 mol) en dioxano (1 ml). Se agitó la mezcla a 70°C durante la noche, entonces se llevó hasta temperatura ambiente y se vertió en hielo-agua. Se añadió EtOAc. Se basificó la mezcla con carbonato de potasio y se extrajo con EtOAc. Se lavó la fase orgánica con NaCl saturado, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo (0,033 g) se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (3,5 µm) (eluyente: DCM/MeOH/NH₄OH98/2/0,2). Se recogieron las

fracciones puras y se evaporó el disolvente, produciendo 0,028 g (65%) de compuesto 7 (MH+=374; t_r =7,46; método A).

Ejemplo B6

5

Preparación de compuesto 8

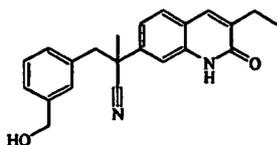


- 10 HCl 3 N (0,9 ml) se añadió a temperatura ambiente a una disolución de producto intermedio 19 (0,0002 mol) en dioxano (2 ml). Se agitó la mezcla a 70°C durante la noche, se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió en hielo-agua. Se añadió EtOAc. Se basificó la mezcla con carbonato de potasio al 10% y se extrajo con EtOAc. Se lavó la fase orgánica con NaCl saturado, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo (0,06 g) se cristalizó en dietil éter/DIPE. Se retiró por filtración el precipitado y se secó, produciendo 0,039 g (45%) de compuesto 8, punto de fusión: 122°C.
- 15

Ejemplo B7

20

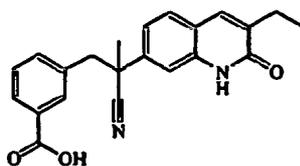
Preparación de compuesto 9



- 25 HCl 3 N (0,7 ml) se añadió gota a gota a temperatura ambiente a una disolución de producto intermedio 14 (0,0001 mol) en dioxano (1,5 ml). Se agitó la mezcla a 70°C durante la noche, entonces se llevó hasta temperatura ambiente y se vertió en hielo-agua. Se añadió EtOAc. Se extrajo la mezcla con EtOAc. Se lavó la fase orgánica con NaCl saturado, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo (0,051 g) se cristalizó en dietil éter. Se retiró por filtración el precipitado y se secó a vacío, produciendo 0,043 g (75%) de compuesto 9, punto de fusión: 182°C.

Ejemplo B8

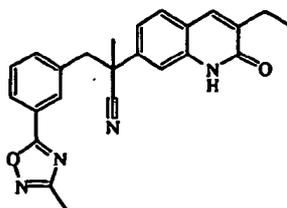
Preparación de compuesto 10



- 35 HCl 3 N (1 ml) se añadió gota a gota a temperatura ambiente a una disolución de producto intermedio 20 (0,0002 mol) en dioxano (2 ml). Se agitó la mezcla a 70°C durante la noche, entonces se enfrió hasta temperatura ambiente. Se filtró el precipitado, se lavó con dietil éter y se secó a vacío, produciendo 0,078 g (81%) de compuesto 10, punto de fusión de > 260°C.
- 40

Ejemplo B9

Preparación de compuesto 11

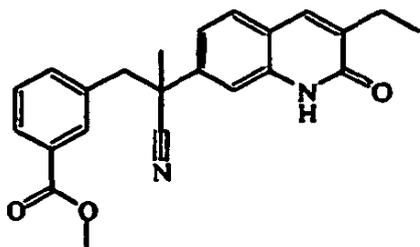


45

- Una mezcla de producto intermedio 21 (0,0002 mol) en HCl 3 N (10 ml) y dioxano (10 ml) se agitó a 55°C durante 20 horas, entonces se enfrió hasta temperatura ambiente, se vertió en agua, se basificó con carbonato de potasio y se extrajo con EtOAc. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente hasta sequedad.
- 5 Se cristalizó el residuo en dietil éter/2-propanona/pentano. Se retiró por filtración el precipitado y se secó, produciendo 0,045 g (49%) de compuesto 11, punto de fusión: 152°C.

Ejemplo B10

- 10 Preparación de compuesto 12

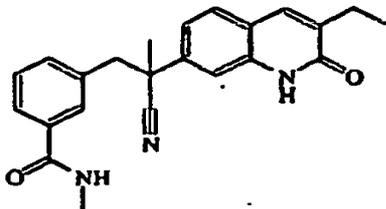


- 15 HCl 3 N (1 ml) se añadió gota a gota a una disolución de producto intermedio 13 (0,0002 mol) en dioxano (2 ml). Se agitó la mezcla a 70°C durante la noche, entonces se llevó hasta temperatura ambiente, se vertió en hielo-agua. Se añadió EtOAc. Se basificó la mezcla con carbonato de potasio y se extrajo con EtOAc. Se lavó la fase orgánica con NaCl saturado, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo (0,052 g) se cristalizó en dietil éter/DIPE. Se retiró por filtración el precipitado y se secó, produciendo 0,031 g (32%) de compuesto 12, punto de fusión: 140°C.

20

Ejemplo B11

Preparación de compuesto 13



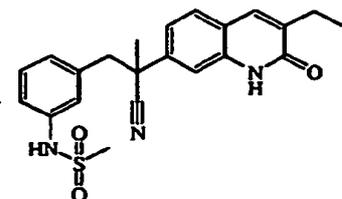
25

- 30 HCl 3 N (0,7 ml) se añadió gota a gota a temperatura ambiente a una disolución de producto intermedio 22 (0,0001 mol) en dioxano (2 ml). Se agitó la mezcla a 70°C durante la noche, se llevó hasta temperatura ambiente y se vertió en hielo-agua. Se añadió EtOAc. Se basificó la mezcla con carbonato de potasio y se extrajo con EtOAc. Se lavó la fase orgánica con NaCl saturado, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo (0,06 g, 88%) se cristalizó en dietil éter/DIPE. Se retiró por filtración el precipitado y se secó, produciendo 0,048 g (72%) de compuesto 13, punto de fusión: 182°C.

Ejemplo B12

35

Preparación de compuesto 14

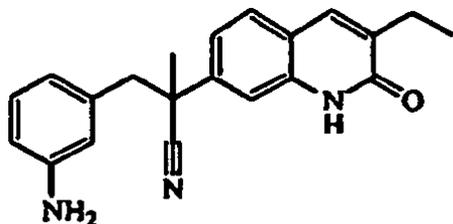


- 40 Una mezcla de producto intermedio 25 (0,0004 mol) en HCl 3 N (10 ml) y dioxano (10 ml) se agitó a 80°C durante 15 horas, entonces se enfrió hasta temperatura ambiente, se vertió en agua, se basificó con carbonato de potasio y se extrajo con EtOAc. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente hasta sequedad. El residuo (0,228 g) se cristalizó en dietil éter. Se retiró por filtración el precipitado y se secó, produciendo 0,1 g (52%) de compuesto 14, punto de fusión: 80°C.

Ejemplo B13

Preparación de compuesto 15

5



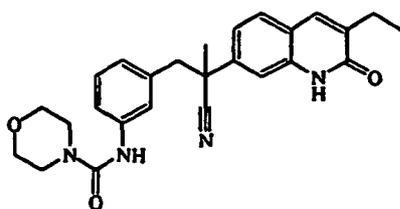
Una mezcla de producto intermedio 24 (0,0004 mol) en HCl 3 N (15 ml) y dioxano (20 ml) se agitó a 80°C durante 2 días, entonces se enfrió hasta temperatura ambiente, se vertió en hielo-agua, se basificó con carbonato de potasio y se extrajo con EtOAc. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente hasta sequedad. El residuo (0,104 g) se cristalizó en dietil éter. Se retiró por filtración el precipitado y se secó, produciendo 0,104 g (67%) de compuesto 15, punto de fusión: 187°C.

10

Ejemplo B14

Preparación de compuesto 16

15



Una mezcla de producto intermedio 26 (0,0001 mol), producto intermedio 27 (0,0001 mol), morfolina (0,0002 mol), N,N-dimetil-4-piridinamina (0,0001 mol) y trietilamina (0,0004 mol) en dioxano (3 ml) se agitó a reflujo durante 5 horas, entonces se enfrió hasta temperatura ambiente, se vertió en agua y carbonato de potasio y se extrajo con EtOAc. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente hasta sequedad. El residuo (0,126 g) se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (10 μm) (eluyente: DCM/MeOH/NH₄OH 95/5/0,1). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente. Se cristalizó el residuo en dietil éter. Se retiró por filtración el precipitado y se secó, produciendo 0,027 g (54%) de compuesto 16, punto de fusión: 121°C.

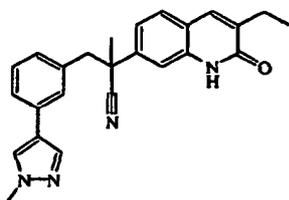
20

25

Ejemplo B15

Preparación de compuesto 17

30



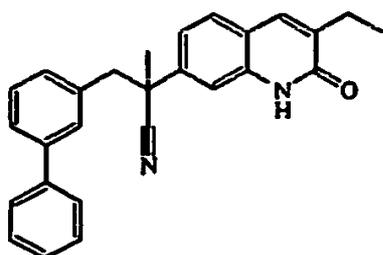
HCl 3 N (1,5 ml) se añadió gota a gota a temperatura ambiente a una disolución de producto intermedio 28 (0,0004 mol) en dioxano (3 ml). Se agitó la mezcla a 80°C durante la noche, entonces se enfrió hasta temperatura ambiente, se vertió en hielo-agua. Se añadió EtOAc. Se basificó la mezcla con carbonato de potasio y se extrajo con EtOAc. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. Se cristalizó el residuo en dietil éter/CH₃CN. Se retiró por filtración el precipitado y se secó a vacío, produciendo 0,09 g (58%) de compuesto 17, punto de fusión: 170°C.

35

40

Ejemplo B16

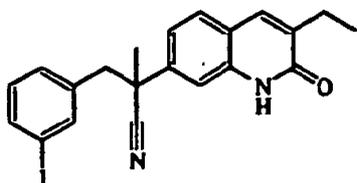
Preparación de compuesto 18



5 HCl 3 N (1 ml) se añadió gota a gota a temperatura ambiente a una disolución de producto intermedio 29 (0,0003 mol) en dioxano (2 ml). Se agitó la mezcla a 70°C durante la noche, entonces se enfrió hasta temperatura ambiente, se vertió en hielo-agua. Se añadió EtOAc. Se basificó la mezcla con carbonato de potasio y se extrajo con EtOAc. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. Esta fracción se cristalizó en CH₃CN/DIPE. Se retiró por filtración el precipitado y se secó a vacío, produciendo 0,083 g (72%) de compuesto 18, punto de fusión: 192°C.

10 Ejemplo B17

Preparación de compuesto 19

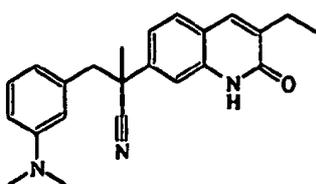


15 HCl 3 N (1 ml) se añadió gota a gota a una disolución de producto intermedio 5 (0,0002 mol) en dioxano (2 ml). Se agitó la mezcla a 70°C durante la noche, entonces se llevó hasta temperatura ambiente, se vertió en hielo-agua. Se añadió EtOAc. Se basificó la mezcla con carbonato de potasio y se extrajo con EtOAc. Se lavó la fase orgánica con NaCl saturado, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. Esta fracción se lavó con dietil éter. Se retiró por filtración el precipitado y se secó a vacío, produciendo 0,104 g (90%) de compuesto 19, punto de fusión: 158°C.

20 Ejemplo B18

Preparación de compuesto 20

25

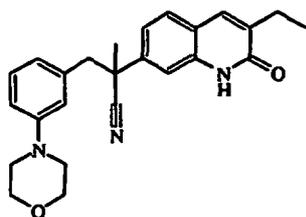


30 HCl 3 N (0,2 ml) se añadió gota a gota a temperatura ambiente a una disolución de producto intermedio 30 (0,00004 mol) en dioxano (1 ml). Se agitó la mezcla a 70°C durante la noche, entonces se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió en hielo-agua. Se añadió EtOAc. Se basificó la mezcla con carbonato de potasio al 10% y se extrajo con EtOAc. Se lavó la fase orgánica con NaCl saturado, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (3,5 μm) (gradiente de elución: DCM/MeOH/NH₄OH desde 100/0/0 hasta 96/4/0,4). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente, produciendo 0,009 g (63%) de compuesto 20, punto de fusión: 193°C.

35

Ejemplo B19

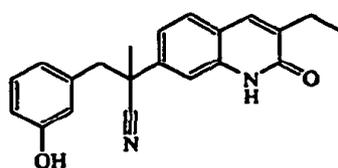
Preparación de compuesto 21



5 HCl 3 N (0,5 ml) se añadió gota a gota a temperatura ambiente a una disolución de producto intermedio 31 (0,0009 mol) en dioxano (1 ml). Se agitó la mezcla a 80°C durante la noche, entonces se enfrió hasta temperatura ambiente, se vertió en hielo-agua. Se añadió EtOAc. Se basificó la mezcla con carbonato de potasio y se extrajo con EtOAc. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. Esta fracción se cristalizó en dietil éter. Se retiró por filtración el precipitado y se secó a vacío, produciendo 0,014 g (38%) de compuesto 21, punto de fusión: 162°C.

10 Ejemplo B20

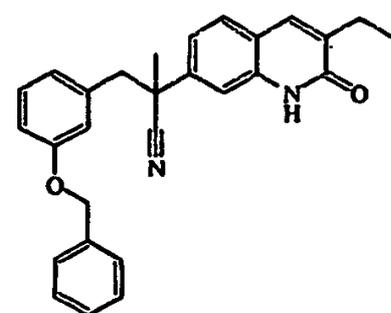
Preparación de compuesto 22



15 Una mezcla de producto intermedio 33 (0,0004 mol) en HCl 3 N (5 ml) y dioxano (10 ml) se agitó a 80°C durante 15 horas, entonces se enfrió hasta temperatura ambiente, se vertió en hielo-agua, se basificó con carbonato de potasio y se extrajo con EtOAc. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente hasta sequedad. Se cristalizó el residuo en 2-propanona/dietil éter. Se retiró por filtración el precipitado y se secó, produciendo 0,113 g (85%) de compuesto 22, punto de fusión: 217°C.

20 Ejemplo B21

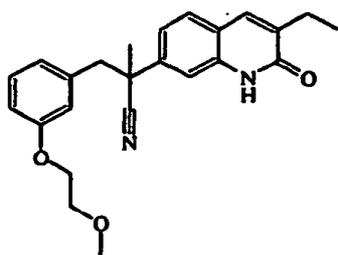
Preparación de compuesto 23



25
30 Una mezcla de producto intermedio 34 (0,0007 mol) en HCl 3 N (15 ml) y dioxano (20 ml) se agitó a 80°C durante 15 horas, entonces se enfrió hasta temperatura ambiente, se vertió en hielo-agua, se basificó con K₂CO₃ y se extrajo con EtOAc. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente hasta sequedad. Se cristalizó el residuo en dietil éter. Se retiró por filtración el precipitado y se secó, produciendo 0,192 g (65%) de compuesto 23, punto de fusión: 150°C.

35 Ejemplo B22

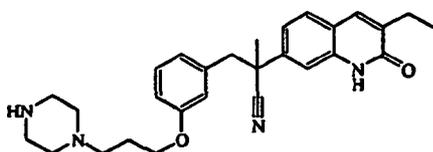
Preparación de compuesto 24



- 5 Una mezcla de producto intermedio 35 (0,0005 mol) en HCl 3 N (15 ml) y dioxano (20 ml) se agitó a 80°C durante 15 horas, entonces se enfrió hasta temperatura ambiente, se vertió en hielo-agua, se basificó con carbonato de potasio y se extrajo con EtOAc. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente hasta sequedad. El residuo se cristalizó en 2-propanona/dietil éter. Se retiró por filtración el precipitado y se secó, produciendo 0,125 g (62%) de compuesto 24, punto de fusión: 134°C.

10 Ejemplo B23

Preparación de compuesto 25

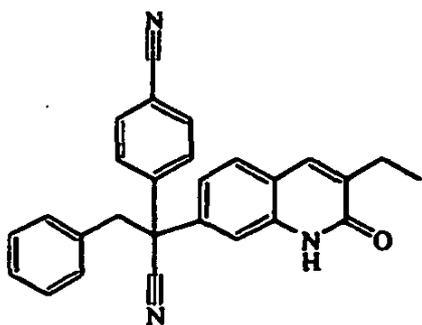


- 15 Una mezcla de producto intermedio 37 (0,0005 mol) en HCl 3 N (15 ml) y dioxano (15 ml) se agitó a 80°C durante 15 horas, entonces se enfrió hasta temperatura ambiente, se vertió en hielo-agua, se basificó con carbonato de potasio y se extrajo con EtOAc. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente hasta sequedad. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (3,5 μm) (gradiente de elución: DCM/MeOH/NH₄OH desde 97/3/0,3 hasta 88/12/1,2). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente, produciendo 0,14 g (56%) de compuesto 25, punto de fusión: 50°C.
- 20

25 Ejemplo B24

Preparación de compuesto 26

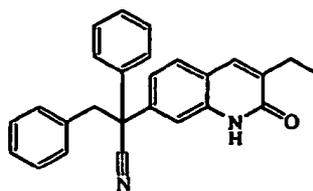
25



- 30 Una mezcla de producto intermedio 41 (0,0003 mol) en HCl 3 N (2 ml) y dioxano (2 ml) se agitó a 80°C durante la noche, entonces se vertió en carbonato de potasio al 10% y se extrajo con DCM. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (3,5 μm) (gradiente de elución: DCM/MeOH/NH₄OH desde 100/0/0 hasta 97/3/0,3). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente. El residuo se lavó con dietil éter. Se retiró por filtración el precipitado y se secó a vacío, produciendo 0,033 g (26%) de compuesto 26, punto de fusión: 255°C.

35 Ejemplo B25

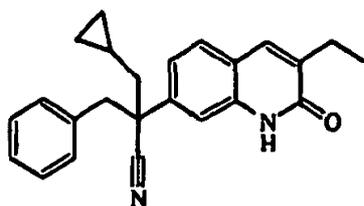
Preparación de compuesto 27



Una mezcla de producto intermedio 45 (0,0019 mol) en HCl 3 N (2 ml) y dioxano (4 ml) se agitó a reflujo durante la noche, se vertió en agua y se extrajo con DCM. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. Se cristalizó el residuo en DIPE. Se retiró por filtración el precipitado y se secó, produciendo 0,429 g (57%) compuesto 27, punto de fusión: 229°C.

Ejemplo B26

10 Preparación de compuesto 28

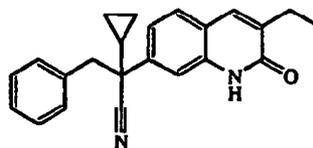


HCl 3 N (0,7 ml) se añadió gota a gota a temperatura ambiente a una disolución de producto intermedio 51 (0,0001 mol) en dioxano (1,5 ml). Se agitó la mezcla a 70°C durante la noche, se llevó hasta temperatura ambiente y se vertió en hielo-agua. Se añadió EtOAc. Se basificó la mezcla con carbonato de potasio y se extrajo con EtOAc. Se lavó la fase orgánica con NaCl saturado, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. Esta fracción se lavó con dietil éter/DIPE. Se retiró por filtración el precipitado y se secó a vacío, produciendo 0,054 g (80%) de compuesto 28, punto de fusión: 212°C.

20

Ejemplo B27

Preparación de compuesto 29



25

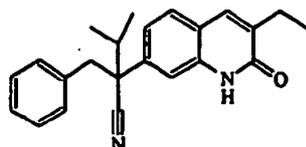
Una mezcla de producto intermedio 55 (0,0009 mol) en HCl 3 N (1,5 ml) y dioxano (3 ml) se agitó a reflujo durante la noche, se vertió en carbonato de potasio al 10% y se extrajo con DCM. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. Se cristalizó el residuo en DIPE. Se retiró por filtración el precipitado y se secó, produciendo 0,208 g (65%) de compuesto 29, punto de fusión: 186°C.

30

Ejemplo B28

Preparación de compuesto 30

35



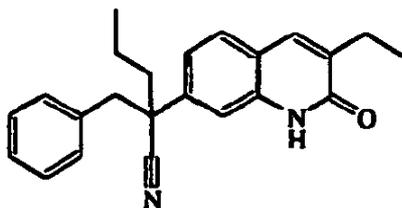
HCl 3 N (0,8 ml) se añadió gota a gota a una disolución de producto intermedio 56 (0,0002 mol) en dioxano (2 ml). Se agitó la mezcla a 70°C durante la noche, se llevó hasta temperatura ambiente y se vertió en hielo-agua. Se añadió EtOAc. Se basificó la mezcla con carbonato de potasio y se extrajo con EtOAc. Se lavó la fase orgánica con NaCl saturado, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo se lavó con dietil éter. Se retiró por filtración el precipitado y se secó a vacío, produciendo 0,048 g (59%) de compuesto 30, punto de fusión: 234°C.

40

Ejemplo B29

45

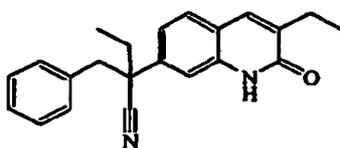
Preparación de compuesto 31



- 5 Una mezcla de producto intermedio 60 (0,0012 mol) en HCl 3 N (2 ml) y dioxano (4 ml) se agitó a reflujo durante la noche, se vertió en carbonato de potasio al 10% y se extrajo con DCM. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó el disolvente. Se cristalizó el residuo en DIPE. Se retiró por filtración el precipitado y se secó, produciendo 0,256 g (62%) de compuesto 31, punto de fusión: 210°C.

10 Ejemplo B30

Preparación de compuesto 32

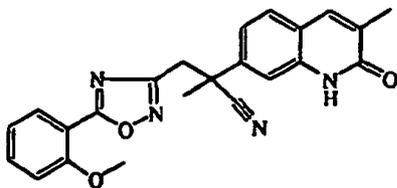


- 15 Una mezcla de producto intermedio 64 (0,0007 mol) en HCl 3 N (2 ml) y dioxano (4 ml) se agitó a reflujo durante la noche, se vertió en carbonato de potasio al 10% y se extrajo con DCM. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó el disolvente. Se cristalizó el residuo en DIPE. Se retiró por filtración el precipitado y se secó, produciendo 0,116 g (49%) de compuesto 32, punto de fusión: 198°C.

20

Ejemplo B31

Preparación de compuesto 33



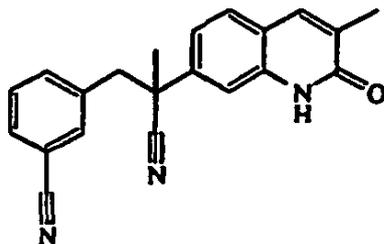
25

- HCl 3 N (1,5 ml) se añadió gota a gota a temperatura ambiente a una disolución de producto intermedio 68 (0,0004 mol) en dioxano (3 ml). Se agitó la mezcla a 70°C durante la noche, entonces se enfrió hasta temperatura ambiente, se vertió en hielo-agua, se basificó con carbonato de potasio y se extrajo con DCM. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó el disolvente. Se cristalizó el residuo en dietil éter. Se retiró por filtración el precipitado y se secó, produciendo 0,138 g (81%) de compuesto 33, punto de fusión: 130°C.

30

Ejemplo B32

35 Preparación de compuesto 34

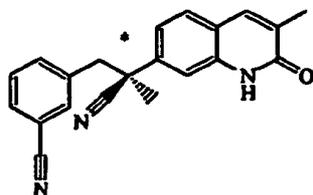


- 40 HCl 3 N (1 ml) se añadió gota a gota a temperatura ambiente a una disolución de producto intermedio 69 (0,0003 mol) en dioxano (2 ml). Se agitó la mezcla a 80°C durante 6 horas, entonces se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió en hielo-agua. Se añadió EtOAc. Se basificó la mezcla con carbonato de potasio y se extrajo con EtOAc.

Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó el disolvente. Esta fracción se lavó con dietil éter. Se retiró por filtración el precipitado y se secó, produciendo 0,069 g (66%) de compuesto 34, punto de fusión: 260°C.

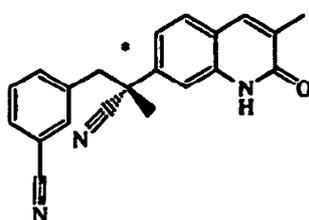
Ejemplo B33

5



compuesto 35 (enantiómero A)

10 Preparación de compuestos 35 y 36



compuesto 36 (enantiómero B)

15

HCl 3 N (5 ml) se añadió gota a gota a temperatura ambiente a una disolución de producto intermedio 69 (0,0001 mol) en dioxano (10 ml). Se agitó la mezcla a 70°C durante la noche, entonces se llevó hasta temperatura ambiente y se vertió en hielo-agua. Se añadió DCM. Se basificó la mezcla con carbonato de potasio y se extrajo con DCM/MeOH (poca cantidad). Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó el disolvente. Esta fracción se llevó a MeOH (200 ml)/THF (poca cantidad)/DCM (poca cantidad). La mezcla se calentó y se retiró por filtración el precipitado y se secó, produciendo 0,37 g de mezcla racémica (65%). Se evaporó la fase madre y los dos enantiómeros se separaron mediante cromatografía en columna sobre Chiralpak® AD (20 μm) (eluyente: MeOH 100). Se recogieron dos fracciones y se evaporó el disolvente, produciendo: 0,063 g de F1 (11%) y 0,064 g de F2 (11%). F1 se lavó con MeOH. Se retiró por filtración el precipitado y se secó a vacío, produciendo 0,049 g (9%) de compuesto 35, punto de fusión: 233°C y $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +89,72$ (DMF; $c=0,25$). F2 se lavó con MeOH. Se retiró por filtración el precipitado y se secó a vacío, produciendo 0,05 g (9%) de compuesto 36, punto de fusión: 226°C y $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -89,39$ (DMF; $c=0,27$)).

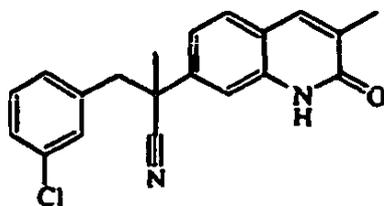
20

25

30

Ejemplo B34

Preparación de compuesto 37



35

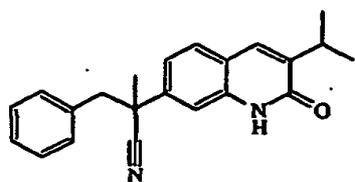
HCl 3 N (1 ml) se añadió gota a gota a temperatura ambiente a una disolución de producto intermedio 70 (0,0004 mol) en dioxano (2 ml). Se agitó la mezcla a 70°C durante la noche, entonces se llevó hasta temperatura ambiente. Se filtró el precipitado, se lavó con dietil éter, se llevó a DCM, se vertió en hielo-agua, se basificó con carbonato de potasio y se extrajo con EtOAc. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo se llevó a dietil éter. Se retiró por filtración el precipitado y se secó a vacío, produciendo 0,09 g (67%) de compuesto 37, punto de fusión: 242°C.

40

Ejemplo B35

Preparación de compuesto 38

45

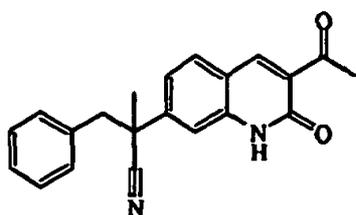


- 5 HCl 3 N (2,5 ml) se añadió gota a gota a temperatura ambiente a una disolución de producto intermedio 76 (0,0008 mol) en C (5 ml). Se agitó la mezcla a 70°C durante la noche, se llevó hasta temperatura ambiente y se vertió en hielo-agua. Se añadió EtOAc. Se basificó la mezcla con carbonato de potasio y se extrajo con EtOAc. Se lavó la fase orgánica con agua, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo se lavó con dietil éter. Se retiró por filtración el precipitado y se secó, produciendo 0,17 g (63%) de compuesto 38, punto de fusión: 178°C.

Ejemplo B36

10

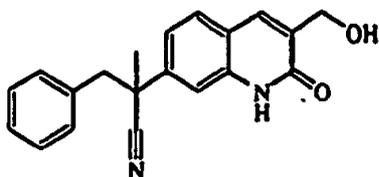
Preparación de compuesto 39



- 15 Una mezcla de producto intermedio 84 (0,0003 mol) en HCl 3 N (0,2 ml) y dioxano (4 ml) se agitó a 80°C durante 12 horas, entonces se vertió en carbonato de potasio 10% y se extrajo con DCM. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. Se cristalizó el residuo en DIPE. Se retiró por filtración el precipitado y se secó, produciendo 0,028 g (29%) de compuesto 39, punto de fusión: 194°C.

20 Ejemplo B37

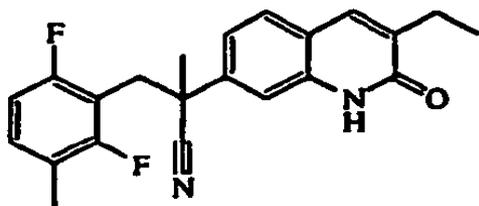
Preparación de compuesto 40



- 25 Una mezcla de producto intermedio 85 (0,0001 mol) en HCl 3 N (0,65 ml) y dioxano (2 ml) se agitó a 80°C durante 3 horas y se vertió en carbonato de potasio al 10%. Se filtró el precipitado, se lavó con agua, entonces con DIPE y se secó, produciendo 0,037 g (60%) de compuesto 40, punto de fusión de 176°C.

30 Ejemplo B38

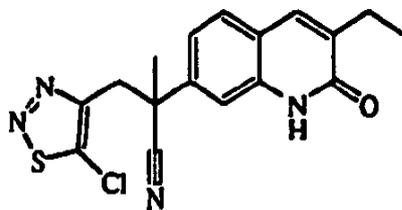
Preparación de compuesto 41



- 35 Una mezcla de producto intermedio 86 (0,0007 mol) en HCl 3 N (15 ml) y dioxano (15 ml) se agitó a 80°C durante 15 horas, entonces se enfrió hasta temperatura ambiente, se vertió en agua, se basificó con carbonato de potasio y se extrajo con EtOAc. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente hasta sequedad. Se cristalizó el residuo en 2-propanona/dietil éter. Se retiró por filtración el precipitado y se secó, produciendo 0,136 g (50%) de compuesto 41, punto de fusión: 190°C.
- 40

Ejemplo B39

Preparación de compuesto 42



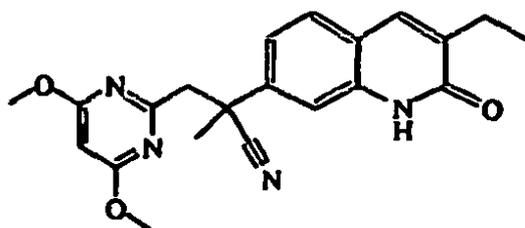
5

HCl 3 N (1 ml) se añadió a una disolución de producto intermedio 87 (0,0002 mol) en dioxano (3 ml). Se agitó la mezcla a 80°C durante 12 horas, se vertió en hielo-agua y se basificó con carbonato de potasio. La fase orgánica se extrajo con DCM, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (15-40 μm) (eluyente: DCM/MeOH/NH₄OH 99/1/0,1). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente. Se cristalizó el residuo en DIPE. Se retiró por filtración el precipitado y se secó, produciendo 0,024 g (28%) de compuesto 42, punto de fusión: 220°C.

10

Ejemplo B40

Preparación de compuesto 43



15

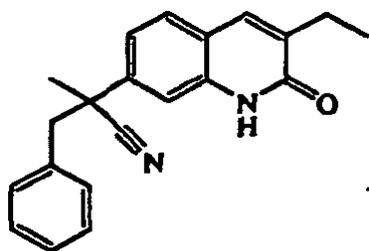
Una mezcla de producto intermedio 88 (0,0003 mol) en HCl 3 N (3 ml) y 1,4-dioxano (3 ml) se agitó a 80°C durante la noche, se basificó con carbonato de potasio al 10% y se extrajo con EtOAc. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo (0,2 g) se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (5 μm) (eluyente: DCM/MeOH de 100/0 a 96/4). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente, produciendo 0,003 g (3%) de compuesto 43, punto de fusión de 90°C.

20

25

Ejemplo B41

Preparación de compuesto 44

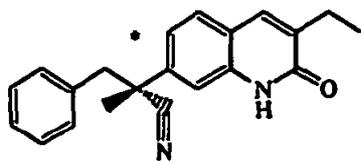


30

Una mezcla de producto intermedio 89 (0,0028 mol) en HCl 3 N (10 ml) y THF (10 ml) se agitó y se puso a reflujo durante 15 horas. Se añadió agua. Se basificó la mezcla con potasio. Se filtró el precipitado, se lavó con agua, entonces con DIPE y se secó, produciendo 0,72 g (81%) de compuesto 44, punto de fusión: 168°C.

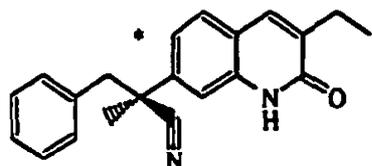
35

Ejemplo B42



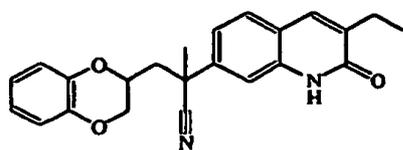
compuesto 45 (enantiómero A)

5 Preparación de compuestos 45 y 46



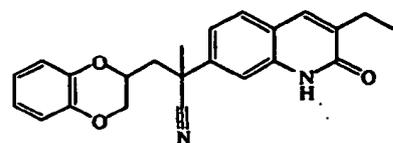
compuesto 46 (enantiómero B)

- 10 Una mezcla de producto intermedio 89 (0,033 mol) en HCl 3 N (100 ml) y 1,4-dioxano (100 ml) se agitó a 80°C durante la noche, entonces se enfrió hasta temperatura ambiente, se vertió en hielo-agua, se basificó con carbonato de potasio y se extrajo con EtOAc. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. Los dos enantiómeros se separaron en esta fracción (8,8 g) mediante cromatografía con fluidos supercríticos quirales (eluyente: CO₂/MeOH 40/60). Se recogieron dos fracciones y se evaporó el disolvente, produciendo 3,5 g de F1 y 3,5 g de F2. F1 se llevó a DIPE. Se retiró por filtración el precipitado y se secó, produciendo 3,24 g (31%) de compuesto 45 (punto de fusión: 162°C y $[\alpha]_D^{20} = +81,09$ (DMF; c=0,68)). F2 se cristalizó en MeOH, produciendo 3,29 g (31%) de compuesto 46 (punto de fusión: 177°C y $[\alpha]_D^{20} = -90,71$ (DMF; c=0,63))

20 Ejemplo B43

compuesto 47 (dia A)

25 Preparación de compuestos 47 y 48

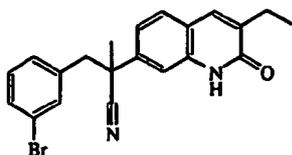


30 compuesto 48 (dia A)

- 35 Una mezcla de producto intermedio 90 (0,002 mol) en HCl 3 N (5 ml) y dioxano (5 ml) se agitó a 60°C durante la noche, entonces se enfrió hasta temperatura ambiente, se vertió en hielo-agua y se extrajo con EtOAc. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo (2,55 g) se cristalizó en dietil éter. Se filtró el precipitado. Se evaporó el filtrado. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (15-40 μm) (eluyente: DCM/MeOH/NH₄OH 99/1/0,1). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente. Los isómeros se separaron en el residuo (0,3 g, 40%) mediante cromatografía con fluidos supercríticos quirales (eluyente: CO₂/MeOH/isopropanol 90/10/0,5). Se recogieron dos fracciones y se evaporó el disolvente, produciendo 0,117 g de F1 y 0,095 g de F2. F1 se cristalizó en DIPE/DCM. Se retiró por filtración el precipitado y se secó, produciendo 0,072 g (7%) de compuesto 47, punto de fusión: 176°C. F2 se cristalizó en DIPE/DCM. Se retiró por filtración el precipitado y se secó, produciendo 0,062 g (9%) de compuesto 48, punto de fusión: 241°C.

Ejemplo B44

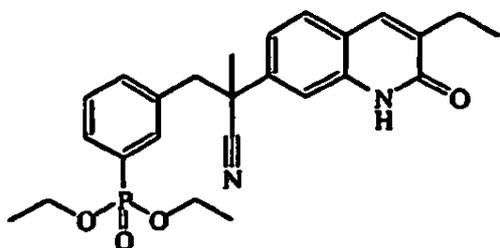
45 Preparación de compuesto 49



HCl 3 N (1 ml) se añadió gota a gota a temperatura ambiente a una disolución de producto intermedio 91 (0,0004 mol) en dioxano (2 ml). Se agitó la mezcla a 80°C durante la noche, entonces se enfrió hasta temperatura ambiente, se vertió en hielo-agua. Se añadió EtOAc. Se basificó la mezcla con carbonato de potasio y se extrajo con EtOAc. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. Se cristalizó el residuo en dietil éter. Se retiró por filtración el precipitado y se secó a vacío, produciendo 0,073 g (46%) de compuesto 49, punto de fusión: 186°C.

Ejemplo B45

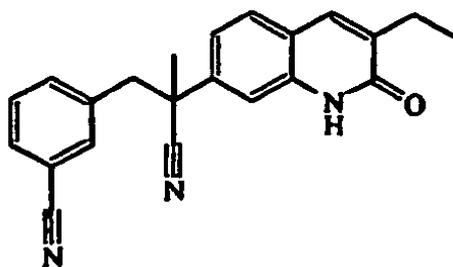
Preparación de compuesto 50



Una mezcla de compuesto 49 (0,0002 mol), éster dietílico del ácido fosfónico (0,0003 mol), acetato de paladio (0,0005 mol), trifetilfosfina (0,0001 mol) y DIPE (0,0003 mol) en etanol (4 ml) se agitó a reflujo durante 15 horas, entonces se enfrió hasta temperatura ambiente se vertió en agua y carbonato de potasio y se extrajo con EtOAc. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO₄) se filtró y se evaporó el disolvente hasta sequedad. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (15-40 μm) (gradiente de elución: DCM/MeOH desde 100/0 hasta 90/10). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente. Se cristalizó el residuo en MeOH/dietil éter. Se retiró por filtración el precipitado y se secó, produciendo 0,055 g (47%) de compuesto 50, punto de fusión: 80°C.

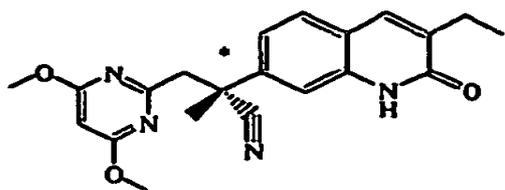
Ejemplo B46

Preparación de compuesto 51



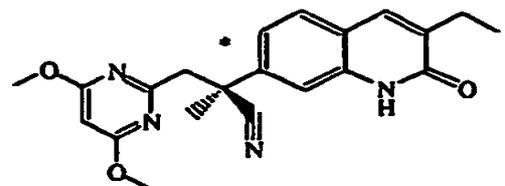
HCl 3 N (1 ml) se añadió gota a gota a temperatura ambiente a una disolución de producto intermedio 92 (0,0004 mol) en dioxano (2 ml). Se agitó la mezcla a 80°C durante la noche, entonces se enfrió hasta temperatura ambiente, se vertió en hielo-agua. Se añadió EtOAc. Se basificó la mezcla con carbonato de potasio y se extrajo con EtOAc. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo (0,09 g, 67%) se lavó con dietil éter. Se retiró por filtración el precipitado y se secó a vacío, produciendo 0,067 g (50%) de compuesto 51, punto de fusión: 192°C.

Ejemplo B47



compuesto 52 (enantiómero A)

5 Preparación de compuestos 52 y 53

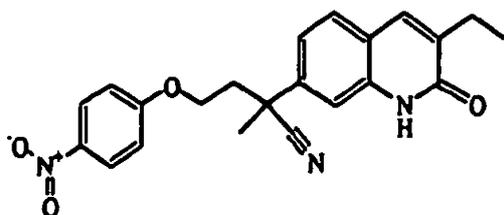


compuesto 53 (enantiómero B)

- 10 Sal de potasio de 2-metil-2-propanol (0,011 mol) se añadió a 5°C a una disolución de producto intermedio 93 (0,0044 mol) y 2-(clorometil)-4,6-dimetoxi-pirimidina (0,011 mol) en THF (35 ml) bajo flujo de N₂. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche, se vertió en hielo-agua y se extrajo con EtOAc. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (gradiente de elución: DCM/MeOH/NH₄OH desde 97/3/0,1 hasta 95/5/0,1) produciendo 1,3 g (78%) de compuesto 43. Los dos enantiómeros se separaron mediante cromatografía en columna sobre Chiralpak® AD (20 μm) (gradiente de elución: MeOH/iPA de 100/0 a 97,7/0,3). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente, produciendo 0,65 g de F1 y 0,58 g de F2. F1 se cristalizó en dietil éter. Se retiró por filtración el precipitado y se secó, produciendo 0,557 g (34%) de compuesto 52, punto de fusión: 178°C y $[\alpha]_D^{20} = -82,63$ (DMF; c=0,46). F2 se cristalizó en dietil éter. Se retiró por filtración el precipitado y se secó, produciendo 0,507 g (31%) de compuesto 53, punto de fusión: 163°C y $[\alpha]_D^{20} = +79,7$ (DMF; c=0,46).

Ejemplo B48

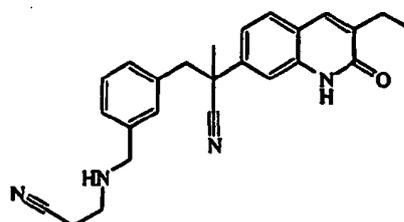
25 Preparación de compuesto 54



- 30 Una mezcla de producto intermedio 94 (0,0007 mol) en HCl 3 N (5 ml) y dioxano (5 ml) se agitó a 80°C durante la noche, se basificó con carbonato de potasio al 10% y se extrajo con EtOAc. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. Se cristalizó el residuo en dietil éter de 2-propanonal. Se retiró por filtración el precipitado y se secó, produciendo 0,18 g (60%) de compuesto 54, punto de fusión: 216°C.

Ejemplo B49

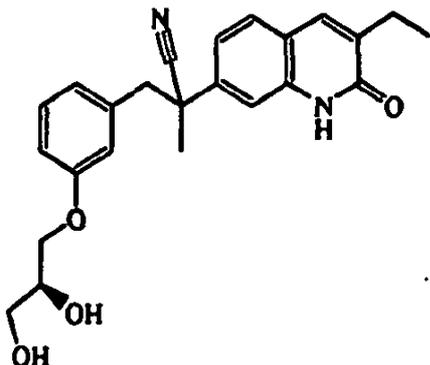
35 Preparación de compuesto 55



- HCl 3 N (0,5 ml) se añadió gota a gota a temperatura ambiente a una disolución de producto intermedio 95 (0,0001 mol) en dioxano (1 ml). Se agitó la mezcla a 70°C durante la noche, entonces se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió en hielo-agua. Se añadió EtOAc. Se basificó la mezcla con carbonato de potasio al 10% y se extrajo con EtOAc. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (5 μm) (eluyente: DCM/MeOH de 100/0 a 98/2). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente, produciendo 0,028 g (48%) de compuesto 55 (MH⁺=399; t_r=2,96; método C).

Ejemplo B50

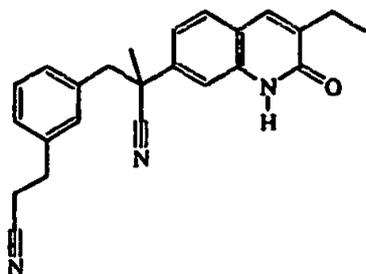
- 10 Preparación de compuesto 56



- 15 Una mezcla de producto intermedio 96 (0,0003 mol) en dioxano (5 ml) y HCl 3 N (5 ml) se agitó a 65°C durante 15 horas, entonces se enfrió hasta temperatura ambiente, se vertió en hielo-agua, se basificó con carbonato de potasio y se extrajo con EtOAc. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente, produciendo 0,038 g (97%) de compuesto 56 (MH⁺=407; t_r=8,25; método A).

20 Ejemplo B51

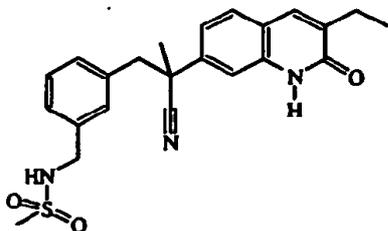
- Preparación de compuesto 169



- 25 Una mezcla de producto intermedio 98 (0,0003 mol) en HCl (3 N, 1 ml) y dioxano (2 ml) se agitó a 70°C durante 7 horas, entonces se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió en hielo-agua. Se añadió EtOAc. Se basificó la mezcla con K₂CO₃ al 10%. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente hasta sequedad. Se cristalizó el residuo en dietil éter/CH₃CN. Se retiró por filtración el precipitado y se secó a 60°C a vacío, produciendo 0,051 g (48%) de compuesto 169, punto de fusión: 149°C.

Ejemplo B52

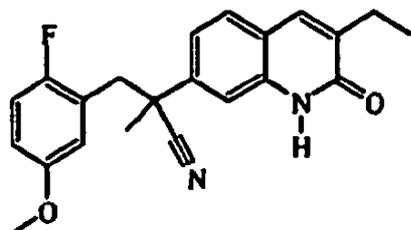
- 35 Preparación de compuesto 170



Una mezcla de producto intermedio 101 (0,0001 mol) y HCl (3 N, 0,4 ml) en dioxano (1 ml) se agitó a 70°C durante 6 horas, entonces se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió en agua. Se añadió EtOAc. La disolución se basificó con K_2CO_3 al 10%. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó el disolvente, produciendo 0,042 g (96%) de compuesto 170 ($MH^+=424$; $t_r=2,85$; método H).

Ejemplo B53

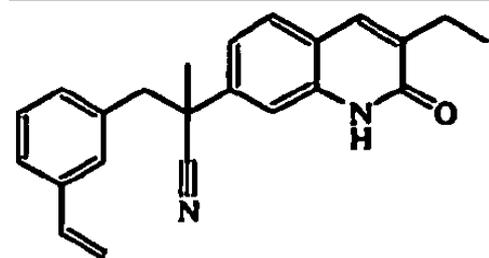
Preparación de compuesto 171



Una mezcla de producto intermedio 102 (0,0012 mol= A46) en 1,4-dioxano (10 ml) en HCl (3 N, 10 ml) se agitó a 80°C durante 3 horas, entonces se enfrió hasta temperatura ambiente, se basificó con K_2CO_3 al 10% y se extrajo con EtOAc. Se lavó la fase orgánica con agua, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó el disolvente hasta sequedad. Se cristalizó el residuo en dietil éter. Se retiró por filtración el precipitado y se secó a vacío, produciendo 0,27 g (59%) de compuesto 171, punto de fusión de 160°C.

Ejemplo B54

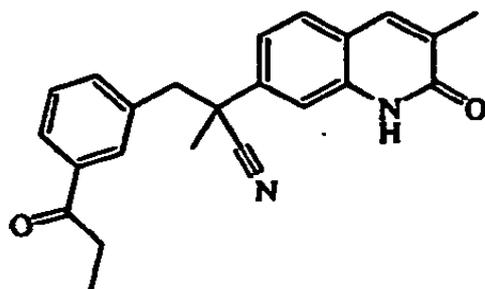
Preparación de compuesto 172



Una mezcla de compuesto 49 (0,0004 mol), tributyletenil-estannano (0,0006 mol) y tetrakis(trifenilfosfina)-paladio (0,053 g) en dioxano (5 ml) se agitó a 80°C durante 15 horas, entonces se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró sobre celita. Se evaporó el filtrado hasta sequedad. Se lavó la celita con DCM. Se evaporó el filtrado hasta sequedad. El residuo (0,456 g) se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (5 μm) (eluyente: DCM/Me-OH/ NH_4OH de 100/0/0 a 97/3/0,3). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente, produciendo 0,022 g (22%) de compuesto 172, punto de fusión: 130°C.

Ejemplo B55

Preparación de compuesto 173

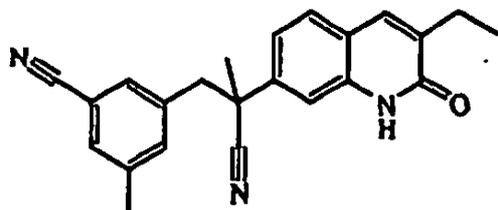


HCl 3 N (50 ml) se añadió a 100°C a una disolución de producto intermedio 103 (0,00003 mol) en 1,4-dioxano (250 μl). Se agitó la mezcla a 100°C durante 18 horas, entonces se enfrió hasta temperatura ambiente, se extinguió con NaOH (0,1 M) y se extrajo con EtOAc. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se

evaporó el disolvente a presión reducida, produciendo 0,0058 g (49%) de compuesto 173.

Ejemplo B56

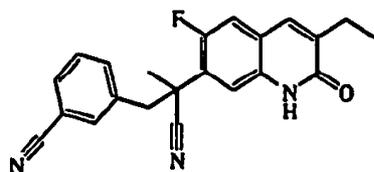
5 Preparación de compuesto 174



10 Una mezcla de producto intermedio 106 (0,0007 mol) en HCl 3 N (4 ml) y dioxano (10 ml) se agitó a 60°C durante 15 horas, entonces se enfrió hasta temperatura ambiente, se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente hasta sequedad. El residuo (0,24 g, 98%) se cristalizó en DIPE. Se retiró por filtración el precipitado y se secó, produciendo 0,191 g de compuesto 174, punto de fusión: 212°C.

15 Ejemplo B57

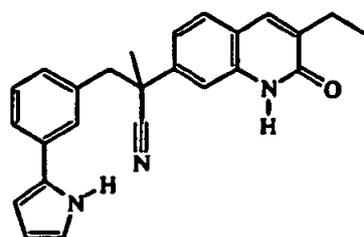
Preparación de compuesto 175



20 Una mezcla de producto intermedio 113 (0,0003 mol) en HCl (4 ml) y dioxano (4 ml) se agitó a 80°C durante 4 horas, se enfrió hasta temperatura ambiente, se basificó con K₂CO₃ (al 10%) y se extrajo con EtOAc. Se secó la fase orgánica sobre MgSO₄, se eliminó por filtración y se evaporó el disolvente hasta sequedad. Se cristalizó el residuo en dietil éter. Se retiró por filtración el precipitado y se secó, produciendo 0,09 g (72%) de compuesto 175, punto de fusión de 202°C.

Ejemplo B58

30 Preparación de compuesto 176

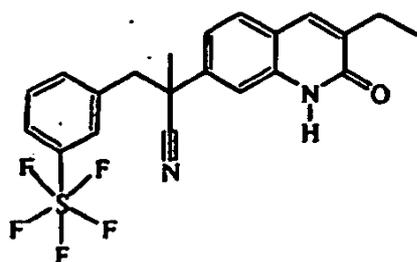


35 Una disolución de producto intermedio 114 (0,0004 mol), dioxano (1,5 ml) en HCl 3 N (4 ml) se agitó a 70°C durante 6 horas, se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió en hielo-agua. Se añadió EtOAc. Se basificó la mezcla con K₂CO₃ al 10%. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO₄) y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (30 g) (15-40 μm) (eluyente: DCM/MeOH/NH₄OH 97/3/0,1). Se recogió la fracción pura y se evaporó el disolvente. El residuo (0,08 g, 49%) se cristalizó en dietil éter/CH₃CN. El precipitado se eliminó por filtración y se secó a vacío a 60°C, produciendo 0,062 g (38%) de compuesto 176, punto de fusión de 194°C.

40

Ejemplo B59

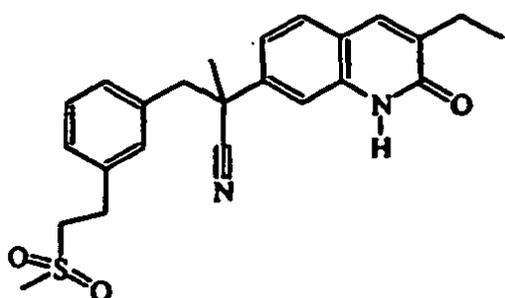
Preparación de compuesto 177



Una mezcla de producto intermedio 116 (0,001 mol) en HCl 3 N (5 ml) y dioxano (5 ml) se agitó a 80°C durante 4 horas, entonces se enfrió hasta temperatura ambiente, se vertió en agua fría, se basificó con NH₄OH y se extrajo con DCM. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente hasta sequedad. El residuo (0,55 g) se cristalizó en dietil éter. Se retiró por filtración el precipitado y se secó, produciendo 0,256 g (60%) de compuesto 177, punto de fusión de 124°C.

Ejemplo B60

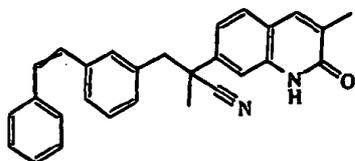
Preparación de compuesto 178



Una mezcla de producto intermedio 118 (0,0005 mol) en HCl 3 N (1 ml) y dioxano (5 ml) se agitó a 70°C durante la noche, entonces se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió en hielo-agua. Se añadió EtOAc. La disolución se basificó con K₂CO₃ al 10%. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. Se cristalizó el residuo en dietil éter/EtOH. Se retiró por filtración el precipitado y se secó, produciendo 0,173 g (78%) de compuesto 178, punto de fusión de 150°C.

Ejemplo B61

Preparación de compuesto 179

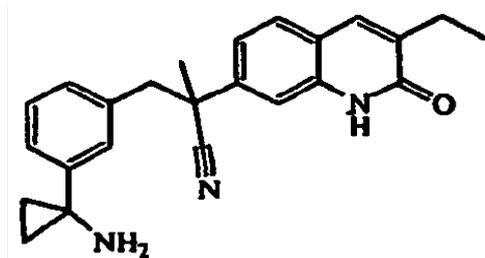


mezcla E/Z

Una disolución de producto intermedio 120 (0,00037 mol) en dioxano (4 ml) y HCl 3 N (1 ml) se agitó a 100°C durante 16 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se vertió en una disolución saturada de NaHCO₃, se extrajo con EtOAc, se lavó con agua y salmuera. Se secó la fase orgánica sobre MgSO₄, se eliminó por filtración y se evaporó el disolvente hasta sequedad. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: EtOAc/éter de petróleo: 50/50). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente hasta sequedad. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH de 100/0 a 90/10). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente hasta sequedad. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: acetona/éter de petróleo 50/50). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente hasta sequedad, produciendo 0,0703 g (46%) de compuesto 179, como un sólido de color blanco.

Ejemplo B62

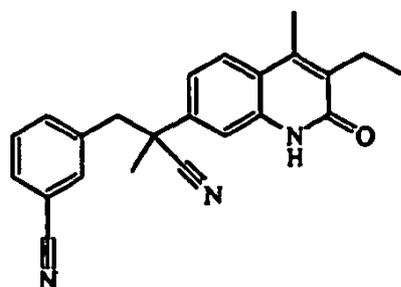
Preparación de compuesto 180



- 5 Una mezcla de producto intermedio 121 (40917799-AAA= A54) (0,0003 mol) en HCl 3 N (2 ml) y dioxano (2 ml) se agitó a 80°C durante 4 horas, entonces se enfrió hasta temperatura ambiente, se basificó con K₂CO₃ al 10% y se extrajo con EtOAc. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente hasta sequedad, produciendo 0,066 g (52%) de compuesto 180, punto de fusión de >250°C

10 Ejemplo B63

Preparación de compuesto 181

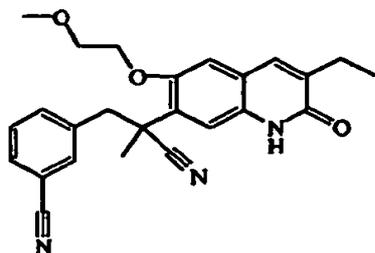


- 15 Una mezcla de producto intermedio 129 (0,0004 mol) en HCl 3 N (2 ml) y dioxano (2 ml) se agitó a 80°C durante 4 horas, se basificó con K₂CO₃ al 10% y se extrajo con EtOAc. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO₄) se filtró y se evaporó el disolvente hasta sequedad. Se cristalizó el residuo en DIPE. Se retiró por filtración el precipitado y se secó, produciendo 0,089 g (64%) de compuesto 181, punto de fusión de 204°C.

20

Ejemplo B64

Preparación de compuesto 182

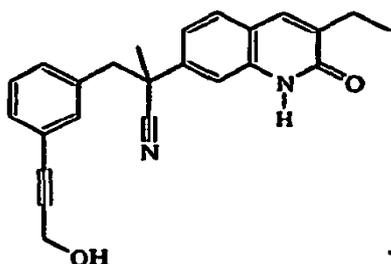


25

- 30 Una mezcla de producto intermedio 137 (0,0006 mol) en HCl 3 N (4 ml) y dioxano (4 ml) se agitó a 80°C durante 4 horas, se enfrió hasta temperatura ambiente, se basificó con K₂CO₃ (al 10%) y se extrajo con EtOAc. Se secó la fase orgánica sobre MgSO₄, se eliminó por filtración y se evaporó el disolvente hasta sequedad. Se cristalizó el residuo en acetona, DIPE y dietil éter. Se retiró por filtración el precipitado y se secó, produciendo 0,154 g (59%) de compuesto 182, punto de fusión de 130°C.

Ejemplo B65

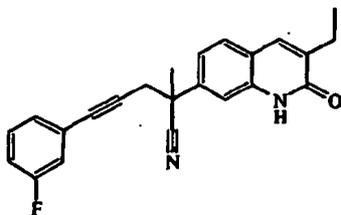
- 35 Preparación de compuesto 183



Una mezcla de producto intermedio 138 (0,0002 mol) en HCl 3 N (0,5 ml) y dioxano (2 ml) se agitó a 70°C durante 6 horas, entonces se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió en hielo-agua. Se añadió EtOAc. La disolución se basificó con K₂CO₃ acuoso. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna corta sobre gel de sílice (10 μm) (eluyente: DCM/MeOH/NH₄OH 98/210,1). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente. El residuo (0,09 g, 94%) se cristalizó en isopropanol. Se retiró por filtración el precipitado y se secó, produciendo 0,06 g (63%) de compuesto 183, punto de fusión de 182°C.

Ejemplo B66

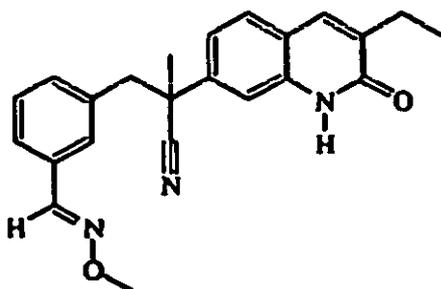
Preparación de compuesto 184



HCl 3 N (1 ml) se añadió a una disolución de producto intermedio 140 (0,00035 mol) en dioxano (3 ml). Se agitó la mezcla a 60°C durante la noche, se vertió en hielo-agua y se basificó con polvo de K₂CO₃. El residuo se extrajo con DCM. Se secó la fase orgánica (MgSO₄) y se evaporó el disolvente. El residuo (136 mg) se cristalizó en DIPE. El residuo (99 mg) se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (3,5 m) (eluyente DCM/MeOH/NH₄OH de 98/2/0,2 a 96/4/0,4). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente, produciendo 21 mg (17%) de compuesto 184, (MH⁺=359; t_r=3,95; método D).

Ejemplo B67

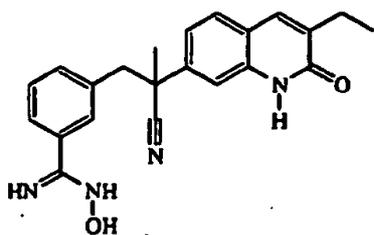
Preparación de compuesto 185



HCl 3 N (2 ml) se añadió a una disolución de producto intermedio 141 (0,0011 mol) en dioxano (6 ml). Se agitó la mezcla a 60°C durante 12 horas, se vertió en hielo-agua y se basificó con K₂CO₃. La fase orgánica se extrajo con DCM, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo (0,37 g) se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (15-40 μm) (eluyente: DCM/MeOH/NH₄OH 95/5/0,5). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente. El residuo (0,251 g, 63%) se cristalizó en DIPE. Se retiró por filtración el precipitado y se secó, produciendo 0,180 g de compuesto 185, punto de fusión de 170°C.

Ejemplo B68

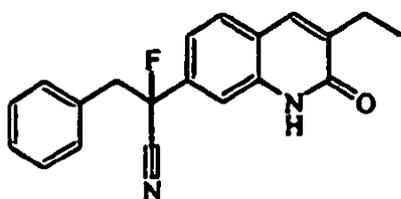
Preparación de compuesto 186



5 HCl 3 N (2 ml) se añadió a una disolución de producto intermedio 186 (0,0007 mol) en dioxano (7 ml). Se agitó la mezcla a 60°C durante 12 horas, se vertió en hielo-agua y se basificó con K_2CO_3 . La fase orgánica se extrajo con DCM, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo (0,3 g) se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (15-40 μm) (eluyente: DCM/MeOH 94/6). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente. El residuo (0,12 g, 45%) se cristalizó en DIPE. Se retiró por filtración el precipitado y se secó, produciendo 0,079 g de compuesto 186, ($MH^+=375$; $t_r=2,92$; método D)

10 Ejemplo B69

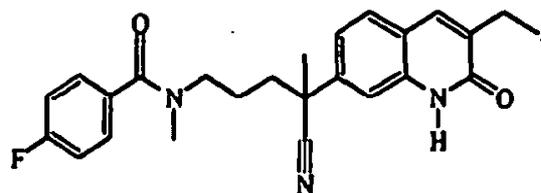
Preparación de compuesto 187



15 HCl 3 N (0,4 ml) se añadió gota a gota a una disolución de producto intermedio 143 (0,0001 mol) en dioxano (1 ml). Se agitó la mezcla a 70°C durante 6 horas, entonces se enfrió hasta temperatura ambiente, se vertió en hielo-agua, se basificó con K_2CO_3 y se extrajo con EtOAc. Se lavó la fase orgánica con NH_4Cl saturado, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (5 μm) (eluyente: DCM/ CH_3OH de 100/0 a 99,5/0,5). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente. El residuo (0,023 g, 48%) se lavó con DIPE. Se retiró por filtración el precipitado y se secó a vacío, produciendo 0,015 g (32%) de compuesto 187, punto de fusión de 176°C.

25 Ejemplo B70

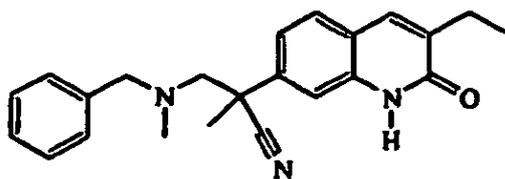
Preparación de compuesto 188



30 Una mezcla de producto intermedio 147 (0,0003 mol) en HCl 3 N (2 ml) y dioxano (2 ml) se agitó a 80°C durante 5 horas, entonces se enfrió hasta temperatura ambiente, se vertió en agua fría, se basificó con NH_4OH y se extrajo con DCM. Se separó la fase orgánica, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó el disolvente hasta sequedad. El residuo (0,073 g) se cristalizó en MeOH/DIPE. Se retiró por filtración el precipitado y se secó, produciendo 0,047 g (43%) de compuesto 188, punto de fusión de 256°C.

35 Ejemplo B71

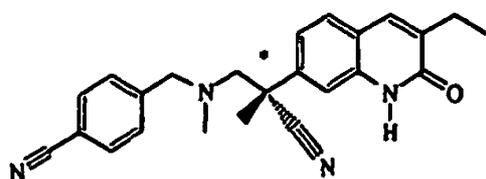
Preparación de compuesto 189



- 5 Una mezcla de producto intermedio 152 (0,0002 mol) en HCl 3 N (3 ml) y dioxano (3 ml) se agitó a 80°C durante la noche, entonces se enfrió hasta temperatura ambiente y se extrajo con DCM. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. Se cristalizó el residuo en dietil éter. Se retiró por filtración el precipitado y se secó, produciendo 0,07 g (68%) de compuesto 189, punto de fusión de 136°C.

Ejemplo B72

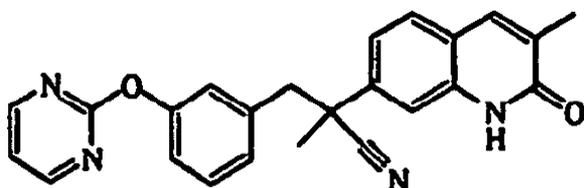
- 10 Preparación de compuesto 190



- 15 Una mezcla de producto intermedio 157 (0,0006 mol) en HCl 3 N (4 ml) y dioxano (4 ml) se agitó a 80°C durante 5 horas, entonces se enfrió hasta temperatura ambiente. Se añadió hielo. La disolución se basificó con NH₄OH y se extrajo con DCM. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente hasta sequedad. Se cristalizó el residuo en MeOH/DIPE. Se retiró por filtración el precipitado y se secó, produciendo 0,179 g (82%) de compuesto 190, punto de fusión de 106°C y $[\alpha]_D^{20} = +14,89^{\circ}$ (DMF; c=0,35)

20 Ejemplo B73

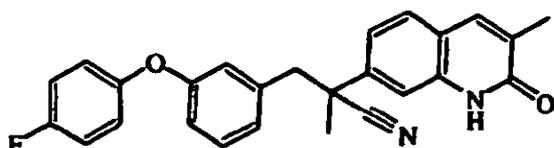
Preparación de compuesto 191



- 25 2-bromo-pirimidina (0,00068 mol), carbonato de cesio (0,00088 mol) y fluoruro de potasio (0,00068 mol) se añadieron a una disolución de producto intermedio 161 (0,00068 mol) en DMSO (6,8 ml). Se agitó la mezcla a 100°C durante 18 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se vertió en una disolución de 0,1 N NaOH, se extrajo con EtOAc, se lavó con 0,2 N HCl y salmuera. Se secó la fase orgánica sobre MgSO₄, se eliminó por filtración y se evaporó el disolvente hasta sequedad. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: 100% de EtOAc). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente hasta sequedad. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: éter de petróleo/EtOAc de 25/75 a 0/100). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente hasta sequedad, produciendo 0,0659 g (24%) de compuesto 191, como una espuma de color blanco.

Ejemplo B74

Preparación de compuesto 192



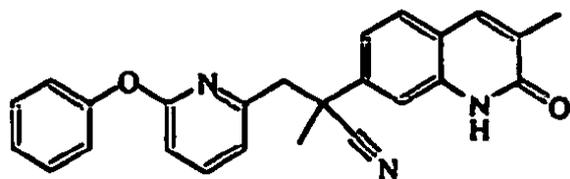
- 40 Una disolución de producto intermedio 162 (0,0013 mol) en dioxano (16 ml) y HCl 3 N (6 ml) se agitó a 90°C durante 18 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se vertió en una disolución saturada de NaHCO₃, se

extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera. Se secó la fase orgánica sobre $MgSO_4$, se eliminó por filtración y se evaporó el disolvente hasta sequedad. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: éter de petróleo/EtOAc 1/1). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente hasta sequedad, produciendo 0,35 g (65%) de compuesto 192, como una espuma de color amarillo.

5

Ejemplo B75

Preparación de compuesto 193



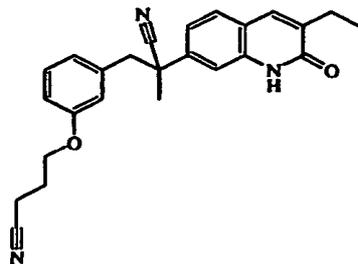
10

HCl 3 N (140 ml) se añadió a una disolución de producto intermedio 164 (0,0001 mol) en 1,4-dioxano (60051). Se agitó la mezcla a 80°C durante 18 horas, entonces se enfrió hasta temperatura ambiente, se extinguió con NaOH (0,1 M) y se extrajo con EtOAc. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó el disolvente a presión reducida. El residuo (0,023 g) se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: gasolina/EtOAc 50/50). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente. El residuo (0,009 g) se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (10 μm). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente, produciendo 0,0039 g (10%) de compuesto 193.

15

20 Ejemplo B76

Preparación de compuesto 194



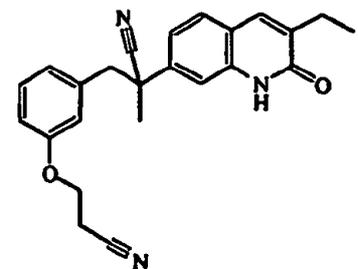
25

Una disolución de producto intermedio 165 (0,0003 mol), HCl 3 N (2 ml) en dioxano (5 ml) se agitó a 70°C durante 5 horas, se enfrió hasta temperatura ambiente, se vertió en hielo-agua, se basificó con K_2CO_3 , se extrajo con EtOAc. Se secó la fase orgánica sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó el disolvente hasta sequedad. El residuo (0,114 g, 99%) se cristalizó en diisopropiléter. Se retiró por filtración el precipitado y se secó, produciendo 0,074 g de compuesto 194, punto de fusión de 148°C.

30

Ejemplo B77

Preparación de compuesto 195



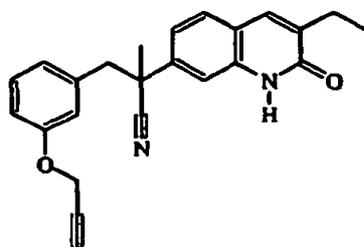
35

Una disolución de producto intermedio 166 (0,0002 mol) en HCl 3 N (1 ml) y dioxano (4 ml) se agitó a 60°C durante 4 horas, se enfrió hasta temperatura ambiente, se vertió en agua, se basificó con K_2CO_3 y se extrajo con EtOAc. Se secó la fase orgánica sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó el disolvente hasta sequedad. El residuo (0,068 g, 94%) se cristalizó en pentano/DIPE. Se retiró por filtración el precipitado y se secó, produciendo 0,054 g (70%) de compuesto 195, punto de fusión de 161°C.

40

Ejemplo B78

Preparación de compuesto 196



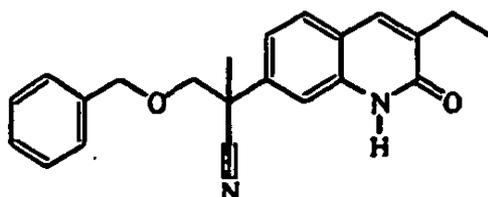
5

Una mezcla de producto intermedio 167 (0,0003 mol) en HCl 3 N (1 ml) y dioxano (3 ml) se agitó a 70°C durante 5 horas, entonces se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió en hielo-agua. Se añadió EtOAc. La disolución se basificó con K₂CO₃ al 10%. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo (0,1 g, 94%) se cristalizó en dietil éter. Se retiró por filtración el precipitado y se secó a 60°C a vacío, produciendo 0,09 g (85%) de compuesto 196, punto de fusión de 141°C.

10

Ejemplo B79

15 Preparación de compuesto 197

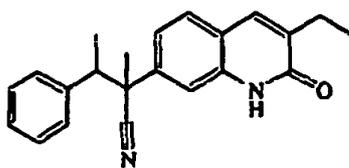


Una mezcla de producto intermedio 168 (0,0001 mol) en HCl 3 N (0,1 ml) y dioxano (0,1 ml) se agitó a 80°C durante 7 horas, se vertió en agua fría y se evaporó hasta sequedad, produciendo 0,0057 g (100%) de compuesto 197 (MH⁺=347; t_r=3,79; método D)

20

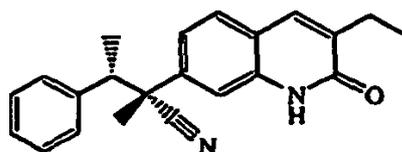
Ejemplo B80

25 Preparación de compuestos 198, 199 y 200



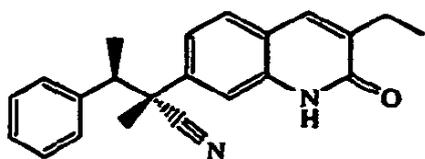
30 compuesto 198 (mezcla de diastereómeros 60/40)

y



35 compuesto 199 (dia (A))

y

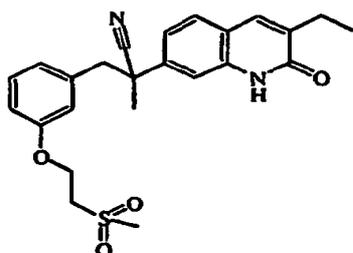


compuesto 200 (dia (B))

- 5 Sal de potasio de 2-metil-2-propanol (0,0025 mol) se añadió a temperatura ambiente a una disolución de producto intermedio 93 (0,001 mol) y (1-bromoetil)-benceno (0,002 mol) en THF (10 ml) bajo flujo de N₂. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche, se vertió en hielo-agua y se extrajo con EtOAc. Se cristalizó el residuo en dietil éter. Se retiró por filtración el precipitado y se secó, produciendo 0,513 g (78%) de compuesto 198 diastereoisómero mezcla 60/40 (, punto de fusión de 198°C. Parte de esta fracción (0,4 g) se sometió a
- 10 cromatografía sobre gel de sílice (10 μm) (eluyente: ciclohexano/ isopropanol/NH₄OH 90/10/0,1) para separar los diastereoisómeros. Se recogieron dos fracciones y se evaporó el disolvente, produciendo 0,13 g (25%) de compuesto 199 (dia (A)), punto de fusión de 250°C y 0,145 g de compuesto 200 dia (B)) (28%), punto de fusión de 233°C.

15 Ejemplo B81

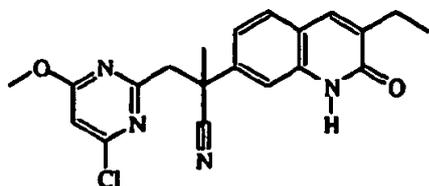
Preparación de compuesto 201



- 20 Una disolución de producto intermedio 169 (0,0007 mol), HCl 3 N (3 ml) en dioxano (10 ml) se agitó a 60°C durante 15 horas, se enfrió hasta temperatura ambiente, se vertió en hielo-agua, se basificó con K₂CO₃, se extrajo con EtOAc. Se secó la fase orgánica sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó el disolvente hasta sequedad. El residuo (0,285 g, 88%) se cristalizó en diisopropiléter. El precipitado se eliminó por filtración y se secó, produciendo 0,241 g (79%)
- 25 de compuesto 201, punto de fusión de 55°C (gomoso).

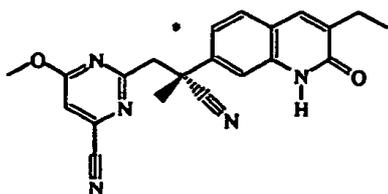
Ejemplo B82

- 30 a) Preparación de compuesto 202



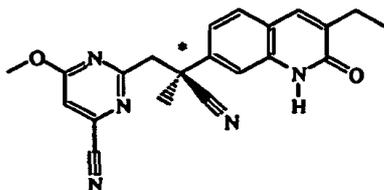
- 35 Sal de potasio de 2-metil-2-propanol (0,0021 mol) se añadió en porciones a una disolución de producto intermedio 93 (0,001 mol), producto intermedio 170 (0,0012 mol) en THF seco (10 ml) a 5°C bajo flujo de N₂. Se agitó la mezcla a 5°C durante 2 horas, se vertió en hielo-agua. Se añadió EtOAc. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO₄) y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (15-40 μm) (eluyente: ciclohexano/isopropanol 93/7). Se cristalizó el residuo en dietil éter. El precipitado se eliminó por filtración y se secó a vacío a 60°C, produciendo 0,11 g (28%) de compuesto 202, punto de fusión de 162°C.

- 40 b) Preparación de compuestos 203 y 204



compuesto 203 (enantiómero A)

5 y



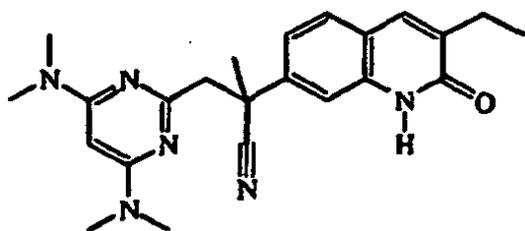
compuesto 203 (enantiómero A)

10

La reacción se realizó 3 veces con las mismas cantidades y se reunieron los experimentos para purificación. Tetrakis(trifenilfosfina)-paladio (0,0001 mol) se añadió a una disolución de compuesto 202 (0,0013 mol) y cianuro de zinc (0,0039 mol) en DMF seco (10 ml) a temperatura ambiente bajo flujo de N₂. Se agitó la mezcla a 165°C durante 30 minutos en un horno de microondas, se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió en hielo-agua. Se añadió EtOAc. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO₄) y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (15/40 μm) (eluyente: ciclohexano/isopropanol/NH₄OH 88/12/0,3). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente, produciendo 1,05 g (72%) de una mezcla racémica de compuestos. La mezcla racémica se separó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice quirales (20 μm) (eluyente: 100% de MeOH). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente, produciendo 0,506 g de F1 (35%) y 0,54 g de F2 (37%). F2 se cristalizó en dietil éter. Se filtró el precipitado y se secó a vacío a 60°C, produciendo 0,467 g (32%) de compuesto 203, punto de fusión de 179°C y $[\alpha]_D^{20} = -43,86$ (DMF; c=0,44). F2 se cristalizó en dietil éter. Se filtró el precipitado y se secó a vacío a 60°C, produciendo 0,450 g (31%) de compuesto 204, punto de fusión de 180°C y $[\alpha]_D^{20} = +42,73$ (DMF; c=0,43).

25 Ejemplo B83

Preparación de compuesto 205



30

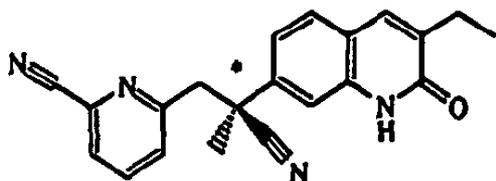
Una disolución de producto intermedio 173 (0,0004 mol), HCl 3 N (1 ml) en dioxano (4 ml) se agitó a 70°C durante 6 horas, se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió en hielo-agua. Se añadió EtOAc. Se basificó la mezcla con K₂CO₃ al 10%. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO₄) y se evaporó el disolvente. Se cristalizó el residuo en dietil éter. El precipitado se eliminó por filtración y se secó a vacío a 60°C, produciendo 0,11 g (76%) de compuesto 205, punto de fusión de 194°C.

35

Ejemplo B84

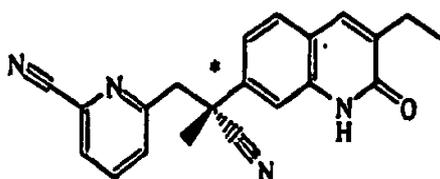
Preparación de compuestos 206 y 207

40



compuesto 206 (enantiómero A)

5 y



compuesto 207 (enantiómero B)

10

Una mezcla de producto intermedio 175 (0,0238 mol) en HCl 3 N (60 ml) y dioxano (250 ml) se agitó a 70°C durante 3 horas, entonces se enfrió hasta temperatura ambiente, se vertió en hielo-agua y se basificó con K₂CO₃ y se extrajo con EtOAc. Se lavó la fase orgánica con NaCl saturado, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente hasta sequedad, produciendo 7,2 g (88%) de una mezcla racémica de enantiómeros A y B. La mezcla racémica (7,2 g, 88%) se separó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice quiral (Chiralpak AD®, 20 μm). Se recogieron dos fracciones y se evaporó el disolvente, produciendo 3,4 g de F1 y 3,3 g de F2. F1 se cristalizó en cetona/dietil éter. Se retiró por filtración el precipitado y se secó, produciendo 2,54 g (42%) de compuesto 206 enantiómero A, punto de fusión: 121°C y $[\alpha]_D^{20} = +80,74$ (DMF; c=0,41). F2 se cristalizó en cetona/dietil éter. Se retiró por filtración el precipitado y se secó, produciendo 2,54 g (40%) de compuesto 207 enantiómero B, punto de fusión de 133°C y $[\alpha]_D^{20} = -79,48$ (DMF; c=0,38).

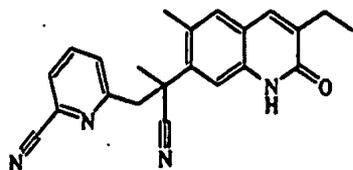
15

20

Ejemplo B85

Preparación de compuesto 208

25

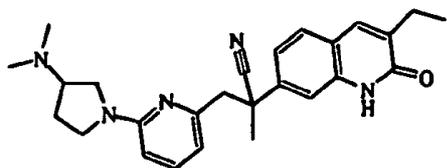


Una mezcla de producto intermedio 182 (0,0008 mol) en HCl 3 N (4 ml) y dioxano (4 ml) se agitó a 80°C durante 4 horas, entonces se enfrió hasta temperatura ambiente, se basificó con K₂CO₃ al 10% y se extrajo con EtOAc. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente hasta sequedad. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH/NH₄OH de 100/0/0 a 96/4/0,4). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente, produciendo 0,106 g (38%) de compuesto 208, punto de fusión de > 250°C.

30

35 Ejemplo B86

Preparación de compuesto 209



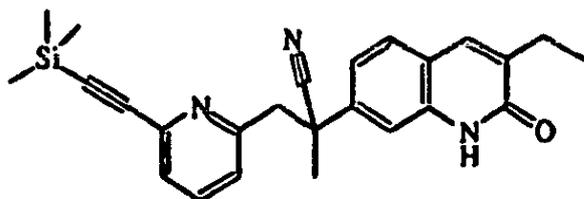
40

Una mezcla de producto intermedio 183 (0,00066 mol), HCl 3 N (4 ml) y dioxano (20 ml) se agitó a 70°C durante 15 horas, se enfrió hasta temperatura ambiente, se vertió en agua, se basificó con K₂CO₃, se extrajo con EtOAc. Se

5 secó la fase orgánica sobre $MgSO_4$, se eliminó por filtración y se evaporó el disolvente hasta sequedad. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice ($5\ \mu m$) (eluyente: DCM/MeOH/ NH_4OH del 100% a 92/8/0,8). El residuo (0,19 g) se purificó mediante cromatografía con fluidos supercríticos ($5\ \mu m$) (eluyente: CO_2 /MeOH/isopropanol 70/30/0,3). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente. El residuo (0,153 g) se cristalizó en diisopropiléter. Se retiró por filtración el precipitado y se secó, produciendo 0,089 g de compuesto 209, punto de fusión de $154^\circ C$.

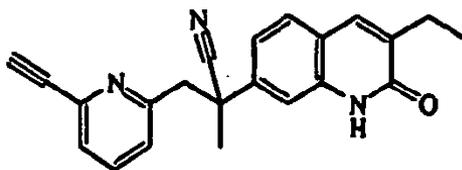
Ejemplo B87

10 a) Preparación de compuesto 210



15 Una mezcla de producto intermedio 184 (0,0002 mol) en HCl 3 N (0,5 ml) y dioxano (3 ml) se agitó a $70^\circ C$ durante 3 horas, entonces se enfrió hasta temperatura ambiente, se vertió en agua, se basificó con K_2CO_3 y se extrajo con EtOAc. Se separó la fase orgánica, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó el disolvente hasta sequedad, produciendo 0,109 g (100%) de compuesto 210.

20 b) Preparación de compuesto 211

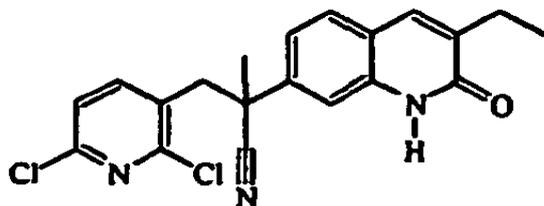


25 Carbonato de potasio (0,0004 mol) se añadió en porciones a $5^\circ C$ a una disolución de compuesto 210 (0,0002 mol) en MeOH (5 ml) bajo flujo de N_2 . Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas, se vertió en agua/ K_2CO_3 y se extrajo con EtOAc. Se separó la fase orgánica, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó el disolvente hasta sequedad. El residuo (0,08 g) se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice ($15-40\ \mu m$) (eluyente: DCM/MeOH 95/5). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente. El residuo (0,058 g, 65%) se cristalizó en dietil éter/2-propanona. Se retiró por filtración el precipitado y se secó, produciendo 0,035 g (27%) de compuesto 211, punto de fusión de $140^\circ C$.

30

Ejemplo B88

Preparación de compuesto 212

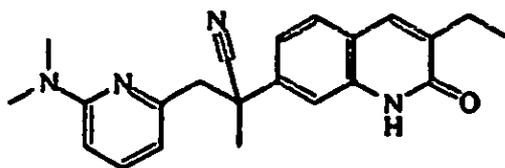


35

40 Una disolución de producto intermedio 185 (0,0009 mol) en HCl 3 N (3 ml) y dioxano (10 ml) se agitó a $70^\circ C$ durante la noche, se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió en hielo-agua. Se añadió EtOAc y se basificó con polvo de K_2CO_3 . Se separó la fase orgánica, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó el disolvente. Se cristalizó el residuo en dietil éter. Se filtró el precipitado y se secó a vacío a $60^\circ C$, produciendo 0,29 g (86%) de compuesto 212, punto de fusión de $222^\circ C$.

Ejemplo B89

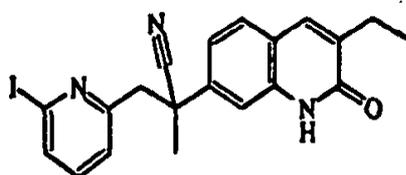
45 Preparación de compuesto 213



Una mezcla de producto intermedio 186 (0,0002 mol) en HCl 3 N (1 ml) y dioxano (3 ml) se agitó a 70°C durante 5 horas, se vertió en agua, se basificó con K₂CO₃ y se extrajo con EtOAc. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente hasta sequedad. El residuo (0,119 g) se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (3,5 μm) (eluyente: DCM/MeOH/NH₄OH de 100/0/0 a 96/4/0,4). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente. El residuo (0,076 g, 97%) se cristalizó en DIPE. Se retiró por filtración el precipitado y se secó, produciendo 0,057 g (79%) de compuesto 213, punto de fusión de 115°C.

10 Ejemplo B90

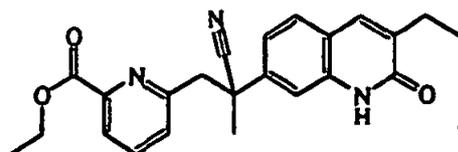
Preparación de compuesto 214



Una mezcla de producto intermedio 188 (0,0004 mol) en HCl 3 N (1 ml) y dioxano (5 ml) se agitó a 70°C durante 6 horas, entonces se enfrió hasta temperatura ambiente, se vertió en agua, se basificó con K₂CO₃ y se extrajo con EtOAc. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: CO₂/MeOH/isopropanol 92/8/0,3). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente. El residuo (0,173 g, 83%) se cristalizó en dietil éter. Se retiró por filtración el precipitado y se secó, produciendo 0,073 g (41%) de compuesto 214, punto de fusión de 131°C.

25 Ejemplo B91

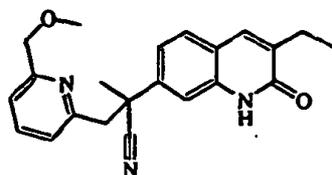
Preparación de compuesto 215



Una mezcla de producto intermedio 189 (0,0003 mol) en HCl 3 N (1 ml) y dioxano (5 ml) se agitó a 70°C durante 4 horas, entonces se enfrió hasta temperatura ambiente, se vertió en agua y se basificó con K₂CO₃. Se añadió EtOAc. Se retiró por filtración el precipitado y se secó. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente hasta sequedad. El residuo (0,057 g) se cristalizó en pentano/dietil éter. Se retiró por filtración el precipitado y se secó. El residuo (0,047 g) se llevó a K₂CO₃ al 10%. Se extrajo la mezcla con EtOAc. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente hasta sequedad. Se cristalizó el residuo en dietil éter. Se retiró por filtración el precipitado y se secó, produciendo 0,023 g (20%) de compuesto 215, punto de fusión de 60°C.

40 Ejemplo B92

Preparación de compuesto 216

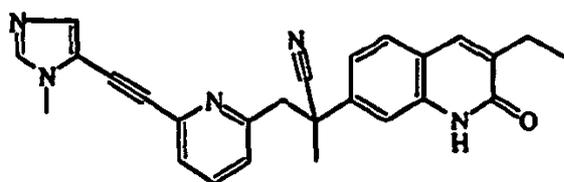


Una disolución de producto intermedio 192 (0,0003 mol) en HCl 3 N (1 ml) y dioxano (5 ml) se agitó a 70°C durante

15 horas, entonces se enfrió hasta temperatura ambiente, se vertió en agua, se basificó con K_2CO_3 y se extrajo con DCM. Se separó la fase orgánica, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó el disolvente hasta sequedad, produciendo 0,103 g (87%) de compuesto 216, punto de fusión de $153^\circ C$.

5 Ejemplo B93

Preparación de compuesto 217

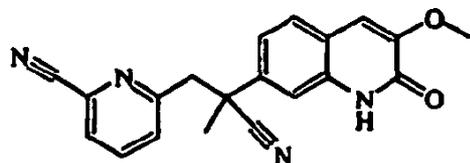


10 Se añadieron el compuesto 344 (0,0007 mol) y 5-etinil-1-metil-1H-imidazol (0,0034 mol) a una disolución de N-etiletanamina (0,0167 mol) en seco dioxano (10 ml) bajo flujo de N_2 . Se agitó la mezcla durante 10 minutos. Se añadieron en porciones yoduro de cobre (0,0002 mol) y diclorobis(trifenilfosfina)-paladio (0,0002 mol). Se agitó la mezcla durante 10 minutos entonces se agitó a $70^\circ C$ durante 6 horas, se enfrió hasta temperatura ambiente, se vertió en hielo-agua, se extrajo by EtOAc. Se secó la fase orgánica sobre $MgSO_4$, se eliminó por filtración y se evaporó el disolvente hasta sequedad. El residuo (0,443 g) se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (300 g, 15-40 μm) (eluyente: DCM/Me-OH/ NH_4OH 93/7/0,5). El residuo (0,08 g, 28%) se cristalizó en diisopropiléter. Se retiró por filtración el precipitado y se secó, produciendo 0,042 g (14%) de compuesto 217, punto de fusión de $111^\circ C$.

20

Ejemplo B94

Preparación de compuesto 218



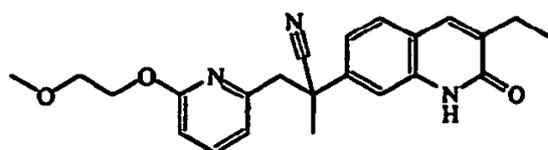
25 Una disolución de producto intermedio 198 (0,0003 mol) en HCl 3 N (1 ml) y dioxano (1 ml) se agitó a $65^\circ C$ durante 1 hora, entonces se enfrió hasta temperatura ambiente, se vertió en K_2CO_3 al 10% y se extrajo con DCM. Se separó la fase orgánica, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó el disolvente hasta sequedad. El residuo (0,17 g) se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (5 μm) (eluyente: DCM/MeOH/ NH_4OH de 100/0/0 a 94/6/0,6). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente hasta sequedad, produciendo 0,077 g (65%) de compuesto 218, punto de fusión de $95^\circ C$.

30

Ejemplo B95

35

Preparación de compuesto 219



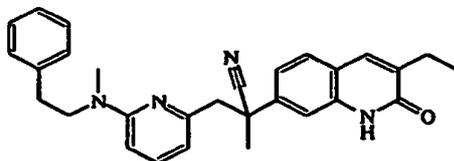
40 Una mezcla de producto intermedio 199 (0,0002 mol) en HCl 3 N (2 ml) y dioxano (10 ml) se agitó a $70^\circ C$ durante 3 horas, entonces se enfrió hasta temperatura ambiente, se vertió en agua, se basificó con K_2CO_3 y se extrajo con EtOAc. Se separó la fase orgánica, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó el disolvente hasta sequedad. El residuo (0,096 g) se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (10 μm) (eluyente: DCM/MeOH/ NH_4OH 97/3/0,1). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente. El residuo (0,026 g) se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: de MeOH/ NH_4HCO_3 99/5 a MeOH 100). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente, produciendo 0,023 g (29%) de compuesto 219 ($MH^+=392$; $t_r=3,46$; método D).

45

Ejemplo B96

Preparación de compuesto 220

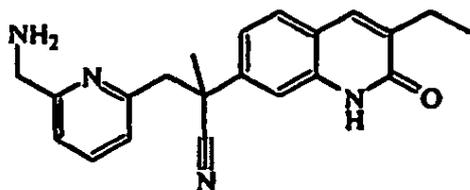
5

**. HCl**

Una mezcla de producto intermedio 200 (0,0003 mol) en HCl 3 N (2 ml) y dioxano (10 ml) se agitó a 60°C durante 6 horas, entonces se enfrió hasta temperatura ambiente, se vertió en agua, se basificó con K₂CO₃ y se extrajo con EtOAc. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente hasta sequedad. El residuo (0,153 g) se disolvió en MeOH/HCl (5 a 6 N en alcohol isopropílico) y se convirtió en la sal de ácido clorhídrico. Se retiró por filtración el precipitado y se secó. Se cristalizó el residuo en dietil éter. Se retiró por filtración el precipitado y se secó, produciendo 0,127 g (87%) de compuesto 220, punto de fusión de 99°C.

15 Ejemplo B97

Preparación de compuesto 221

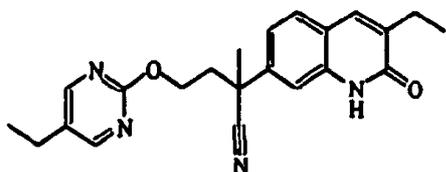


Una mezcla de producto intermedio 202 (0,0004 mol) en HCl 3 N (1 ml) y dioxano (4 ml) se agitó a 70°C durante 3 horas, entonces se enfrió hasta temperatura ambiente, se vertió en agua, se basificó con K₂CO₃ y se extrajo con EtOAc. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente hasta sequedad. El residuo (0,115 g) se cristalizó en DIPE. Se retiró por filtración el precipitado y se secó, produciendo 0,074 g (53%) de compuesto 221, punto de fusión de 65°C.

Ejemplo B98

Preparación de compuesto 222

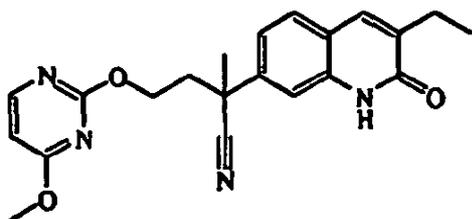
30



Una disolución de producto intermedio 205 (0,0007 mol) en HCl 3 N (3 ml) y dioxano (3 ml) se agitó a 65°C durante 1 hora, entonces se enfrió hasta temperatura ambiente, se vertió en K₂CO₃ al 10% y se extrajo con DCM. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente hasta sequedad. El residuo (0,3 g) se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (5 μm) (eluyente: DCM/MeOH/NH₄OH 98/2/0,2). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente hasta sequedad, produciendo 0,018 g (7%) de compuesto 222 (MH⁺=377; t_r=3,42; método D).

40 Ejemplo B99

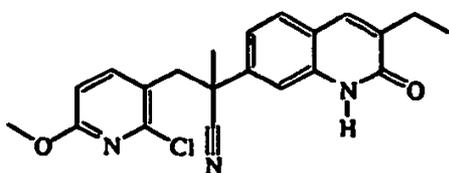
Preparación de compuesto 223



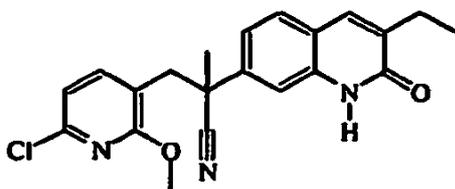
5 Yodotrimetil-silano (0,0017 mol) se añadió a temperatura ambiente a una disolución de producto intermedio 206 (0,0002 mol) en THF (2 ml) bajo flujo de N_2 . Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos y se diluyó con DCM. Se lavó la fase orgánica con K_2CO_3 al 10%, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó el disolvente hasta sequedad. El residuo (0,34 g) se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (15-40 μm) (eluyente: DCM/MeOH/NK4OH97/3/0,1). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente, produciendo 0,022 g (34%) de compuesto 223 ($MH^+ = 379$; $t_r = 3,19$; método D).

10 Ejemplo B100

Preparación de compuestos 224 y 225



15 compuesto 224 y

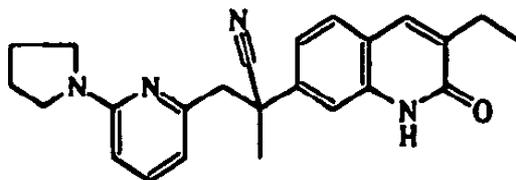


20 compuesto 225

Una disolución de compuesto 212 (0,0008 mol) y metanolato de sodio al 3,0% en MeOH (0,0023 mol) en MeOH (8 ml) se agitó y se puso a reflujo durante la noche, entonces se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió en hielo-agua. Se añadió EtOAc. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (15-40 μm) (eluyente: CH_3CN/NH_4HCO_3 de 50/50 a 100/0). Se recogieron dos fracciones y se evaporó el disolvente, produciendo 0,16 g de F1 (54%) y 0,02 g de F2 (7%). F1 se cristalizó en dietil éter. Se retiró por filtración el precipitado y se secó a 60°C a vacío, produciendo 0,14 g (47%) de compuesto 224, punto de fusión de 167°C. F2 se cristalizó en dietil éter. Se retiró por filtración el precipitado y se secó a 60°C a vacío, produciendo 0,012 g (4%) de compuesto 225, punto de fusión de 160°C.

Ejemplo B101

Preparación de compuesto 226



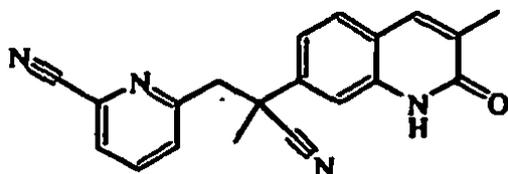
40 Una mezcla de compuesto 344 (0,0004 mol) y pirrolidina (0,0287 mol) se agitó a 120°C durante 20 minutos, se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. Se separó la fase orgánica, se secó ($MgSO_4$) se filtró y se evaporó el disolvente hasta sequedad. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (15-40 μm) (eluyente: DCM/MeOH de 100/0 a 90/10). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente. El residuo (0,197 g,

65%) se cristalizó en dietil éter. Se retiró por filtración el precipitado y se secó, produciendo 0,132 g (85%) de compuesto 226, punto de fusión de 155°C.

Ejemplo B102

5

Preparación de compuesto 227

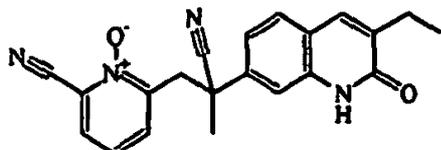


- 10 Bromuro de níquel (0,0005 mol) y cianuro de sodio (0,011 mol) se añadieron a una disolución de producto intermedio 163 (0,0005 mol) en N-metilpirrolidinona (700 ml). Se agitó la mezcla a 200°C en un horno de microondas durante 10 minutos (120W) y se extrajo con EtOAc. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: gasolina/EtOAc desde 50/50 hasta 20/80). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente, produciendo 0,038 g (21%) de compuesto 227.
- 15

Ejemplo B103

Preparación de compuesto 228

20

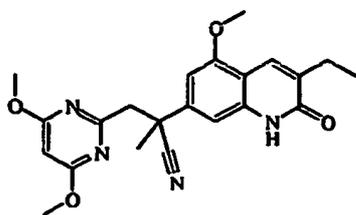


- 25 Ácido 3-cloro-bencenocarboxílico (0,0171 mol) se añadió a una disolución de compuesto 329 (0,0114 mol) en DCM (50 ml) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla durante 3 días, se vertió en agua, se basificó con K₂CO₃, se extrajo con EtOAc. Se secó la fase orgánica sobre MSO₄, se filtró y se evaporó el disolvente hasta sequedad. El residuo (0,235 g) se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (30 g) (15-40 μm) (eluyente DCM/MeOH/NH₄OH de 100 a 95/5/0,1). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente. El residuo (0,077 g, 30%) se cristalizó en diisopropiléter. El precipitado se eliminó por filtración y se secó, produciendo 0,053 g (21%) de compuesto 228, punto de fusión de 121°C.
- 30

Ejemplo B104

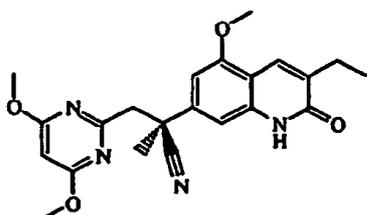
Preparación de compuestos 229, 230 y 231

35



compuesto 229 (racemato)

40

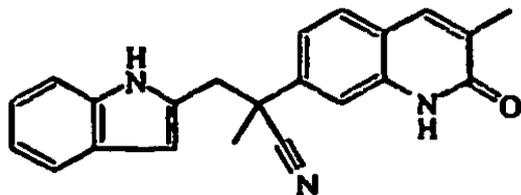


compuesto 230 (enantiómero A (*R))

EtOAc. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente hasta sequedad. El residuo (0,18 g) se cristalizó en dietil éter. Se retiró por filtración el precipitado y se secó, produciendo 0,152 g (100%) de compuesto 233, punto de fusión de 209°C.

5 Ejemplo B107

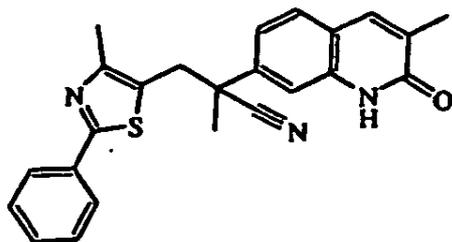
Preparación de compuesto 234



10 HCl 3 N (1 ml) se añadió gota a gota a una disolución de producto intermedio 215 (0,0002 mol) en dioxano (2 ml). Se agitó la mezcla a 70°C durante 5 horas, entonces se enfrió hasta temperatura ambiente, se vertió en hielo-agua, se basificó con K₂CO₃ y se extrajo con EtOAc. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH de 100/0 a 95/5). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente, produciendo 0,038 g (39,6%) de compuesto 234, punto de fusión de > 260°C.

Ejemplo B108

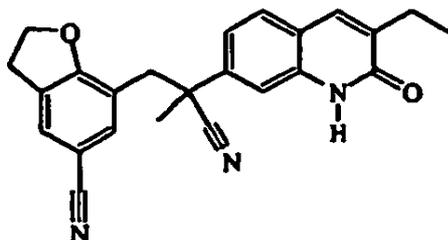
20 Preparación de compuesto 235



25 Una disolución de producto intermedio 216 (0,0006 mol) en dioxano (4 ml) y HCl 3 N (1,5 ml) se puso a reflujo durante 5 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se vertió en agua, se basificó con NaHCO₃, se extrajo con EtOAc, se lavó con agua y salmuera. Se secó la fase orgánica sobre MgSO₄, se eliminó por filtración y se evaporó el disolvente hasta sequedad. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH de 100/0 a 97/3). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente hasta sequedad. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: A) 0,1% de ácido fórmico en H₂O B) 0,1% de ácido fórmico en acetonitrilo, con un gradiente del 10-100% de B a lo largo de 17 minutos). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente hasta sequedad, produciendo 0,0546 g (21%) de compuesto 235, como un sólido de color blanco.

Ejemplo B109

35 Preparación de compuesto 236

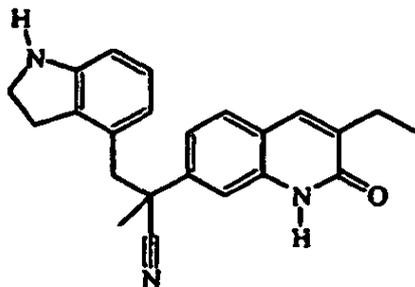


40 Una mezcla de producto intermedio 219 (0,0063 mol) en HCl 3 N (4 ml) y dioxano (4 ml) se agitó a 80°C durante 5 horas, entonces se enfrió hasta temperatura ambiente. Se filtró el precipitado, se lavó con agua y dietil éter y se secó. El residuo (0,044 g) se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (5 μm) (eluyente: DCM/MeOH/NH₄OH de 100/0/0 a 96/4/0,4). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente,

produciendo 0,012 g (0,5%) de compuesto 236, punto de fusión de 250°C.

Ejemplo B110

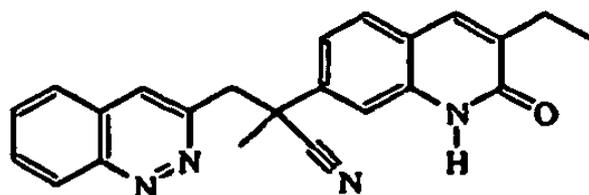
5 Preparación de compuesto 237



10 HCl 3 N (2 ml) se añadió a una disolución de producto intermedio 222 (0,0003 mol) en dioxano (3 ml). Se agitó la mezcla a 60°C durante la noche, se vertió en hielo-agua y se basificó con polvo de K₂CO₃. El residuo se extrajo con DCM. Se secó la fase orgánica sobre sulfato magnésico y se evaporó el disolvente. El residuo (0,13 g) se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (5 μm) (eluyente: DCM/MeOH/NH₄OH de 99/1/0,1 a 95/5/0,5). Se recogió la fracción pura y se evaporó el disolvente. El residuo (0,058 g, 55%) se cristalizó en DIPE. El precipitado se secó y se evaporó el disolvente, produciendo 0,036 g (33%) de compuesto 237, punto de fusión de 210-211°C.

Ejemplo B111

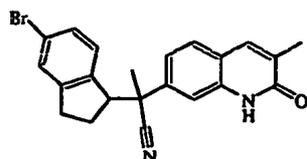
20 Preparación de compuesto 238



25 Sal de potasio de 2-metil-2-propanol (0,0022 mol) se añadió en porciones a 10°C a una disolución de producto intermedio 93 (0,0009 mol) y producto intermedio 224 (0,0013 mol) en THF (15 ml) bajo flujo de N₂. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 4 horas, se vertió en hielo-agua y se extrajo con EtOAc. Se lavó la fase orgánica con agua, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente hasta sequedad. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (15-40 μm) (eluyente: DCM/MeOH/NH₄OH 97/3/0,1). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente. El residuo (0,07 g) se cristalizó en DIPE. Se retiró por filtración el precipitado y se secó, produciendo 0,05 g (15%) de compuesto 238, punto de fusión de 250°C.

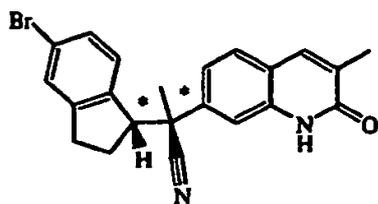
Ejemplo B112

30 a) Preparación de compuestos 239, 240, 241, 242, 243 y 244

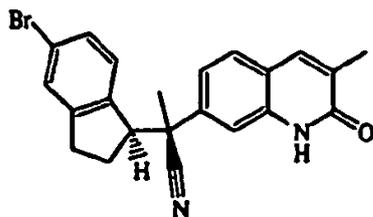


35

compuesto 243 (diastereoisómero A)

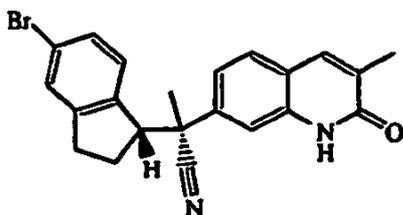


compuesto 242 (enantiómero B1)



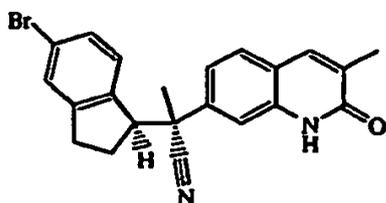
5

compuesto 239 (enantiómero A2)



10

compuesto 240 (enantiómero A1)



15

compuesto 241 (enantiómero B2)



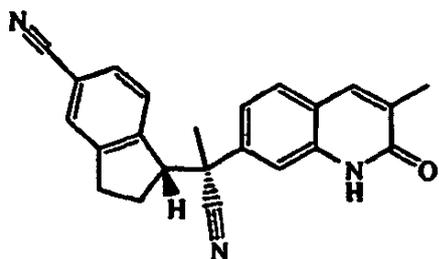
20

compuesto 244 (diastereómero B)

25

Una disolución de producto intermedio 225 (40995708-AAA= A98) (0,004 mol) en HCl 3 N (10 ml) y dioxano (10 ml) se agitó a 80°C durante 4 horas, entonces se enfrió hasta temperatura ambiente, se basificó con K₂CO₃ al 10% y se extrajo con EtOAc. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente hasta sequedad. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (15-40 μm) (eluyente: DCM/MeOH/NH₄OH 99/1/0,1), entonces se purificó mediante cromatografía con fluidos supercríticos (eluyente: CO₂/EtOH/isopropanol 73/27/0,3). Se recogieron seis fracciones y se evaporó el disolvente hasta sequedad, produciendo 0,04 g (2,5%) (A2) de compuesto 239, 0,17 g (1%) (A1) de compuesto 240, 0,043 g (2,7%) (B2) de compuesto 241, 0,01 g (0,6%) (B1) de compuesto 242, 0,36 g (22%) (dia A) de compuesto 243 y 0,27 g (17%) (dia B) de compuesto 244, punto de fusión de >250°C.

b) Preparación de compuesto 245



5

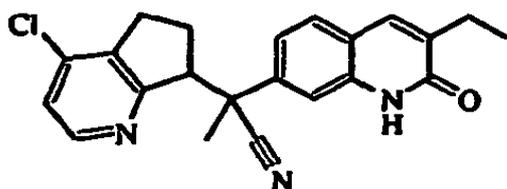
Compuesto 243 (0,000614 mol), cianuro de zinc (0,00123 mol) y tetrakis(trifenilfosfina)-paladio (0,000184 mol) en DMF (7 ml) se calentaron hasta 140°C bajo flujo de N₂ durante la noche. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió en agua. Se retiró por filtración el precipitado, se lavó con agua y se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (3-5 μm) (eluyente: DCM/MeOH/NH₄OH: 98/2/0,2). Se evaporaron las fracciones puras hasta sequedad, produciendo 0,103 g de (47%) compuesto 245 (MH⁺=354; t_r =3,47; método D).

10

Ejemplo B113

Preparación de compuestos 246 y 247

15



compuesto 246 (dia A) y compuesto 247 (dia B)

20 Yodotrimetil-silano (0,003 mol) se añadió a temperatura ambiente a una disolución de producto intermedio 227 (0,0003 mol) en THF (4 ml) bajo flujo de N₂. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos y se diluyó con DCM. Se lavó la fase orgánica con K₂CO₃ al 10%, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente hasta sequedad. El residuo (0,46 g) se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (3,5 μm) (eluyente: DCM/MeOH/NH₄OH desde 96/4/0,4 hasta 100/0/0). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente, produciendo 0,035 g (30%) de compuesto 246 (dia A), punto de fusión de 138°C.

25

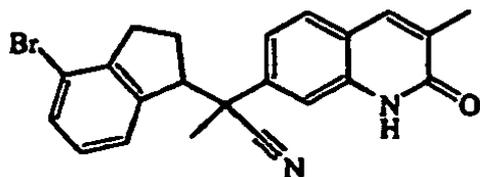
30 Yodotrimetil-silano (0,002 mol) se añadió a temperatura ambiente a una disolución de producto intermedio 228 (0,0002 mol) en THF (3 ml) bajo flujo de N₂. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos y se diluyó con DCM. Se lavó la fase orgánica con K₂CO₃ al 10%, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente hasta sequedad. El residuo (0,39 g) se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (3,5 μm) (eluyente: DCM/MeOH/NH₄OH desde 96/4/0,4 hasta 100/0/0). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente, produciendo 0,063 g (82%) de compuesto 247 (dia B) MH⁺=378; t_r =3,55; método D.

30

Ejemplo B114

35

Preparación de compuesto 248



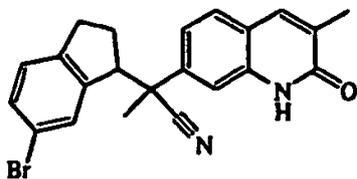
40 Una mezcla de producto intermedio 230 (0,0033 mol) en HCl 3 N (4 ml) y dioxano (10 ml) se agitó a 70°C durante 2 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se vertió en agua, se extrajo con EtOAc, se lavó con agua y salmuera. Se secó la fase orgánica sobre MgSO₄, se eliminó por filtración y se evaporó el disolvente hasta sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: EtOAc/isohehexano del 30 al 50%). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente hasta sequedad, produciendo 0,4 g (30%) de compuesto 248, como un sólido de color blanco.

45

Ejemplo B115

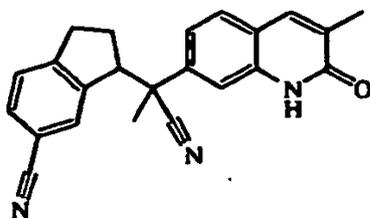
a) Preparación de compuesto 249

5



10 Una disolución de producto intermedio 231 (0,0003 mol) en HCl 3 N (1 ml) y dioxano (4 ml) se agitó a 80°C durante 2 horas, entonces se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con NaCl saturado (10 ml) y se extrajo dos veces con dietil éter (20 ml). Se secó la fase orgánica sobre MgSO₄, se eliminó por filtración y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: MeOH/DCM del 0 al 2%). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente, produciendo 0,028 g (48%) de compuesto 249, como un sólido de color amarillo.

15 b) Preparación de compuesto 250

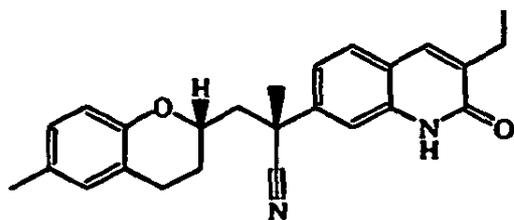


20 Una mezcla de compuesto 249 (0,0001 mol), bromuro de níquel (0,0001 mol) y cianuro de sodio (0,0003 mol) en 1-metil-2-pirrolidinona (150 ml) se agitó a 200°C en un horno de microondas (120W) durante 10 minutos y se extrajo con EtOAc. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: gasolina/EtOAc 50/50). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente, produciendo 0,014 g (31%) de compuesto 250.

25

Ejemplo B116

Preparación de compuestos 251 y 252

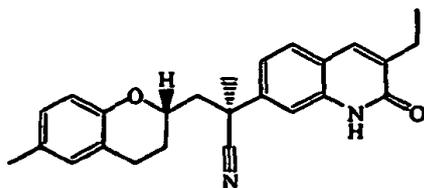


30

compuesto 251(diastereoisómero A)

y

35



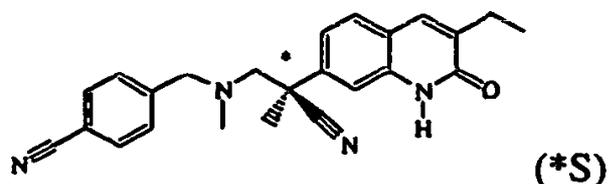
compuesto 252(diastereoisómero B)

HCl (2 ml) se añadió a una disolución de producto intermedio 236 (0,0005 mol) en dioxano (6 ml). Se agitó la mezcla a 60°C durante la noche, se vertió en hielo-agua y se basificó con polvo de K₂CO₃. El residuo se extrajo con DCM. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio y se evaporó el disolvente.

- 5 El residuo (235 mg) se purificó mediante cromatografía en columna con fluidos supercríticos (eluyente MeOH/CO₂/isopropilamina 10/90/0,5). Se recogieron dos fracciones puras y se evaporó el disolvente. El primer residuo (100 mg) se cristalizó en DIPE. Se retiró por filtración el precipitado y se secó, produciendo 89 mg ((36%) de compuesto 251 (diastereoisómero A), punto de fusión de 192°C.
- 10 El segundo residuo (74 mg) se cristalizó en DIPE. Se retiró por filtración el precipitado y se secó, produciendo 55 mg (22%) de compuesto 252 (diastereoisómero B) punto de fusión de 184°C.

Ejemplo B117

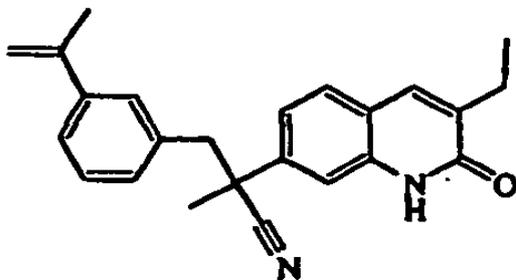
- 15 Preparación de compuesto 253



- 20 Una mezcla de producto intermedio 158 (0,0006 mol) en HCl 3 N (4 ml) y dioxano (4 ml) se agitó a 80°C durante 5 horas, entonces se enfrió hasta temperatura ambiente. Hielo se añadió. La disolución se basificó con NH₄OH y se extrajo con DCM. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO₄) se filtró y se evaporó el disolvente hasta sequedad. Se cristalizó el residuo en dietil éter. Se retiró por filtración el precipitado y se secó, produciendo 0,138 g (60%) de compuesto 253, punto de fusión de 116°C y $[\alpha]_D^{20} = -15,04$ (DMF; c=0,36).

25 Ejemplo B118

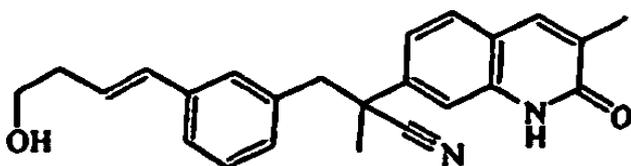
Preparación de compuesto 254



- 30 Una disolución de producto intermedio 238 (0,0005 mol) en HCl 3 N (1 ml) y dioxano (3 ml) se agitó a 50°C durante la noche y se concentró a vacío. El residuo se repartió entre NaHCO₃ y DCM. Se secaron las fracciones orgánicas combinadas y se concentraron a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (15-40 μm) (eluyente: DCM/MeOH/NH₄OH desde 99/1/0,1 hasta 96/4/10,1). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente, produciendo 0,092 g (52%) de compuesto 254.

Ejemplo B119

- 40 Preparación de compuesto 409

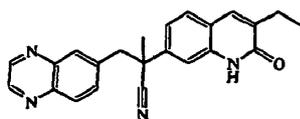


HCl 3 M (1,4 ml) se añadió a una disolución de producto intermedio 207 (0,0004 mol) en 1,4-dioxano (4 ml). Se agitó la mezcla y se puso a reflujo durante 18 horas, entonces se enfrió hasta temperatura ambiente, se vertió en NaHCO₃

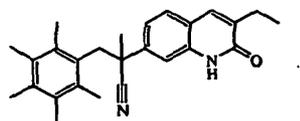
5 saturado y se extrajo con EtOAc. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo dos veces mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: DCM/MeOH 95/5 entonces desde 100/0 hasta 97/3). Se recogieron las fracciones puras y se evaporó el disolvente, produciendo 0,06 g (42%) de compuesto 409. La tabla F-1 enumera los compuestos que se prepararon según uno de los ejemplos anteriores.

Tabla F-1

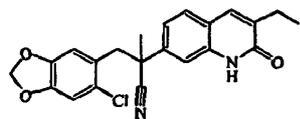
<p>.1,91 HCl, 2,19 H₂O; Co. nº 57; Ej. [B7]; p.f. 200°C</p>	<p>MH⁺=416; t_r=8,4; método A; Co. nº 58; Ej. [B7]</p>
<p>MH⁺=360; t_r=7,14; método A; Co. nº 59; Ej. [B7]</p>	<p>MH⁺=404; t_r=7,5; método A; Co. nº 60; Ej. [B7]</p>
<p>.2,05 HCl .2,93 H₂O; Co. nº 61; Ej. [B7]; p.f. 170°C.</p>	<p>MH⁺=418; t_r=2,86; método B; Co. nº 62; Ej. [B11]</p>
<p>MH⁺=388; t_r=2,86; método B; Co. nº 63; Ej. [B11]</p>	<p>Co. nº 64; Ej. [B 19]; p.f. 154°C</p>
<p>Co. nº 65; Ej. [B19]; p.f. 201°C</p>	<p>Co. nº 66; Ej. [B19]; p.f. 197°C</p>
<p>.0,19 H₂O; Co. nº 67; Ej. [B21], p.f. 120°C</p>	<p>Co. nº 68 ; Ej. [B23]; p.f. 135°C</p>



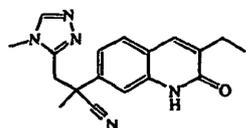
Co. n° 87; Ej. [B40]; p.f. 230°C



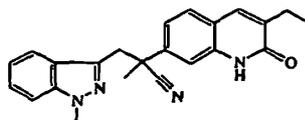
Co. n° 89; Ej. [B40]; p.f. 254°C



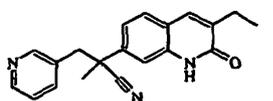
Co. n° 91; Ej. [B40]; p.f. 220°C



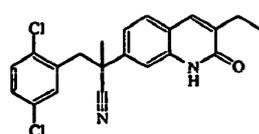
Co. n° 93; Ej. [B40]; p.f.: 80°C



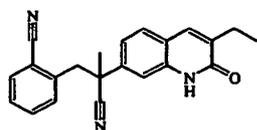
Co. n° 95; Ej. [B40]; p.f. 195°C



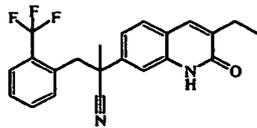
Co. n° 97; Ej. [B40]; p.f. 60°C



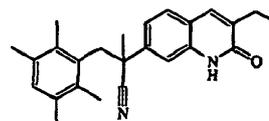
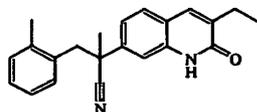
Co. n° 99; Ej. [B40]; p.f. 213°C



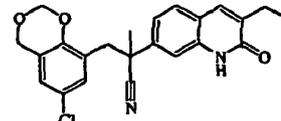
Co. n° 101; Ej. [B44]; p.f. 230°C



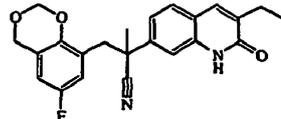
Co. n° 103; Ej. [B44]; p.f. 206°C



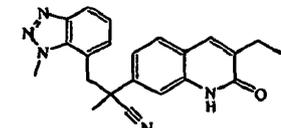
Co. n° 88; Ej. [B40]; p.f. 224°C



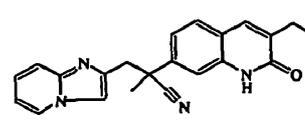
Co. n° 90; Ej. [B40]; p.f. 121°C



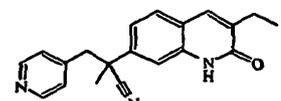
Co. n° 92; Ej. [B40]; p.f. 219°C



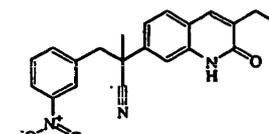
Co. n° 94; Ej. [B40]; p.f. 234°C



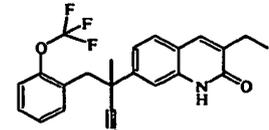
Co. n° 96; Ej. [B40]; p.f. 170°C



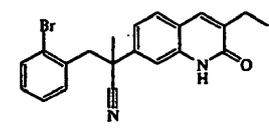
Co. n° 98; Ej. [B40]; p.f. 80°C



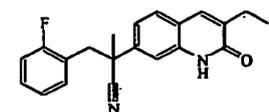
Co. n° 100; Ej. [B40]; p.f. 161°C



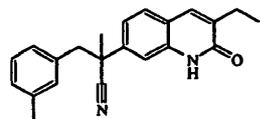
Co. n° 102; Ej. [B44]; p.f. 170°C



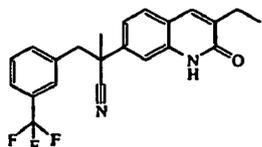
Co. n° 104; Ej. [B44]; p.f. 203°C



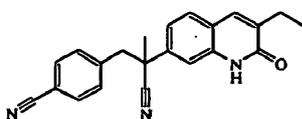
Co. n° 105; Ej. [B44]; p.f. 178°C



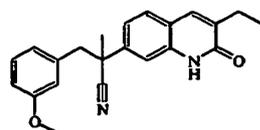
Co. n° 107; Ej. [B44]; p.f. 196°C



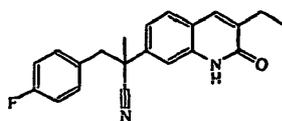
Co. n° 109; Ej. [B44]; p.f. 156°C



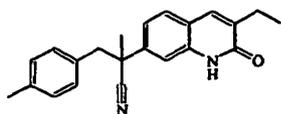
Co. n° 111; Ej. [B44]; p.f. 216°C



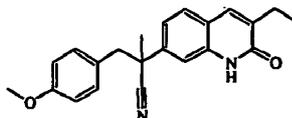
Co. n° 113; Ej. [B44]; p.f. 128°C



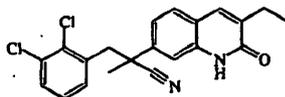
Co. n° 115; Ej. [B44]; p.f. 177°C



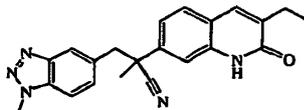
Co. n° 117; Ej. [B44]; p.f. 204°C



Co. n° 119; Ej. [B44]; p.f. 199°C

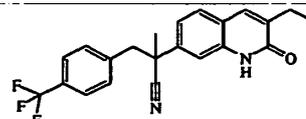


Co. n° 121; Ej. [B44]; p.f. 200°C

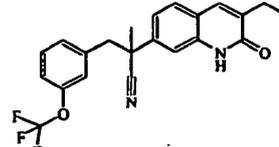


Co. n° 123; Ej. [B44]; p.f. 241°C

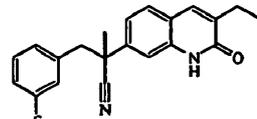
Co. n° 106; Ej. [B44]; p.f. 186°C



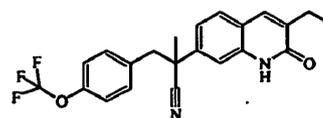
Co. n° 108; Ej. [B44]; p.f. 206°C



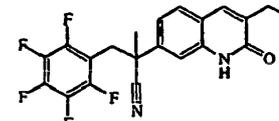
Co. n° 110; Ej. [B44]; p.f. 134°C



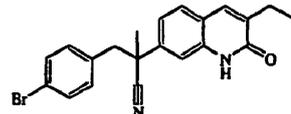
Co. n° 112; Ej. [B44]; p.f. 190°C



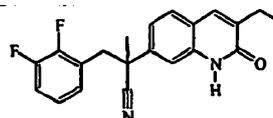
Co. n° 114; Ej. [B44]; p.f. 190°C



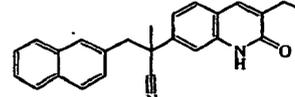
Co. n° 116; Ej. [B44]; p.f. 216°C



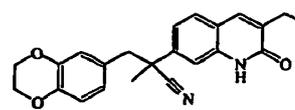
Co. n° 118; Ej. [B44]; p.f. 220°C



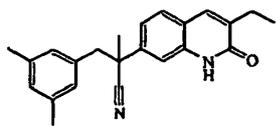
Co. n° 120; Ej. [B44]; p.f. 196°C



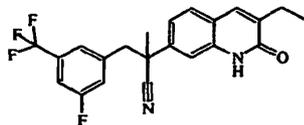
Co. n° 122; Ej. [B44]; p.f. 236°C



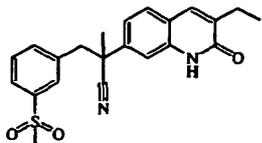
Co. n° 124; Ej. [B44]; p.f. 191°C



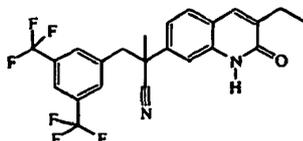
Co. n° 125; Ej. [B44]; p.f. 167°C



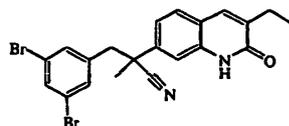
Co. n° 127; Ej. [B44]; p.f. 170°C



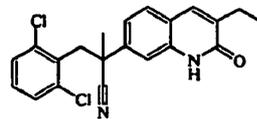
Co. n° 129; Ej. [B44]; p.f. 95°C



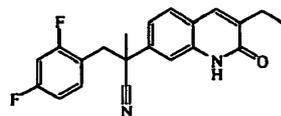
Co. n° 131; Ej. [B44]; p.f. 192°C



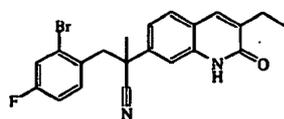
Co. n° 133; Ej. [B44]; p.f. 199°C



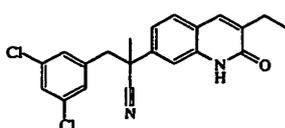
Co. n° 135; Ej. [B44]; p.f. 171°C



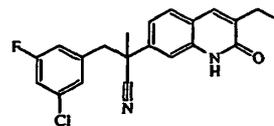
Co. n° 137; Ej. [B44]; p.f. 183°C



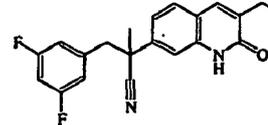
Co. n° 139; Ej. [B44]; p.f. 185°C



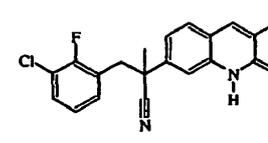
Co. n° 141; Ej. [B44]; p.f. 155°C



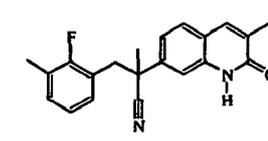
Co. n° 126; Ej. [B44]; p.f. 199°C



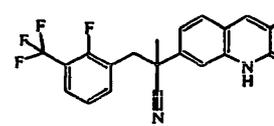
Co. n° 128; Ej. [B44]; p.f. 205°C



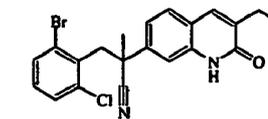
Co. n° 130; Ej. [B44]; p.f. 152°C



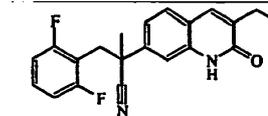
Co. n° 132; Ej. [B44]; p.f. 166°C



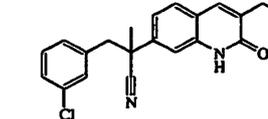
Co. n° 134; Ej. [B44]; p.f. 126°C



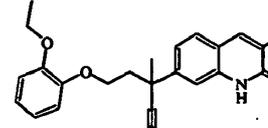
Co. n° 136; Ej. [B44]; p.f. 176°C



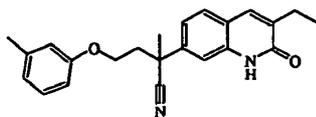
Co. n° 138; Ej. [B44]; p.f. 207°C



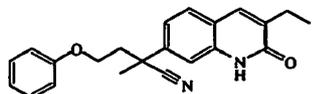
Co. n° 140; Ej. [B44]; p.f. 175°C



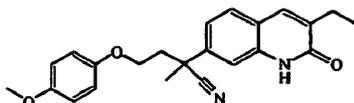
Co. n° 142; Ej. [B48]; p.f. 111°C



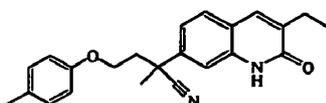
Co. n° 143; Ej. [B48]; p.f. 146°C



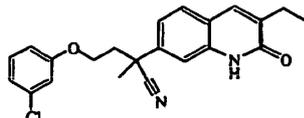
Co. n° 145; Ej. [B48]; p.f.:167°C



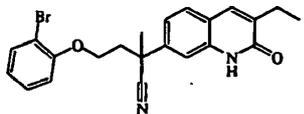
Co. n° 147; Ej. [B48]; p.f.: 170°C



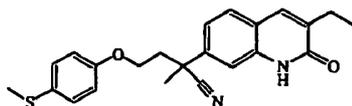
Co. n° 149; Ej. [B48]; p.f. 163°C



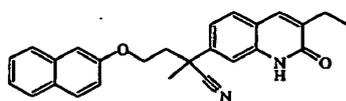
Co. n° 151; Ej. [B48]; p.f. 184°C



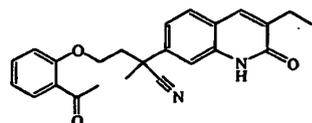
Co. n° 153; Ej. [B48]; p.f. 138°C



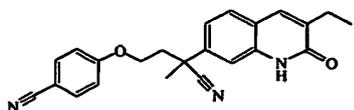
Co. n° 155; Ej. [B48]; p.f. 107°C



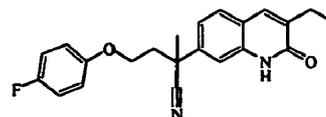
Co. n° 157; Ej. [B48]; p.f. 188°C



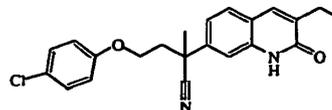
Co. n° 159; Ej. [B48]; p.f. 138°C



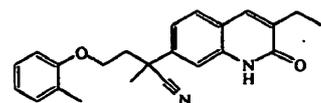
Co. n° 161; Ej. [B48]; p.f. 126°C



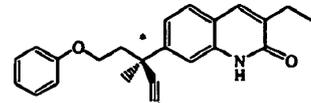
Co. n° 144; Ej. [B48]; p.f. 141°C



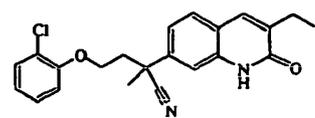
Co. n° 146; Ej. [B48]; p.f. 139°C



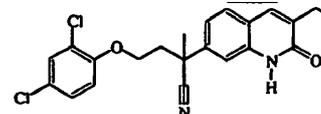
Co. n° 148; Ej. [B48]; p.f. 160°C



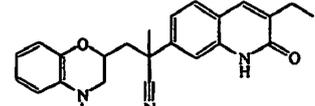
Enantiómero B; Co. n° 150; Ej. [B48]; p.f. 185°C



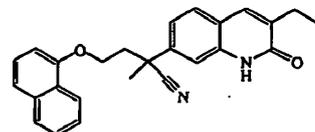
Co. n° 152; Ej. [B48]; p.f. 146°C



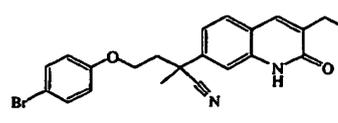
Co. n° 154; Ej. [B48]; p.f. >300°C



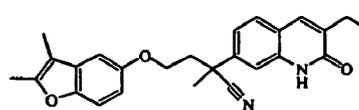
mezcla de diastereoisómeros 85/15; Co. n° 156; Ej. [B48]; p.f. 198°C



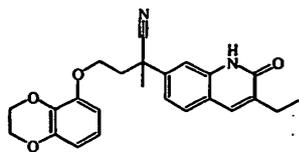
Co. n° 158; Ej. [B48]; p.f. 154°C



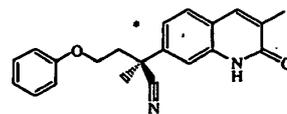
Co. n° 160; Ej. [B48]; p.f. 162°C



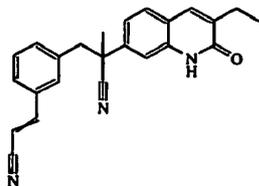
Co. n° 162; Ej. [B48]; p.f. 195°C



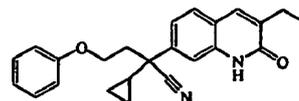
Co. n° 163; Ej. [B48]; p.f. 137°C



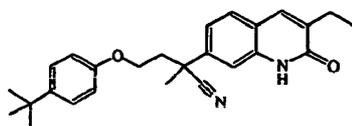
enantiómero B; Co. n° 164; Ej. [B48]; p.f. 142°C



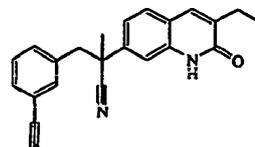
Co. n° 165; Ej. [B1]; p.f. 201°C



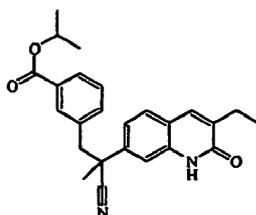
Co. n° 166; Ej. [B48]; p.f. 150°C



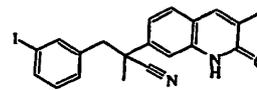
Co. n° 167; Ej. [B48]; p.f. 145°C



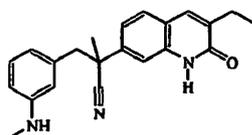
Co. n° 168; Ej. [B1]; p.f. 145°C; mezcla racémica



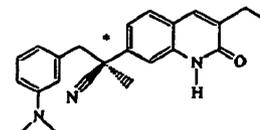
Co. n° 255; Ej. [B10]; p.f. 152°C



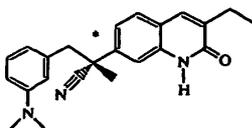
MH+=429; t=3,5; método C; Co. n° 256; Ej. [B17]



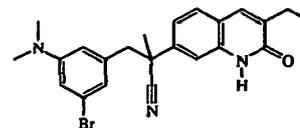
MH+=346; t=3,46; método D; Co. n° 257; Ej. [B18]



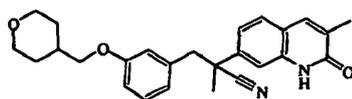
enantiómero A; Co. n° 258; Ej. [B18]; p.f. 156°C



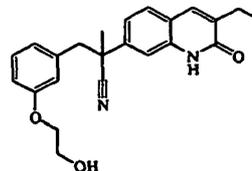
enantiómero B; Co. n° 259; Ej. [B 18]; p.f. 155°C



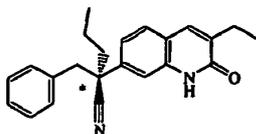
Co. n° 260; Ej. [B18]; p.f. 178°C



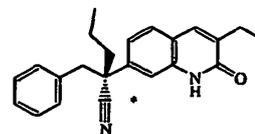
MH+=417; t=3,26; método C; Co. n° 261; Ej. [B21]



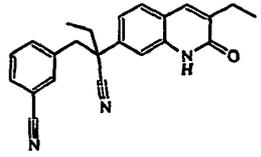
Co. n° 262; Ej. [B22]; p.f. 72°C



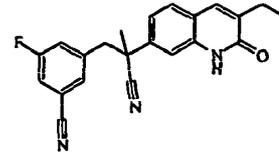
enantiómero A; Co. n° 263; Ej. [B29]; p.f. 132°C



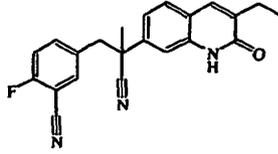
enantiómero B; Co. n° 264; Ej. [B29]; p.f. 132°C



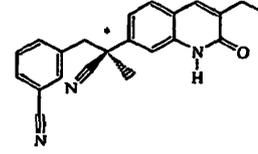
Co. n° 265; Ej. [B32]; p.f. > 250°C



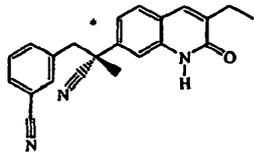
Co. n° 266; Ej. [B32]; p.f. 208°C



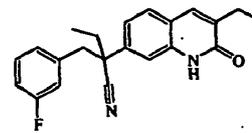
Co. n° 267; Ej. [B32]; p.f. 170°C



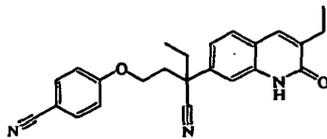
enantiómero A; Co. n° 268; Ej. [B33]; p.f. 196°C



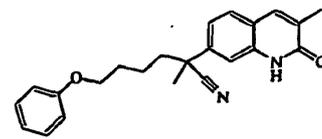
enantiómero B; Co. n° 269; Ej. [B331]; p.f. 194°C



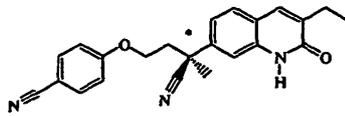
Co. n° 270; Ej. [B44]; p.f. >250°C



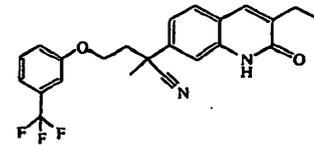
Co. n° 271; Ej. [B48]; p.f.: 60°C



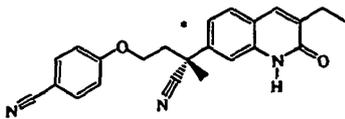
MH⁺=361; t_r=3,6; método C; Co. n° 272; Ej. [B48]



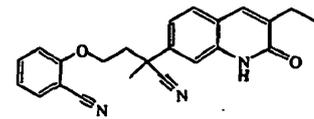
enantiómero A; Co. n° 273; Ej. [B48]; p.f. 154°C



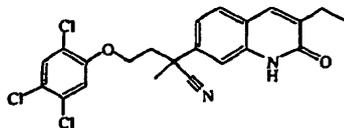
Co. n° 274; Ej. [B48]; p.f. 136°C



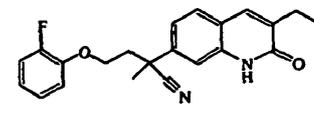
enantiómero B; Co. n° 275; Ej. [B48]; p.f. 155°C



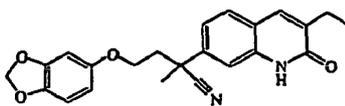
Co. n° 276; Ej. [B48]; p.f. 145°C



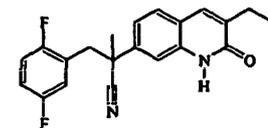
Co. n° 277; Ej. [B48]; p.f. 175°C



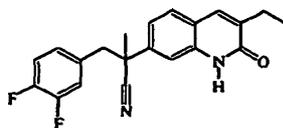
Co. n° 278; Ej. [B48]; p.f. 123°C



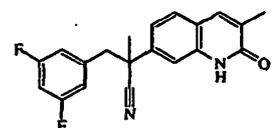
Co. n° 279; Ej. [B48]; p.f. 118°C



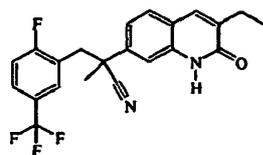
Co. n° 280; Ej. [B53]; p.f. 203°C



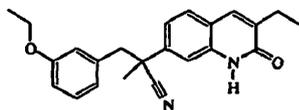
Co. n° 281; Ej. [B53]; p.f. 174°C



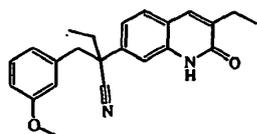
Co. n° 282; Ej. [B53]; p.f. 231°C



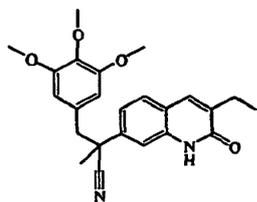
Co. n° 283; Ej. [B53]; p.f. 160°C



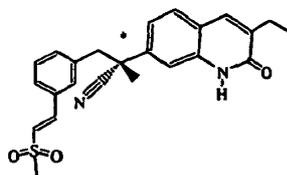
Co. n° 285; Ej. [B53]; p.f. 175°C



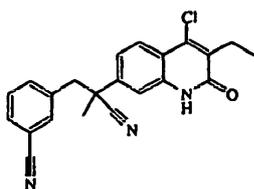
Co. n° 287; Ej. [B53]; p.f. 264°C



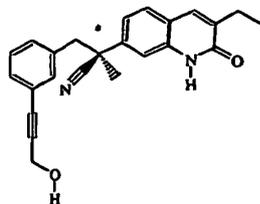
Co. n° 289; Ej. [B53]; p.f. 134°C



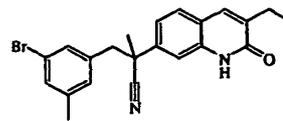
enantiómero B, isómero E; Co. n° 291; Ej. [B60]; p.f. 200°C



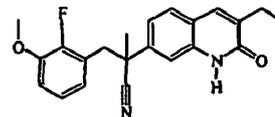
Co. n° 293; Ej. [B63]; p.f. 175°C



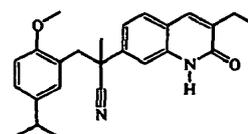
enantiómero A; Co. n° 295; Ej. [B65]; p.f. 100°C



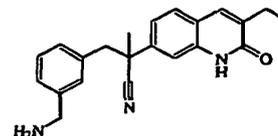
Co. n° 284; Ej. [B53]; p.f. 166°C



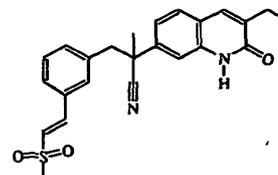
Co. n° 286; Ej. [B53]; p.f. 166°C



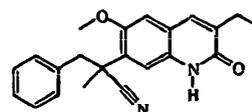
Co. n° 288; Ej. [B53]; p.f. 119°C



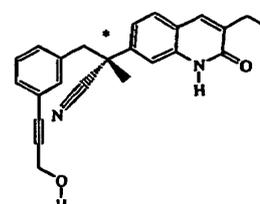
.HCl .H₂O; Co. n° 290; Ej. [B52]; p.f. 201°C



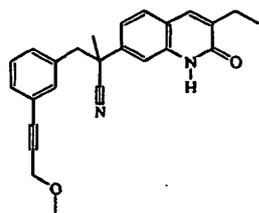
isómero E; Co. n° 292; Ej. [B60]; p.f. 206°C



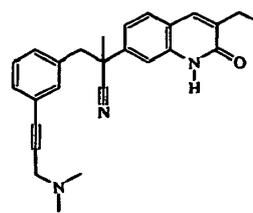
Co. n° 294; Ej. [B64]; p.f. > 260°C



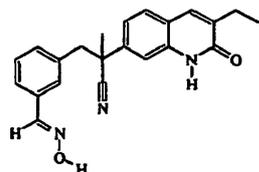
enantiómero B; Co. n° 296; Ej. [B65]; p.f. 95°C



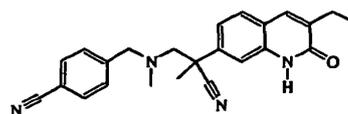
Co. n° 297; Ej. [B65]; p.f. 137°C



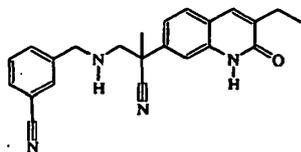
Co. n° 298; Ej. [B65]; p.f. 162°C



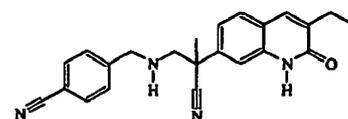
isómero (E); Co. n° 299; Ej. [B67]; p.f. 200°C



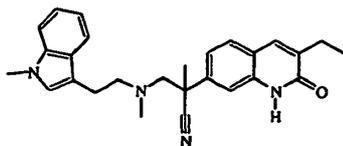
Co. n° 300; Ej. [B71] p.f. 80°C



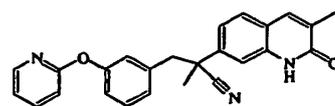
Co. n° 301; Ej. [B71]; p.f. 80°C



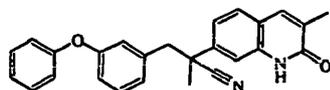
Co. n° 302; Ej. [B71]; p.f. 116°C



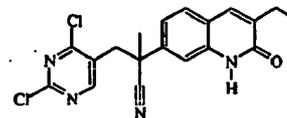
Co. n° 303; Ej. [B72]; p.f. 80°C



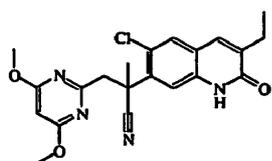
MH⁺=396; t_r=3,45; método E; Co. n° 304; Ej. [B73]



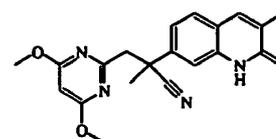
Co. n° 305; Ej. [B74]



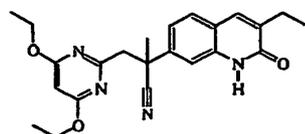
Co. n° 306; Ej. [B47]; p.f. 199°C



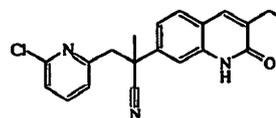
Co. n° 307; Ej. [B47]; p.f. 90°C



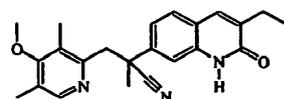
Co. n° 308; Ej. [B47]; p.f. 190°C



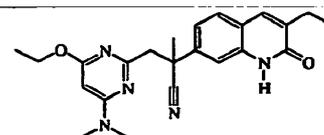
Co. n° 309; Ej. [B47]; p.f. 131°C



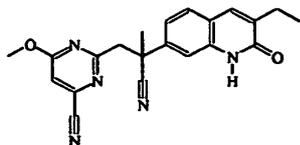
Co. n° 310; Ej. [B47]; p.f. 132°C



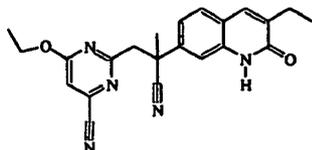
Co. n° 311; Ej. [B47]; p.f. 116°C



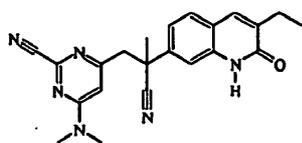
MH⁺=406; t_r=3,74; método D; Co. n° 312; Ej. [B82]



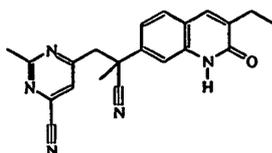
Co. n° 313; Ej. [B82]; p.f. 205°C



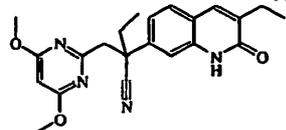
Co. n° 315; Ej. [B82]; p.f. 140°C



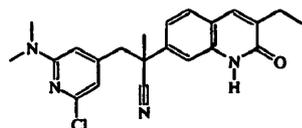
Co. n° 317; Ej. [B82]; p.f. 187°C



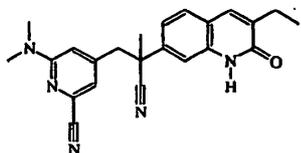
Co. n° 319; Ej. [B82]; p.f. 163°C



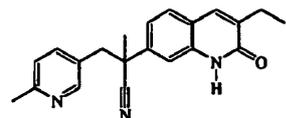
Co. n° 321; Ej. [B83]; p.f. 168°C



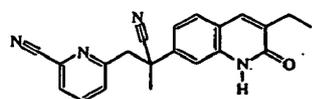
Co. n° 323; Ej. [B83]; p.f. 174°C



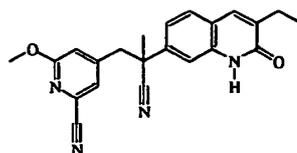
Co. n° 325; Ej. [B84]; p.f. 192°C



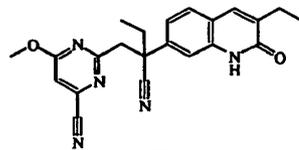
Co. n° 327; Ej. [B84]; p.f. 208°C



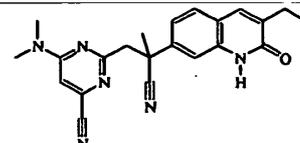
Co. n° 329; Ej. [B84]; p.f. 169°C



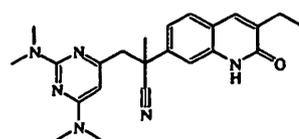
Co. n° 314; Ej. [B82]; p.f. 228°C



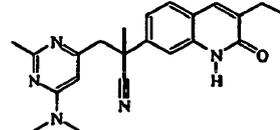
Co. n° 316; Ej. [B82]; p.f. 189°C



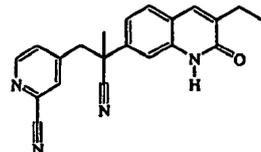
Co. n° 318; Ej. [B82]; p.f. 212°C



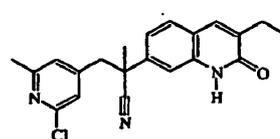
Co. n° 320; Ej. [B83]; p.f. 126°C



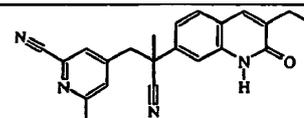
Co. n° 322; Ej. [B83]; p.f. 118°C



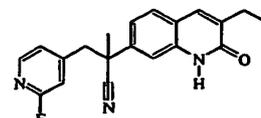
Co. n° 324; Ej. [B84]; p.f. 196°C



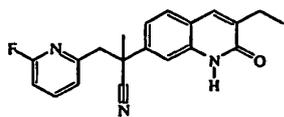
Co. n° 326; Ej. [B84]; p.f. 185°C



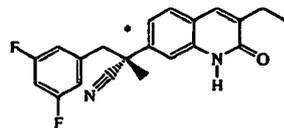
Co. n° 328; Ej. [B84]; p.f. 212°C



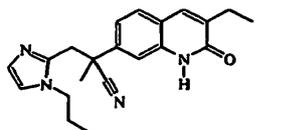
Co. n° 330; Ej. [B85]; p.f. 198°C



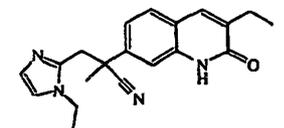
Co. n° 331; Ej. [B85]; p.f. 185°C



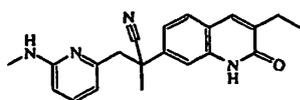
Co. n° 333; Ej. [B85]; p.f. 206°C



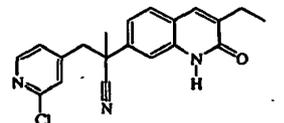
Co. n° 335; Ej. [B85]; p.f. 80°C



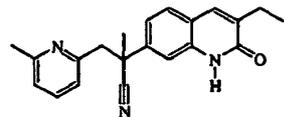
Co. n° 337; Ej. [B85]; p.f. 204°C



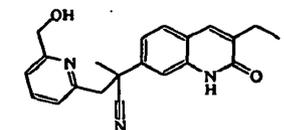
Co. n° 339; Ej. [B86]; p.f. 60°C



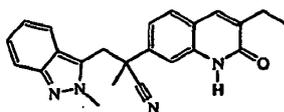
Co. n° 341; Ej. [B88]; p.f. 202°C



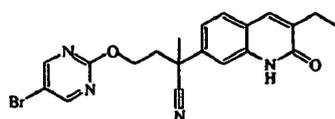
Co. n° 343; Ej. [B88]; p.f. 129°C



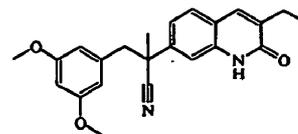
Co. n° 345; Ej. [B88]; p.f. 135°C



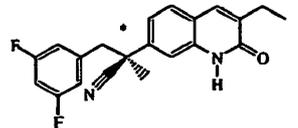
Co. n° 347; Ej. [B88]; p.f. 240°C



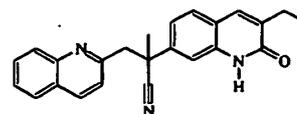
MH±=395; t_r=3,55; método D; Co. n° 348; Ej. [B98]



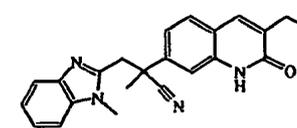
Co. n° 332; Ej. [B85]; p.f. 144°C



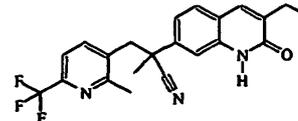
Co. n° 334; Ej. [B85]; p.f. 205°C



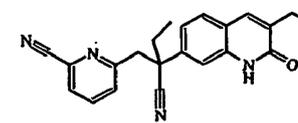
Co. n° 336; Ej. [B85]; p.f. 174°C



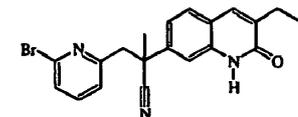
Co. n° 338; Ej. [B85]; p.f. 208°C



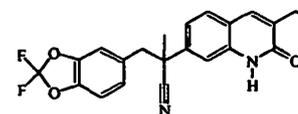
Co. n° 340; Ej. [B88]; p.f. 204°C



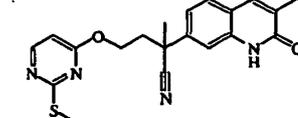
Co. n° 342; Ej. [B88]; p.f. 217°C



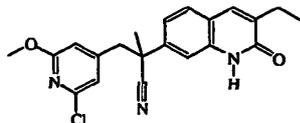
Co. n° 344; Ej. [B88]; p.f. 124°C



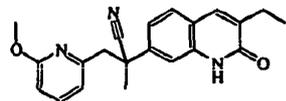
Co. n° 346; Ej. [B88]; p.f. 179°C



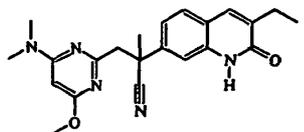
MH⁺=429; t_r=3,51; método D; Co. n° 349; Ej. [B98]



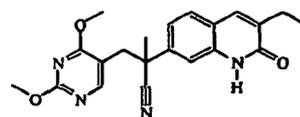
Co. n° 351; Ej. [B100]; p.f. 212°C



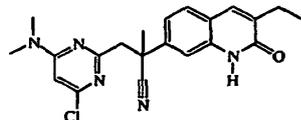
Co. n° 353; Ej. [B100]; p.f. 121°C



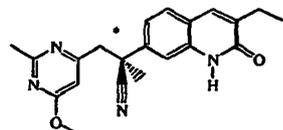
Co. n° 355; Ej. [B100]; p.f. 110°C



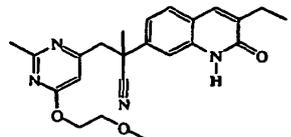
Co. n° 357; Ej. [B100]; p.f. 192°C



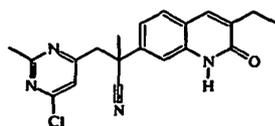
Co. n° 359; Ej. [B104]; p.f. 134°C



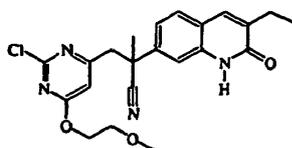
enantiómero A; Co. n° 361; Ej. [B104]; p.f. 143°C



MH⁺=407; t_r=3,25; método D; Co. n° 363; Ej. [B 104]

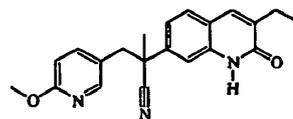


Co. n° 365; Ej. [B104]; p.f. 176°C

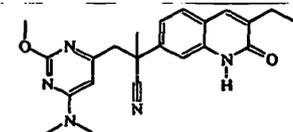


Co. n° 367; Ej. [B104]; p.f.130-135°C

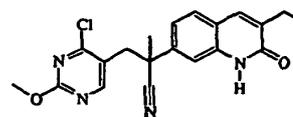
Co. n° 350; Ej. [B100]; p.f. 192°C



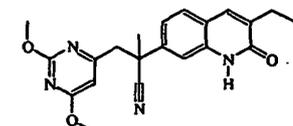
Co. n° 352; Ej. [B100]; p.f. 166°C



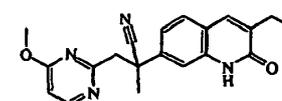
Co. n° 354; Ej. [B100]; p.f. 204°C



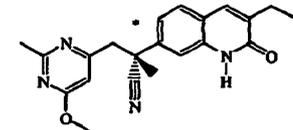
Co. n° 356; Ej. [B100]; p.f. 251°C



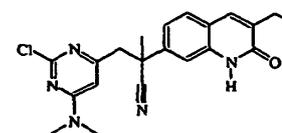
Co. n° 358; Ej. [B104]; p.f. 133°C



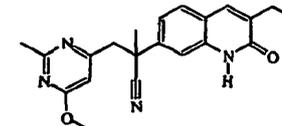
Co. n° 360; Ej. [B104]; p.f. 134°C



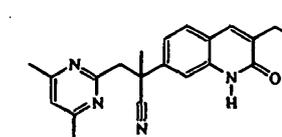
enantiómero B; Co. n° 362; Ej. [B104]; p.f. 143°C



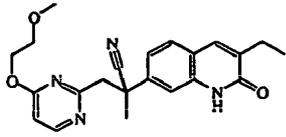
Co. n° 364; Ej. [B104]; p.f. 180°C



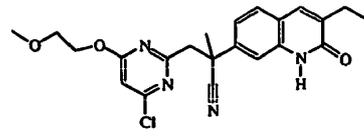
Co. n° 366; Ej. [B104]; p.f. 158°C



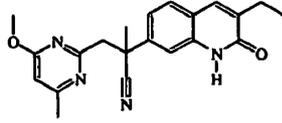
Co. n° 368; Ej. [B104]; p.f. 120°C



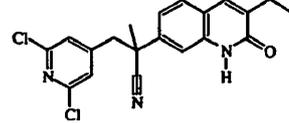
Co. n° 369; Ej. [B104]; p.f. 110°C



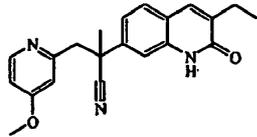
MH⁺=427; t_r=3,25; método D; Co. n° 370; Ej. [B104]



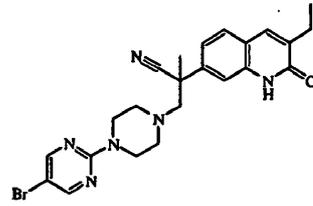
Co. n° 371; Ej. [B 104]; p.f. 159°C



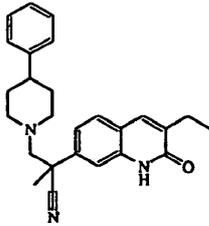
Co. n° 372; Ej. [B105]; p.f. 212°C



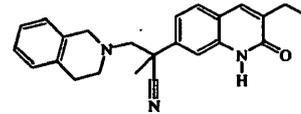
Co. n° 373; Ej. [B105]; p.f. 160°C



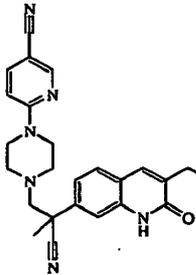
Co. n° 374; Ej. [B 106]; p.f. 208°C



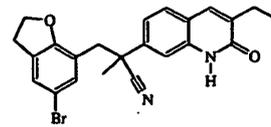
Co. n° 375; Ej. [B106]; p.f. 218°C



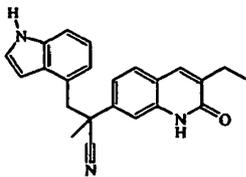
Co. n° 376; Ej. [B106]; p.f. 216°C



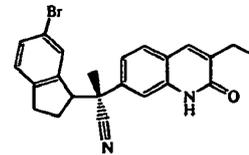
Co. n° 377; Ej. [B106]; p.f. 156°C



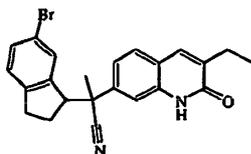
Co. n° 378; Ej. [B109]; p.f. 194°C



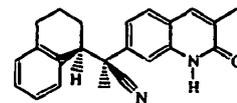
Co. n° 379; Ej. [B110]; p.f. 210°C



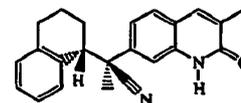
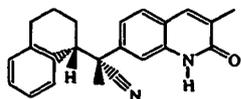
dia A; Co. n° 380; Ej. [B112a]; p.f. >250°C



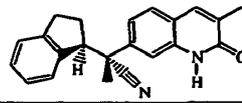
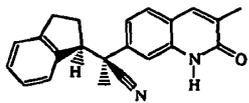
dia B; Co. n° 381; Ej. [B112a]; p.f. 123°C



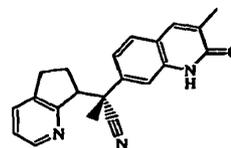
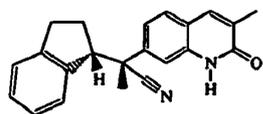
enantiómero A1; MH⁺=343; t_r=3,86; método D; Co. n° 382; Ej. [B 112a]



enantiómero A2; MH⁺=343; t_r=3,85; método D; Co. n° 383; Ej. [B112a]; enantiómero B2; MH⁺=343; t_r=3,87; método D; Co. n° 384; Ej. [B112a]

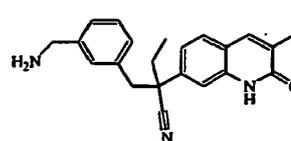
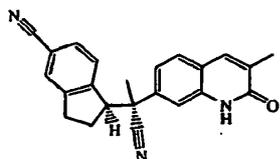


enantiómero A1; MH⁺=329; t_r=3,71; método D; Co. n° 385; Ej. [B112a] enantiómero B 1; MH⁺=329; t_r=3,72; método D; Co. n° 386; Ej. [B112a]



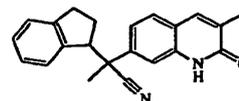
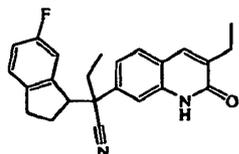
enantiómero A2; MH⁺=329; t_r=3,71; método D; Co. n° 387; Ej. [B112a]

dia A; MH⁺=330; t_r=2,81; método D; Co. n° 388; Ej. [B 112a]



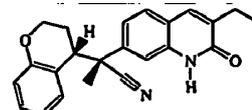
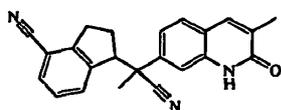
MH⁺=354; t_r=3,47; método D; Co. n° 389; Ej. [B112b]

Co. n° 390; Ej. [B97]; p.f. 98°C



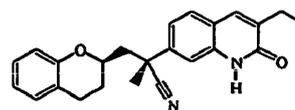
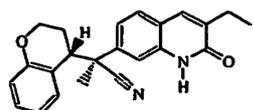
MH⁺=375; t_r=4,08; método D; Co. n° 391; Ej. [B114]

MH⁺=329; t_r=3,44; método C; Co. n° 392; Ej. [B 114]



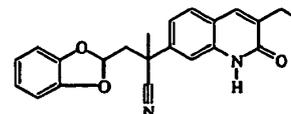
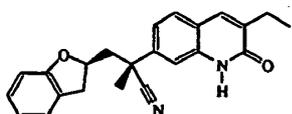
mezcla de diastereoisómeros racémicos (1:1); MH⁺=354; t_r=3,2; método C; Co. n° 393; Ej. [B115]

dia A; Co. n° 394; Ej. [B116]; p.f. 220°C



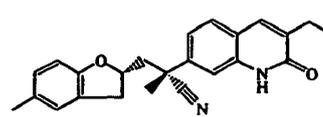
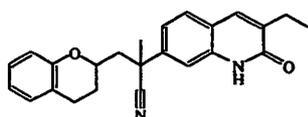
dia B; Co. n° 395; Ej. [B116]; p.f. >250°C

dia A; Co. n° 396; Ej. [B116]; p.f. 186°C



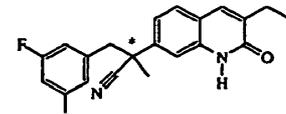
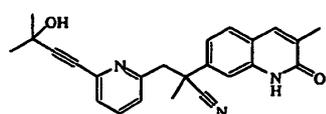
Co. n° 397; Ej. [B116]; p.f. 175°C

Co. n° 398; Ej. [B116]; p.f. 188°C



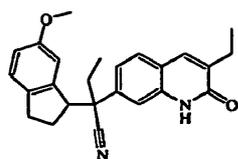
mezcla de diastereoisómeros 75/25; Co. n°399; Ej. [B 116]; p.f. 251°C

dia A; Co. n° 400; Ej. [B116]; p.f. 213°C

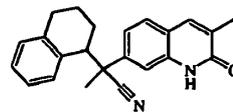


MH⁺=386; t_r=2,82; método C; Co. n° 401; Ej. [B 118]

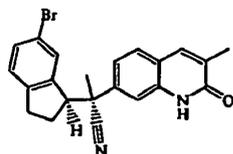
Co. n° 402; Ej. [B85]; p.f. 205°C



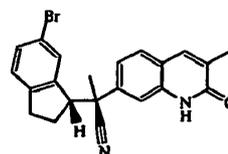
Co. nº 403; Ej. [B112a]; p.f. >250°C



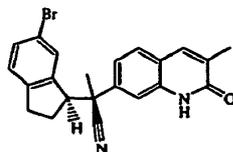
Co. nº 404; Ej. [B112]



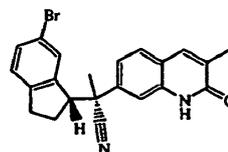
Co. nº 405; Ej. [B112]



Co. nº 406; Ej. [B112]



Co. nº 407; Ej. [B112]



Co. nº 408; Ej. [B112]

Métodos analíticos

CL-EM

5 Se registró la masa de algunos compuestos con CL-EM (cromatografía líquida-espectrometría de masas). Los métodos usados se describen a continuación.

Método A

10 Se realizó la medición de HPLC usando un sistema Alliance HT 2795 (Waters) que comprendía una bomba cuaternaria con desgasificador, un inyector automático, un detector de red de diodos (DAD) y una columna tal como se especifica en los métodos respectivos a continuación, la columna se mantiene a una temperatura de 30°C. Se dividió el flujo procedente de la columna a un espectrómetro EM. Se configuró el detector EM con una fuente de ionización por electropulverización. La tensión de la aguja capilar era de 3 kV y la temperatura de la fuente se mantuvo a 100°C en un aparato LCT (espectrómetro de masas Time of Flight Zspray™ de Waters. Se usó nitrógeno como gas nebulizador. Se realizó la adquisición de datos con un sistema de datos Waters-Micromass MassLynx-Openlynx. Se llevó a cabo HPLC de fase inversa en una columna Xterra-MS C18 (5 µm, 4,6 x 150 mm) con una velocidad de flujo de 1,0 ml/min. Se emplearon dos fases móviles (fase móvil A: 100% de acetato de amonio 7 mM; fase móvil B: 100% de acetonitrilo; para ejecutar una condición de gradiente de desde el 85% de A, el 15% de B (espera durante 3 minutos) hasta el 20% de A, el 80% de B en 5 minutos, espera al 20% de A y el 80% de B durante 6 minutos y volvió a equilibrarse con las condiciones iniciales durante 3 minutos. Se usó un volumen de inyección de 20 µl. La tensión de cono era de 20 V durante el modo de ionización positiva y de 20 V durante el modo de ionización negativa. Se adquirieron los espectros de masa barriendo desde 100 hasta 900 en 0,8 segundos usando un retardo entre barridos de 0,08 segundos.

Métodos B, D, H

30 Se realizó la medición de CL usando un sistema UPLC (cromatografía líquida de resolución ultra) Acquity (Waters) que comprendía una bomba binaria con desgasificador, un inyector automático, un detector de red de diodos (DAD) y una columna tal como se especifica en los métodos respectivos a continuación, la columna se mantiene a una temperatura de 40°C. Se llevó el flujo procedente de la columna hasta un detector EM. Se configuró el detector EM con una fuente de ionización por electropulverización. La tensión de la aguja capilar era de 3 kV y la temperatura de la fuente se mantuvo a 130°C en el sistema Quattro (espectrómetro de masas de triple cuadrupolo de Waters). Se usó nitrógeno como gas nebulizador. Se realizó la adquisición de datos con un sistema de datos Waters-Micromass MassLynx-Openlynx.

40 *Método B:* se llevó a cabo UPLC de fase inversa en una columna C18 de híbrido de etilsiloxano/sílice con puentes (BEH) de Waters Acquity (1,7 µm, 2,1 x 100 mm) con una velocidad de flujo de 0,4 ml/min. Se emplearon dos fases móviles (fase móvil A: 100% de acetato de amonio 7 mM; fase móvil B: 100% de acetonitrilo) para ejecutar una condición de gradiente de desde el 80% de A y el 20% de B (espera durante 0,5 minutos) hasta el 10% de A y el 90% de B en 3,5 minutos, espera durante 2 minutos y volvió a equilibrarse con las condiciones iniciales durante 2

minutos. Se usó un volumen de inyección de 2 μ l. La tensión de cono era de 20 V durante el modo de ionización positiva y negativa. Se adquirieron los espectros de masa barriendo desde 100 hasta 1000 en 0,2 segundos usando un retardo entre barridos de 0,1 segundos.

- 5 *Método D:* se llevó a cabo UPLC de fase inversa en una columna C18 de BEH (híbrido de etilsiloxano/sílice con puentes) de Waters Acquity (1,7 μ m, 2,1 x 100 mm) con una velocidad de flujo de 0,35 ml/min. Se emplearon dos fases móviles (fase móvil A: 95% de acetato de amonio 7 mM / 5% de acetonitrilo; fase móvil B: 100% de acetonitrilo) para ejecutar una condición de gradiente de desde el 90% de A y el 10% de B (espera durante 0,5 minutos) hasta el 8% de A y el 92% de B en 3,5 minutos, espera durante 2 min. y de vuelta a las condiciones
10 iniciales en 0,5 min., espera durante 1,5 minutos. Se usó un volumen de inyección de 2 μ l. La tensión de cono era de 20 V durante el modo de ionización positiva y negativa. Se adquirieron los espectros de masa barriendo desde 100 hasta 1000 en 0,2 segundos usando un retardo entre barridos de 0,1 segundos.

- 15 *Método H:* se llevó a cabo UPLC de fase inversa en una columna C18 de BEH (híbrido de etilsiloxano/sílice con puentes) de Waters Acquity (1,7 μ m, 2,1 x 100 mm) con una velocidad de flujo de 0,35 ml/min. Se emplearon dos fases móviles (fase móvil A: 100% de acetato de amonio 7 mM; fase móvil B: 100% de acetonitrilo) para ejecutar una condición de gradiente de desde el 75% de A y el 25% de B (espera durante 0,5 minutos) hasta el 8% de A y 92% de B en 3,5 minutos, espera durante 2 minutos y volvió a equilibrarse con las condiciones iniciales durante 2 minutos. Se usó un volumen de inyección de 2 μ l. La tensión de cono era de 20 V durante el modo de ionización
20 positiva y negativa. Se adquirieron los espectros de masa barriendo desde 100 hasta 1000 en 0,2 segundos usando un retardo entre barridos de 0,1 segundos.

Método C

- 25 Se realizó la medición mediante HPLC usando una bomba Waters 1512 con un detector de red de diodos (DAD) de Waters con inyector automático Gilson 215 y una columna tal como se especifica en los métodos respectivos a continuación. Se dividió el flujo procedente de la columna a un espectrómetro EM. La ionización fue o bien por electropulverización o bien por APCI (ionización química a presión atmosférica) dependiendo del tipo de compuesto.

- 30 Las condiciones de electropulverización típicas usan una tensión de aguja capilar de 3,5 kV y una tensión de cono de 25 V. La temperatura de la fuente se mantuvo a una temperatura de entre 120-150°C (se determinó la temperatura exacta compuesto por compuesto). Las condiciones de APCI típicas usan una corriente de descarga corona de 17 μ A, una tensión de cono de 25 V, una temperatura de desolvatación de 350°C y la temperatura de la fuente se mantuvo a una temperatura de entre 140-160°C (se determinó la temperatura exacta compuesto por compuesto).
35

- Se adquirieron los espectros de masa barriendo desde 100 hasta 650 o 1000 cuando se requirió, por ejemplo, en 1 segundo usando un tiempo de residencia de 0,1 s. Se usó nitrógeno como gas nebulizador. Se llevó a cabo HPLC de fase inversa en una columna Xterra-MS de 5 μ C18 (4,6 x 100 mm; más precartucho) con una velocidad de flujo
40 de 2 ml/min. Se emplearon dos fases móviles (fase móvil A: agua con bicarbonato de amonio 10 mM; fase móvil B: acetonitrilo) para ejecutar una condición de gradiente de desde el 95% de A hasta el 95% de B con una velocidad de flujo de 2 ml/min. en 3,5 minutos y espera durante 2 minutos. Normalmente, se usaron volúmenes de inyección de entre 2 ml y 7 ml, inclusive.

Método E

- Se realizó la medición mediante HPLC usando un módulo Agilent 1100 que comprendía una bomba, un detector de red de diodos (DAD) con inyector automático Gilson 215 y una columna tal como se especifica en los métodos respectivos a continuación. Se dividió el flujo procedente de la columna a un espectrómetro EM. La ionización fue o bien por electropulverización o bien por APCI (ionización química a presión atmosférica) dependiendo del tipo de compuesto.
50

- Las condiciones de electropulverización típicas usan una tensión de aguja capilar de 3,5 kV, una tensión de cono de 25 V y la temperatura de la fuente se mantuvo a una temperatura de entre 120-150°C (se determinó la temperatura exacta compuesto por compuesto). Las condiciones de APCI típicas usan una corriente de descarga corona de 17 μ A, una tensión de cono de 25 V, una temperatura de desolvatación de 350°C y la temperatura de la fuente se mantuvo a una temperatura de entre 140-160°C (se determinó la temperatura exacta compuesto por compuesto).
55

- Se adquirieron los espectros de masa barriendo desde 100 hasta 650 o 1000 cuando se requirió, por ejemplo, en 1 segundo usando un tiempo de residencia de 0,1 s. Se usó nitrógeno como gas nebulizador. Se llevó a cabo HPLC de fase inversa en una columna Phenomenex Luna de 5 μ C18 (2) (4,6 x 100 mm; más precartucho) con una velocidad de flujo de 2 ml/min. Se emplearon dos fases móviles (fase móvil A: agua con 0,1% de ácido fórmico; fase móvil B: acetonitrilo con 0,1% (v/v) de ácido fórmico) para ejecutar una condición de gradiente de desde el 95% de A hasta el 95% de B con una velocidad de flujo de 2 ml/min. en 3,5 minutos y espera durante 2 minutos. Normalmente, se usaron volúmenes de inyección de entre 2 ml y 7 ml, inclusive.
60
65

C. Ejemplos farmacológicosC.1. Ensayo de proximidad de centelleo (SPA) *in vitro* para determinar la actividad inhibidora de PARP-1

5 Se sometieron a prueba compuestos de la presente invención en un ensayo *in vitro* basado en la tecnología SPA (patentada por GE healthcare).

10 En principio, el ensayo se basa en la tecnología SPA bien establecida para la detección de poli(ADP-ribosil)ación de proteínas diana biotiniladas, es decir histonas. Se induce esta ribosilación usando la enzima PARP-1 activada por ADN mellado y [³H]-nicotinamida adenina dinucleótido ([³H]-NAD⁺) como donador de ADP-ribosilo.

15 Se biotinilaron histonas (tipo II-A, proveedor: Sigma) usando el kit de biotinilación de Amersham y se almacenaron en alícuotas a -20°C. Se preparó una disolución madre de perlas de poli(viniltolueno)-SPA 100 mg/ml (proveedor: Amersham) en PBS. Se preparó una disolución madre de [³H]-NAD⁺ 61,6 nM añadiendo [³H]-NAD⁺ (0,1 mCi/ml, proveedor: Perkin Elmer) a tampón de incubación (Tris 50 mM/HCl, pH 8; DTT 0,2 mM; MgCl₂ 4 mM). Se preparó una disolución de NAD⁺ 4 mM (proveedor: Sigma). Se obtuvo la enzima PARP-1 humana de Trevigen. Se mezclaron las histonas biotiniladas y las perlas de PVT-SPA y se preincubaron durante 30 min. a temperatura ambiente. Se mezcló la enzima PARP-1 (la concentración dependía del lote) con el ADN mellado y se preincubó la mezcla durante 20 min. a 4°C. Se mezclaron partes iguales de esta disolución de histonas/perlas de PVT-SPA y la disolución de enzima PARP-1/ADN y se añadieron 75 µl de esta mezcla junto con 1 µl de compuesto en DMSO y 25 µl de [³H]-NAD⁺ por pocillo en una placa de microtitulación de 96 pocillos. Las concentraciones finales en la mezcla de incubación eran de 2 µg/ml para las histonas biotiniladas, 2 mg/ml para las perlas de PVT/SPA, 0,25 µg/ml para el ADN mellado y de entre 0,1 -0,2 µg/ml para la enzima PARP-1. Tras la incubación de la mezcla durante 20 min. a temperatura ambiente, se terminó la reacción añadiendo 100 µl de NAD⁺ 4 mM en agua (concentración final de 2 mM) y se mezclaron las placas. Se sedimentaron las perlas mediante centrifugación (10 min., 800 rpm) y se transfirieron las placas a un sistema TopCountNXT™ (Packard) para el recuento por centelleo, se expresaron los valores como cuentas por minuto (cpm). Para cada experimento, se ejecutaron en paralelo controles (que contenían enzima PARP-1 y DMSO sin compuesto), una incubación de blanco (que contenía DMSO pero no enzima PARP-1, ni ADN o compuesto) y muestras (que contenían enzima PARP-1, ADN y compuesto disuelto en DMSO). Se disolvieron todos los compuestos sometidos a prueba y eventualmente se diluyeron adicionalmente en DMSO. Se obtuvo una curva de dosis-respuesta en la que se sometieron a prueba los compuestos a concentraciones de entre 10⁻⁵ M y 3 x 10⁻⁹ M. En cada prueba, se restó el valor del blanco tanto de los valores control como de muestra. La muestra control representaba la máxima actividad enzimática de PARP-1. Para cada muestra, la cantidad de cpm se expresó como un porcentaje del valor medio de cpm de los controles. Cuando fue apropiado, se calcularon los valores de CI₅₀ (concentración del fármaco, necesaria para reducir la actividad enzimática de PARP-1 hasta el 50% del control) usando interpolación lineal entre los puntos experimentales justo por encima y por debajo del nivel del 50%. En el presente documento, se expresan los efectos de los compuestos de prueba como pCI₅₀ (el valor logarítmico negativo del valor de CI₅₀). Como compuesto de referencia, se incluyó 4-amino-1,8-naftalimida para validar el ensayo SPA. Los compuestos sometidos a prueba mostraron actividad inhibidora a diversas concentraciones (véase la tabla 2).

C.2. Ensayo de proximidad de centelleo (SPA) *in vitro* para determinar la actividad inhibidora de TANK-2

45 Se sometieron a prueba compuestos de la presente invención en un ensayo *in vitro* basado en la tecnología SPA con placas de Ni Flash (96 o 384 pocillo).

50 En principio, el ensayo se basa en la tecnología SPA para la detección de auto-poli(ADP-ribosil)ación de la proteína TANK-2 usando [³H]-nicotinamida adenina dinucleótido ([³H]-NAD⁺) como donador de ADP-ribosilo.

55 Se preparó una disolución madre de [³H]-NAD⁺/NAD 100 nM (0,1 mCi/ml, proveedor: Perkin Elmer) y NAD 0,25 µM (Sigma) en tampón de ensayo (Tris 60 mM/HCl, pH 7,4; DTT 0,9 mM; MgCl₂ 6 mM). Se produjo la enzima TANK-2 según se describe en el documento EP 1238063. Se añadieron 60 µl de tampón de ensayo, junto con 1 µl de compuesto en DMSO, 20 µl de [³H]-NAD⁺/NAD y 20 µl de enzima TANK-2 (concentración final de 8 µg/ml) por pocillo en una placa Flash Plante revestida con Ni de 96 pocillos (Perkin Elmer). Tras la incubación de la mezcla durante 120 min. a temperatura ambiente, se terminó la reacción añadiendo 60 ml de disolución de parada (42,6 mg de NAD en 6 ml de H₂O). Se cubrieron las placas con un sellador de placas y se pusieron en un sistema TopCountNXT™ (Packard) para el recuento por centelleo. Se expresaron los valores como cuentas por minuto (cpm). Para cada experimento, se ejecutaron en paralelo controles (que contenían enzima TANK-2 y DMSO sin compuesto), una incubación de blanco (que contenía DMSO pero sin enzima TANK-2 o compuesto) y muestras (que contenían enzima TANK-2 y compuesto disuelto en DMSO). Se disolvieron todos los compuestos sometidos a prueba y eventualmente se diluyeron adicionalmente en DMSO. En el primer caso, se sometieron a prueba los compuestos a una concentración de 10⁻⁵ M. Cuando los compuestos mostraron actividad a 10⁻⁵ M, se preparó una curva de dosis-respuesta en la que se sometieron a prueba los compuestos a concentraciones de entre 10⁻⁵ M y 3 x 10⁻⁸ M. En cada prueba, se restó el valor del blanco tanto de los valores control como de muestra. La muestra control representaba la

máxima actividad enzimática de TANK-2. Para cada muestra, se expresó la cantidad de cpm como un porcentaje del valor medio de cpm de los controles. Cuando fue apropiado, se calcularon los valores de CI_{50} (concentración del fármaco, necesaria para reducir la actividad enzimática de TANK-2 hasta el 50% del control) usando interpolación lineal entre los puntos experimentales justo por encima y por debajo del nivel del 50%. En el presente documento, se expresan los efectos de los compuestos de prueba como pCI_{50} (el valor logarítmico negativo del valor de CI_{50}). Como compuestos de referencia, se incluyeron 3-aminobenzamida y 4-amino-1,8-naftalimida para validar el ensayo SPA. En el presente documento, se describió el ensayo usando placas de 96 pocillos. En el ensayo que usó placas de 384 pocillos, se usaron las mismas concentraciones finales y se adaptaron los volúmenes. Si los resultados de las placas de 96 pocillos estaban disponibles, se incorporaron estos resultados en la tabla 2, sino se muestran los resultados del ensayo con placas de 384 pocillos.

Ejemplo C.3: ensayo de detención mitótica en células HCT116

La fosforilación de la histona H3 se correlaciona estrechamente con la condensación cromosómica durante tanto la mitosis como la meiosis. El ensayo es un ensayo de inmunoabsorción celular en el que el único anticuerpo se marca con un conjugado detectable. El anticuerpo contra fosfo-histona H3 (ser10) detecta los niveles endógenos de la histona H3 sólo cuando se fosforila una serina 10. No presenta reacción cruzada con otras histonas fosforiladas. En paralelo con la detección con anticuerpos, se tiñen los núcleos de las células con Hoechst 33342 para el recuento celular. Se detectan las células y se analizan usando el analizador InCell Analyzer 1000 de GE Healthcare. Puesto que tanto la detección con anticuerpos así como la tinción de Hoechst son en el núcleo, se usa el algoritmo de intensidad de objeto de doble área para el análisis de los pocillos.

Se disolvieron todos los compuestos sometidos a prueba en DMSO y se prepararon diluciones adicionales con medio de cultivo. Las concentraciones en DMSO finales nunca superaron el 0,1% (v/v).

Se cultivaron células HCT116 (proveedor: ATCC) (línea celular de carcinoma de colon humano) en medio 5 A de Mc Coy (proveedor: Gibco) complementado con el 10% de suero de ternero fetal (FCS), gentamicina y L-glutamina 2 mM a 37°C en un incubador humidificado con el 5% de CO_2 .

Se sembraron células HCT116 a 20.000 células por pocillo en una placa de 96 pocillos (de fondo transparente/de color negro, revestida con poli-D-lisina, proveedor Greiner), se cultivaron durante la noche para que se adhiesen al fondo de la placa y se trataron con compuesto durante 6 horas a 37°C en un incubador humidificado. Tras la incubación, se eliminó el medio y se fijaron las células usando 100 μ l de formaldehído/pocillo (Accustain®, disolución de formalina al 10% tamponada neutra, contiene el 4% de formaldehído p/v, proveedor: Sigma) se añadió. Tras la incubación durante 15 minutos a temperatura ambiente, se eliminó el formaldehído y se incubaron las células con metanol (-20°C) durante 15 minutos a temperatura ambiente. Tras la incubación, se lavaron las células una vez con solución salina tamponada con fosfato (PBS - $CaCl_2$, - $MgCl_2$, proveedor: Gibco) /0,05% de Tween 20. Se usa el anticuerpo anti-fosfo-histona H3 (Ser10) Alexa Fluor 488 (proveedor: Cell signalling) para la detección de las células en mitosis. Se diluyó el anticuerpo 1/50 con albúminas séricas bovinas (BSA) al 5% y se usaron 50 μ l/pocillo para la incubación durante la noche a temperatura ambiente en la oscuridad.

Se preparó una dilución 1/2000 de Hoechst 33342 (10 mg/ml, proveedor: Invitrogen) y se añadieron 100 μ l/pocillo durante al menos 30 minutos antes de adquirir las imágenes. Se midió la absorbancia a longitudes de onda dobles de 360/480 nm usando el analizador InCell Analyzer 1000 de GE Healthcare y entonces se analizaron los resultados.

Para cada experimento, se ejecutaron en paralelo controles (que no contenían fármaco) y una incubación de blanco (que no contenía células o fármacos). Se realizó el análisis por triplicado. Se invalidaron los pocillos de bajo recuento celular. Se restó el valor del blanco de todos los valores control y de muestra y se dividieron entre la desviación estándar de las mediciones. Los compuestos se consideraron activos cuando el valor obtenido (sigma) era > 5 . En el presente documento, se expresan los efectos de los compuestos de prueba como la menor dosis que proporciona un valor de sigma de > 5 (LAD) (véase la tabla F-2).

Ejemplo C.4 Detección de actividad antiproliferativa

Se cultivaron células de carcinoma de colon humano HCT116 obtenidas de la ATCC en medio 5A de McCoy complementado con L-glutamina 2 mM, gentamicina 50 mg/ml y 10% de suero de ternero fetal inactivado por calor.

Se cultivaron células de cáncer de próstata humano PC-3 obtenidas de la ATCC en medio F12 de HAM complementado con piruvato de sodio 1 mM, bicarbonato de sodio 1,5 g/l, gentamicina 50 mg/ml, aminoácidos no esenciales y 10% de suero de ternero fetal.

Reactivos usados en el ensayo Alamar Blue

Se adquirió resazurina de Aldrich (prod. n° 199303). Se adquirieron ferrocianuro de potasio, ferricianuro de potasio, KH_2PO_4 y K_2HPO_4 de Sigma (prod. n.°s P9387, P8131, P5655 y P8281, respectivamente).

Se preparó tampón fosfato de potasio 0,1 M (PPB) tal como sigue: se disolvieron 2,72 gramos de KH_2PO_4 y 13,86 gramos de K_2HPO_4 en 500 ml de H_2O milli-Q, se ajustó el pH a pH 7,4 y se llevó el volumen a 1 litro con H_2O milli-Q; se esterilizó por filtración el tampón y se almacenó a temperatura ambiente. Se preparó nueva disolución madre de resazurina (PPB-A) disolviendo 45 mg de resazurina en 15 ml de PBS. Se preparó ferricianuro de potasio (PPB-B) 30 mM disolviendo 0,987 gramos de ferricianuro de potasio en 100 ml de PPB. Se preparó ferrocianuro de potasio (PPB-C) 30 mM disolviendo 1,266 gramos de ferrocianuro de potasio en 100 ml de PPB.

Se preparó una mezcla de PPB-A, PPB-B y PPB-C mezclando volúmenes iguales de las disoluciones respectivas. Se preparó disolución de trabajo de resazurina (en el presente documento denominada disolución "Alamar Blue") diluyendo dicha mezcla 20x (vol/vol) con PPB y esterilizando por filtración; la disolución Alamar Blue pudo mantenerse a 4°C durante un máximo de 2 semanas.

Procedimiento del ensayo Alamar Blue

Para experimentos en placas de 384 pocillos, se sembraron las células a una densidad de $4,5 \times 10^3$ células/ml en placas de cultivo Falcon de 384 pocillos (Life Technologies, Merelbeke, Bélgica), de color negro con el fondo transparente, en 45 μl de medio de cultivo. Se permitió que se adhiriesen las células al plástico durante 24 h. Se diluyó previamente el compuesto sometido a prueba (1/50 con medio de cultivo) y se añadieron 5 μl de compuesto diluido previamente a los pocillos. Tras una incubación de 4 días, se añadieron 10 μl de la disolución Alamar Blue a cada pocillo y se incubaron adicionalmente las células durante 4 h (HCT116) o 24 h (PC-3) a 37°C. Se midió la intensidad de fluorescencia para cada pocillo en un lector de placas de fluorescencia (Fluorskan, Labsystems, excitación a 540 nm y emisión a 590 nm)

Se calculó la actividad antiproliferativa como el porcentaje de células viables restantes en condiciones tratadas frente a condiciones control (células sin tratar). Dentro de un experimento, el resultado para cada condición experimental es la media de 3 pocillos replicados. Cuando fue apropiado, se repitieron los experimentos para establecer curvas completas de concentración-respuesta. Cuando fue apropiado, se calcularon los valores de CI_{50} (concentración del fármaco, necesaria para reducir el crecimiento celular hasta el 50% del control) usando análisis probit para datos graduados (Finney, D.J., Probit Analyses, 2ª ed. Capítulo 10, Graded Responses, Cambridge University Press, Cambridge 1962). En el presente documento, se expresan los efectos de los compuestos de prueba como pCI_{50} (el valor logarítmico negativo del valor de CI_{50}) (véase la tabla 2).

Ejemplo C.5 Ensayo de polimerización

El ensayo de polimerización de tubulina es una adaptación de un ensayo descrito originariamente por Bonne, D. et al. (J. Biol. Chem., 1985, 260:2819-25). El kit de ensayo se adquirió de Cytoskeleton, Inc. (número de catálogo BK011) y se realizó el ensayo según se describe por el proveedor con las siguientes modificaciones. El ensayo se ejecutó en una placa Proxiplate de color negro de 384 pocillos (Perkin Elmer) y se adaptaron los volúmenes en consecuencia. Se llevaron a cabo las reacciones en un volumen final de 10 μl . Se añadieron compuestos a 25 μl de la mezcla de reacción en placas de PP de 96 pocillos (Corning) en hielo y se dispensaron 10 μl de esta mezcla por duplicado a placas Proxiplate de 384 pocillos calentadas previamente hasta 37°C en un lector de placas Fluoroskan Ascent (Thermo Scientific). Se tomaron medidas de fluorescencia cada minuto durante una hora. Se determinó la pendiente máxima de cada pocillo (regresión lineal a través de 4 puntos consecutivos) y se calculó la polimerización como un porcentaje de polimerización observada en ausencia de compuesto. En primer lugar, se midieron los compuestos a una concentración de 20 μM y entonces a 5 μM para aquellos que mostraban una inhibición superior al 50% a 20 μM en comparación con la polimerización observada en ausencia de compuesto. Se notifican los resultados en la tabla F-2 como puntuaciones definidas como: se notifica un compuesto que muestra una inhibición del 0 al 50% a 20 μM como puntuación 1; se notifica un compuesto que muestra una inhibición superior al 50% a 5 μM como puntuación 3. Los compuestos de puntuación 2 se definen como un compuesto que muestra una inhibición superior al 50% a 20 μM y una inhibición inferior al 50% a 5 μM .

Ejemplo C.6. Ensayo EB1 Comet (perturbación de microtúbulos)

El ensayo Eb1 Comet se basa en la detección de la proteína Eb1 en el extremo positivo de microtúbulos en polimerización (Mimori-Kiyosue, 2000) usando inmunofluorescencia indirecta. La perturbación de la dinámica de microtúbulos a través de despolimerización o estabilización da como resultado una deslocalización de Eb1 desde los extremos de microtúbulos en crecimiento y esto se visualiza por la desaparición de focos citoplasmáticos que contienen Eb1.

Brevemente, se hicieron crecer células de cáncer de próstata humano PC3 obtenidas de la Colección Americana de Cultivos Tipo en placas de 96 pocillos (Greiner, cat. nº 655090) en medio F12 de HAM según recomienda el proveedor (ATCC). Se trataron las células durante 1 hora a 37°C con compuestos disueltos en DMSO (concentración final en DMSO del 0,6%). Entonces se eliminó el medio de cultivo mediante aspiración y se fijaron las células añadiendo metanol frío (-20°C). Tras una incubación de 15 min. a -20°C, se lavaron las células dos veces

5 con DPBS (Gibco) que contenía el Triton X-100 al 0,5%. Se añadió anticuerpo contra EB1 de ratón (BD Transduction Laboratories, cat. nº 610534) a las células (dilución 1/250 con DPBS que contenía el BSA al 1%) y se incubaron durante la noche a temperatura ambiente. Posteriormente se retiró el anticuerpo y se lavaron las células dos veces con DPBS, Triton X-100 al 0,5%. Se añadió anticuerpo secundario de cabra anti-ratón conjugado a colorante fluorescente Alexa 488 (Molecular Probes) a una dilución 1/500 con DPBS, BSA al 1% y se incubó durante 1 hora a 37°C. Se lavaron las células dos veces con DPBS, Triton X-100 al 0,5% y entonces DPBS que contenía el 0,5% de Triton X-100 y se añadió Hoechst 33342 1/5000 (Molecular Probes). Se llevó a cabo la visualización de focos con Eb1 basada en microscopía usando un analizador In Cell Analyser 1000 (Amersham Biosciences) usando un objetivo 20X. Se determinó visualmente la perturbación de microtúbulos dependiente de compuesto mediante la desaparición de los focos con Eb1. Se determinó la menor concentración activa (LAC) como la concentración a la que estaban ausentes los focos con Eb1 en al menos el 50% de las células tratadas.

Tabla 2

Co nº	Ensayo de SPA <i>in vitro</i> pCl ₅₀ de PARP-1	Ensayo de SPA <i>in vitro</i> pCl ₅₀ de TANK-2	Detención mitótica HCT116 LAD [M]	pCl ₅₀ de actividad antiproliferativa de HCT116	pCl ₅₀ de actividad antiproliferativa de PC3	pLAC de EB1	Puntuación de polimerización de tubulina
7	6	6,8	5,5	5,6	5,1	5,5	
8	6,3	7,1	7	6,2	6,2	6,5	
9	6,7	7,2	6,5	6,6	6,2	6	
10	7,1	7,3	5	<5	<5		
11	6,2	7,1	6,5	5,8	5,8	6	
12	6,3	7	7	7,5	7,2	7,5	
13	6,4	7,2	6	5,1	5,1		
14	6,4	7,1	5	<5	<5		
15	6,5	7	6	6	5,6	5,5	
16	6,8	7,1	5	<5	<5		
17	6,6	7,3	6	5,6	5	5,5	
18	5,7	6,6	6,5	5,3	5,9	6	
19	6	6,8	7	7,3	6,8	6,5	2
20	6,4	7,2	7	6,7	6,7	7	
21	6,4	7,2	6,5	5,9	5,7	6	
22	6,9	7,3	5,5	<5	5,1		
23	5,9	6,7	6	5,5	5,3	5	
24	6,2	7,1	6	6	6	6	
25	5,8	7,3	6	5,5	5,2	<5	
26	5,8	6,6	<5	5,6	<5	<5	
27	6	6,2	5,5	5,4	5,2	5	
28	5	6,5	5,5	<5	<5		
29	6,2	7,5	6	5,9	5,3	6	
30	5,5	6,1	5,5	5,9	5,2	5,5	
31	5,7	6,6	6	5,5	5,5	5	
32	6,3	7,1	6	5,7	5,3	6	1
33	5,9	6,8	6	6,1	5,6		1
34	6,1	7,5	7	6,7	6,2	6,5	
35	6,3	6,5	5,5	5,1	<5		
36	5,8	6,7	7	7,3	6,7	6,5	1

ES 2 381 446 T3

37	5,7	7,1	7	6,5	6,4	5,5	1
38	<5	6,3	5,5	<5	<5		
39	5,1	6,5	5,5	<5	<5		
40	5,6	6,8	5,5	5,1	<5		
41	6	7,1	6,5	6,2	6,2	6,5	
42	6,7	7,1	7	6,8	6,5	7	1
43	6,7	6,8	7,5	6,8	6,8		
44	6,5	7,4	6,5				
45	6,5	7,6	<5	<5	<5	<5	
46	6,5	7,6	6,5	6,8	6,4	7	2
47	6,4	6,5	5,5	<5	<5		
48	6,4	6,7	6,5	5,8	5,4	6	
49	6,5	7,5	7	6,7	6,8	6,5	
50	5,6	6,7	6,5	5,9	6,1	6,5	
51	6,9	7,4	7	6,9	6,7	6,5	
54	6,8	6,8	7	6,3	6,1	6,5	
57	5,4	6,9	<5	<5	<5		
58	6,3	6,5	5,5	6,3	5,7	5,5	
59	6,2	7,1	5	5,5	5	5	
60	6,1	7,2	6	5,2	5,1		
61	6	7	5	<5	<5		
62	6,3	7,1	6	5,1	5,1		
63	6	6,7	6,5	5,8	5,5	5,5	
64	6,1	7,6	5,5	<5	<5		
65	5,9	7,4	6				
66	5,9	7,5	5,5	5,3	5,3		1
67	6	6,9	6,5	5,8	5,9	6,5	
68	6	7,2	5	5,2	5,1		
69	6,1	7,2	5	5,1	5,1		
70	5,4	6,7	6	6,2	5,6	5,5	
71	5,5	6,6	6,5	5,3	5,7	6	
72	5,9	6,6	7	6,1	5,7	6,5	
73	5,7	6,6	6,5	6,1	5,7	6	
74	6	6,9	6,5	6,3	6	5,5	
75	5,9	6,6	7	6,9	6,7	6,5	1
76	5,8	7,5	6,5	6,6	6,2	6	
77	6,4	7	6,5	6	5,8	6	
78	5,9	6,8	7	6,4	6,4	7	
79	6,1	7,1	6,5	6,1	6,1	6	
80	6	6,9	7	6,3	6,4	7	
81	5,9	7	7	6,5	6,3	6,5	
82	5,4	6,4	7	6,5	6,2	6	

ES 2 381 446 T3

83	6,2	7,1	6,5	6	5,7	6	
84	5,9	6,9	6,5	5,7	5,4	6	
85	6,9	7	6,5	6,5	6	6,5	1
86	6,3	6,8	6	5,3	5,2	5,5	
87	7,1	7,3	6,5	6	6	5,5	
88	5,8	6,7	6	<5	5		
89	5,8	6,5	5,5	<5	<5		
90	6,5	7,1	6,5	6	5,8	6	
91	5,9	7,2	7	6,3	6,4	7	
92	6,6	7,1	6,5	5,8	5,4	6	
93	6,9	6,4	6	<5	5		
94	6,9	6,6	5,5	5,2	<5		
95	6,6	7,1	7	6,6	6,2		2
96	6,9	7	6	5,3	<5		1
97	7,4	7,2	5,5	5,6	<5		
98	6,8	7,5	<5	<5	<5		1
99	6	7,1	7	7,1	6,4	7	3
100	7,3	6,8	7	6,8	6,7		
101	7,3	7,4	6,5	5,6	5,5	6	
102	5,8	6,7	6,5	5,7	6	5,5	
103	5,9	7,1	6,5	6	6,2	6,5	
104	6,2	7,2	6,5	6,4	6	6,5	
105	6,1	7,7	7	6,6	6	6,5	
106	6,4	7,3	7	6,4	6,1	6,5	1
107	6,6	7,5	6,5	6,7	6,6	6	
108	5,9	6,9	5,5	5,2	<5		
109	6,1	7,1	6,5	6,6	6,2	5,5	2
110	6,1	6,9	6,5	6,8	6,7	7	
111	6,6	7,5	5,5	5,3	<5		
112	6,7	7,6	6,5	6,5	6,4	6	1
113	6,6	7,7	6,5	6,4	6,6	<5	2
114	6	6,3	6	5,8	5,8	6	
115	6,5	7,5	6,5	6,2	6,2		2
116	6	7,1	7	6,2	6,1	6,5	
117	6,4	7,6	6	5,6	5,7		2
118	6,4	7,5	6	5,7	5,9	5,5	
119	6,5	7,5	6	5,7	5,6	5,5	
120	6,2	7,3	7	6,6	6,1	6,5	
121	5,8	7,1	6,5	6,8	6,2	6,5	
122	5,9	7	6,5	6,6	6,4	6	
123	6,8	7	5,5	5,4	<5	5,5	
124	6,3	7	6,5	6,3	5,7	6	

ES 2 381 446 T3

125	6	7	7	6,7	6,6	7	
126	6,1	7	7	6,7	6,7	6,5	2
127	6	6,4	6,5	6,3	6	6	
128	6,3	6,8	7	6,9	6,7	7,5	1
129	6,2	6,9	6,5	5,8	5,3	6	
130	6,2	7,1	7	6,8	6,4	7	2
131	5,8	6	5,5	5,2	<5		
132	5,9	7,2	7	6,4	6,2	6,5	
133	6,1	6,7	7	6,6	6,3		
134	5,9	6,9	6,5	6,3	6	6	
135	6	7,3	6,7	6,5	6	6	
136	5,8	7,3	6,5	6,5	6	6	
137	5,9	7,2	6,5	6,6	6,1	6	1
138	5,9	7,2	6,7	6,6	6	6	1
139	5,9	7,1	7	6,9	6,1	6,5	
140	6,2	6,9	6,5	6,7	6,2	7	
141	6	6,9	7	6,9	7,1	7	
142	6,2	6,8	6,5	6,5	6,5	6	
143	6,1	6,8	6,5	6,3	6,1	6	2
144	6,6	7	6,5	6,3	6,2	6,5	
145	6,7	7,3	6,5	6,4	6,3	6	
146	6,4	6,8	6,5	6,4	6,3		
147	6,8	7,1	6,5	6,3	6,1	6	
148	6,5	7	6,5	6,5	6,1	6,5	1
149	6,4	6,7	6,5	6,2	6		2
150	6,3	6,7	6,5	6,1	5,8		2
151	6,3	6,7	6,5	6,2	5,7	6	2
152	6,4	6,9	6,5	6,2	5,8		2
153	6,5	7,1	6,5	6,7	6,2		2
154	5,9	6,7	6,5	6,4	6,4	7	
155	6,3	6,9	6	5,2	5,8		
156	6,5	6,4	6,5	5,7	5,6	6	
157	5,8	6,5	6,5	5,8	6	7	
158	5,8	6,3	7	5,9	6,1	6,5	
159	6,6	6,6	5,5	<5	<5		
160	6,1	6,5	6,5	5,7	5,9	6,5	
161	6,6	6,8	7	6,3	6,3	6,5	2
162	6	6,8	5,5	<5	<5		
163	5,9	6,7	6	6,4	6		2
164	5,8	6,2	7	6	6	6,5	
165	6,6	7,1	6,5	6,2	6	6	
166	6,3	6,9	6	5	5,1		

ES 2 381 446 T3

167	5,8	6,1	6	<5	5,1		
168	6,2	7,1	7,5	7,5	6,8	7	
252	6,7	6,1		6,9	6,6		
251	6,7	6,5		6,2	6,0		
389	6,7	5,5		6,7	6,7		
391	6,7	6,2		6,2	6,1		
271	7,0	6,3		5,8	5,6		
184	7,0	5,6		5,5	5,4		
245	6,7	6,0		5,2	5,1		
405	6,5	5,3		7,3	7,1		
406	6,8	5,3		5,0	5,0		
407	6,2	5,2		6,2	5,9		
408	6,6	5,0		5,3	5,0		
395	7,2	6,3		6,2	6,1	6,5	2
394	6,7	6,0		5,1	5,0	5,5	1
242	6,8	5,1		7,3	7,1	7	
244	6,7	5,1		6,8	6,6	7	
243	6,5	5,0		5,4	5,2	6	
241	6,7	5,2		6,3	6,1	6,5	
240	6,7	5,2		5,0	5,0	<5	
239	6,3	5,0		5,7	5,6	6	
390	7,2	6,5		6,2	5,6		
381	7,1	5,9		7,3	7,0	7	
380	6,9	5,6		5,7	5,5	6	
403	6,3	5,6		6,8	6,5		
397	6,9	7,0		5,1	5,0	5,5	1
374	7,0	6,3		6,3	6,1		2
398	7,0	6,3		5,3	5,1	5,5	2
376	6,8	6,7		5,7	5,6	5,5	1
270	7,4	6,5		5,8	5,5	5,5	
247	7,5	5,6		6,7	6,6	7	3
246	7,7	6,2		7,2	7,0	8	3
396	7,0	6,8			5,1		
287	7,4	6,0		5,9	5,9	6,5	2
223	7,3	6,1		5,4	5,2	6	
238	7,4	6,6		5,8	5,4	6	
330	7,4	6,4		5,3	5,0		
315	7,2	7,0		6,2	5,9	6	2
312	7,4	7,0		6,3	6,0	6	
265	7,7	7,0		6,3	6,0	6	2
266	7,3	7,6		6,7	6,4	6,5	3
254	7,5	6,6		6,3	6,1	6	

ES 2 381 446 T3

388	6,7	6,2		5,2	5,0	<5	
232	7,6	7,2		7,0	6,6	7	2
180	7,6	6,8		5,7	5,5	5,5	
331	7,5	7,1		6,2	5,8	7	2
188	7,1	7,7		6,0	5,6	6	
328	7,2	7,7		6,3	5,9		2
253	7,0	6,7		7,2	6,8	7	2
190	7,2	6,6		5,0	5,0	5,0	
227	7,0	6,5		6,3	6,2	6	
193	7,0	6,2		6,4	6,2	7	
401	6,4	5,0		5,4	5,3	5,5	
324	7,4	7,7		5,5	5,0	6,0	1
225	7,4	6,9		6,3	6,1	6	2
224	7,9	6,7		5,7	5,5	6,5	
208	7,0	7,4		5,2	5,0		
316	7,4	6,9		6,2	5,9	5,5	2
349	7,2	6,7		6,2	5,8	6	2
348	7,1	6,7		5,5	5,1	5	
222	7,3	7,0		5,5	5,4	5	
341	7,2	7,1		5,6	5,2	5	
342	7,1	7,4		6,3	5,9	5,5	3
321	7,1	6,8		6,5	6,4	6,5	2
402	7,3	6,9		6,7	6,4	6,5	1
333	7,5	7,1		5,0	5,0	5	1
218	6,2	6,0		5,9	5,9	6,5	2
236	7,7	7,5		6,7	6,3	6,5	2
303	7,2	6,9		5,8	5,5	5	
250	7,0	6,4		6,7	6,5	6,5	
173	6,9	5,9		6,7	6,4	6,5	3
282	7,0	6,1		6,4	6,0	5,5	
340	7,0	6,1		5,5	5,4	5	1
174	7,4	6,7		7,0	6,7	7	
226	7,3	6,7		5,9	5,8	5,5	2
326	7,2	6,4		6,1	6,0	5,5	
384	7,3	6,0					
383	6,3	5,0		6,3	5,9	5,5	
382	6,3	5,7		5,3	5,0		
284	7,5	6,3		6,8	6,7	6,5	
249	6,9	5,6		6,8	6,6	6,75	2
191	6,9	5,8		6,6	6,3	6,5	
248	7,1	5,9		6,3	6,1	6,5	
393	7,0	6,1		5,2	5,0	5	

ES 2 381 446 T3

272	6,9	6,3		5,7	5,3	6	
304	7,0	6,0		6,6	6,4	7	
212	7,7	6,9		5,5	5,3		
371	7,0	6,9		6,5	6,4	6,5	1
177	7,1	6,4		5,7	5,5	6	
203	7,3	7,1		5,0	5,0		
204	7,4	6,8		7,0	6,8		
325	7,1	7,2		6,1	5,9	5,5	
201	7,6	6,7		5,6	5,3	6,25	
347	6,8	6,7		5,5	5,4	6,25	
194	7,6	6,9		6,3	6,2	6	2
228	7,3	7,8		5,8	5,5	6,25	
171	7,7	6,7		6,9	6,7	7	
314	7,3	7,6		6,2	6,0	6	1
185	7,7	6,8		6,7	6,6	7	
299	7,5	6,8		6,2	6,0	6	
350	7,4	6,9		6,1	5,8	6	2
237	7,6	6,9	6	5,6	5,2	5,5	
378	7,1	6,6	7	6,3	6,1	6,5	
283	7,1	6,4	6,523	6,1	5,7	6	
273	7,1	7,0	7	6,4	6,4	7	2
275	7,3	7,2	5	5,0	5,0		
285	7,3	6,6	6,523	6,1	5,8	6,5	2
235	6,9	6,0	6,523	5,8	5,8		1
286	7,6	6,7	6	5,3	5,7	6,25	
346	7,1	6,3	6		5,5		
288	6,8	6,0	6	5,0	5,7		
300	6,8	6,4	6,523	6,2	6,3	7	1
260	7,1	6,6	7	6,8	6,7		2
379	7,6	7,0	6,523	5,9	5,9		2
186	7,4	7,1	5,523	5,4	5,3	5,5	
296	7,5	6,7	7	6,9	7,0		2
295	7,6	6,9	5	5,0	5,0		1
197	7,0	7,2		5,7	5,2		
365	6,9	7,1	6,523	6,2	6,2	6,5	
377	7,3	7,3	6,523	6,0	6,1	6	1
319	6,7	7,2	6,523	5,6	5,4	6	2
179	6,7	5,6	6	5,7	5,1	5,75	
261	7,0	5,6	6	5,3	5,2	5,75	
404	6,7	5,7	6	5,8	5,4	6,25	
323	7,1	6,6	6,523	6,2	6,0		2
230	7,2	7,7	6	5,8	5,7	6	1

ES 2 381 446 T3

229	7,2	8,0	5,523	5,6	5,3	5,5	
322	6,7	6,6	6	5,7	5,6	6	
233	7,3	6,8	6	6,0	5,7	6	1
196	7,6	6,5	6,523	6,2	6,0		2
313	7,0	7,0	6,523	6,7	6,6	7,5	2
351	7,2	6,8	7	6,4	6,3	7	
409	7,0	6,0	6,523	6,4	6,3		
205	7,1	6,7	6,523	6,2	5,9	6	
355	7,3	6,8	7	6,7	6,4		2
202	7,1	6,6	7	6,7	6,6		2
291	7,6	6,9	7	6,7	6,3		2
387	6,7	5,6	5,523	5,6	5,3	5,5	
386	6,9	5,9	7	6,7	6,7	6,5	2
385	7,0	5,7	5	5,4	5,0	5	
318	7,1	6,9	6,523	6,2	6,2	6,5	1
176	7,3	6,8	6	5,3	5,3	6	
255	7,3	6,1	7	6,8	6,6		2
317	7,1	7,0	6	5,3	5,3	6	
320	6,7	6,7	6,523	6,4	6,2	6,5	
195	7,4	6,4	7	6,6	6,6	7,5	1
339	7,4	7,0	6	5,7	5,5		2
281	7,4	6,8	6	5,7	5,8	6,5	
192	6,4	5,0	6,523	6,2	5,8	6	
256	6,9	5,9	7	6,4	6,0	6,5	
305	6,7	5,8	6,523	6,1	5,5	5,5	
362	6,2	6,9	6,523	6,0	6,2		2
361	6,9	7,3	5	5,0	5,0		1
375	6,8	6,4	6,523	5,7	6,0	6,5	1
217	7,1	6,8	5,523	5,3	5,2	6	
302	6,9	7,0	6	5,3	5,3	6	
280	7,3	6,9	6,523	6,1	6,2	6	
392	6,9	5,9	6,523	6,4	6,1	6,5	
257	7,1	6,6	6,523	6,2	5,8	6,5	
354	7,1	7,1	6	5,5	5,2	6	
209	7,3	6,3	6	5,7	5,3	6,5	
178	7,2	6,7	5,523	5,4	5,0	5,5	
220	6,4	6,0	5,523	5,7	5,1	5,5	
289	6,8	6,6	7	6,9	6,5	7,5	2
370	6,7	6,6	6	5,8	5,6	6	
169	7,1	6,4	6	5,3	5,5	6	
369	6,9	6,2	6	5,4	5,2	5,5	
359	7,1	7,0	7	6,7	6,3	7	2

ES 2 381 446 T3

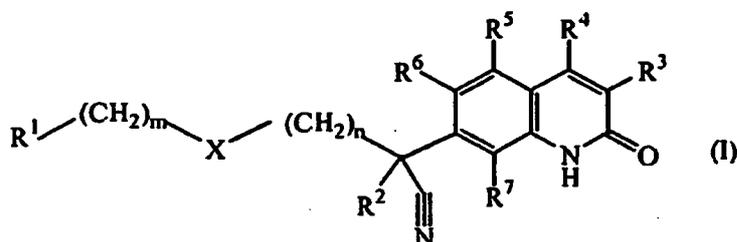
219	7,0	6,4	6	5,3	5,6	6	
175	6,7	7,0	6,523	6,2	6,0	6	
357	7,1	7,1	6,523	6,4	6,4	6,5	
356	6,9	7,1	7	6,2	6,1	7	
292	7,2	6,9	7	6,3	6,3	7	
372	7,0	6,9	7	6,4	6,3	6	
363	6,8	6,8	5,523	5,3	5,3	6	
360	7,0	6,9	6	5,9	5,9	6	2
367	7,1	6,8	6	5,6	5,4	6	
213	7,2	6,9	6,523	6,3	6,3	6,5	
306	7,1	6,9	5	5,7	5,7	5,5	
368	6,5	6,8	6	5,8	5,9	6	
221	7,1	6,6	5,523	5,9	6,0	5,5	
182	6,8	7,5	5	5,2	5,3		
364	6,8	7,0	6	5,9	6,1	6	
366	6,9	6,8	6,523	6,2	6,2	> 7,5	
181	7,0	6,8	6,523	5,6	5,4	6,5	
207	7,4	7,5	7	7,0	6,8	7	3
206	7,3	7,3	5	5,0	5,0		1
358	7,3	7,0	6,523	5,5	5,6		2
307	6,5	6,9	6,523	5,8	6,0		2
214	7,3	7,3	6,523	6,3	6,2	7	
301	7,0	7,1	6	5,4	5,0	5,5	
259	7,1	6,7	5	5,0	5,0		
258	7,3	6,3	7	6,6	6,5	6,5	
269	7,5	6,8	7	6,7	6,4	7	2
268	7,3	7,1	5	5,0	5,0		1
189	6,4	5,6	6	5,9	5,5	6	
293	6,4	6,0	6,523	6,1	5,2	6	
294	6,6	6,8	5,523	5,2	5,0		
216	6,4	5,9	6	5,7	5,0	6	
215	6,4	5,7	6	5,8	5,2	6,5	
345	6,8	6,3	6,523	5,7	5,4		2
298	6,3	5,8	6	5,6	5,2	6	
297	7,1	5,8	6,523	6,4	6,0	7	
309	6,8	5,7	6	6,0	5,7	5,5	
211	6,9	6,4	6	6,5	6,3	7	
210	6,4	5,4	6	6,3	6,3	6,5	
56	7,0	5,8	5,523	5,5	5,2	5,5	
329	7,1	6,5	6,523	6,5	6,3	6,5	3
352	7,0	6,2	6	5,9	5,6	6	
353	7,1	6,7	6,523	6,7	6,6		2

ES 2 381 446 T3

311	6,9	5,9	6	5,5	5,1	5,5	
183	7,2	6,1	7	7,2	6,5	> 7,5	
335	6,6	6,3	5,523	5,3	5,0	5	
327	7,0	6,2	5,523	5,7	5,1		1
170	7,1	6,1	5,523	5,3	5,0	5,5	
310	7,0	6,6	6,523	6,3	6,2	6	
343	7,1	6,4	6,523	6,1	5,7	5,5	
344	7,2	6,5	6,523	6,5	6,2	6,5	
400	6,4	6,3	5	5,0	5,0		
200	6,6	5,9	6,523	5,8	6,0	6,5	
199	7,1	5,9	5,523	5,0	5,0		
198	6,9	6,1	6,523	5,7	5,7	6,5	
373	7,0	6,3	6	5,1	5,0		
264	6,4	5,6	5	5,0	5,0		
263	6,2	5,7	6	5,5	5,3	5,5	
338	6,7	6,3	6,523	5,8	5,7	6	2
337	6,4	6,2	6	5,3	5,3	6	
290	7,3	6,5	6,523	6,8	6,3	5,5	1
172	7,0	6,1	6,523	6,3	6,2	7	
399	6,5	7,0	6,523	6,2	6,2	6,5	
262	7,1	6,2	6,523	6,6	6,3		2
274	6,3	5,6	6	5,2	5,4		
3	7,1	6,3	8	7,4	7,0	8	2
2	6,9	6,4	5	5,0	5,0		1
336	7,1	7,0	6	5,6	5,6	6	
187	7,2	6,5	5,523	5,5	5,1	5,25	
308	6,2	5,5	7	6,5	6,5		2
53	7,3	6,8	7,699	7,4	7,4	7,5	3
52	6,7	6,7	5,523	5,3	5,1	5,5	1
279	7,1	6,4	6	5,9	5,8	6	
1	6,4	5,4	6	6,7	6,2	6	
332	7,1	6,3	7	7,0	6,6	6,5	
234	6,6	6,1	5,523	5,3	5,0	<5	
267	7,1	6,6	7	6,7	6,3	7	2
276	7,1	7,1	6	5,8	5,6		1
277	6,4	5,7	6,523	6,3	6,3		2
278	7,0	6,5	6	5,8	5,7	6	

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula (I),



5

las formas de N-óxido, las sales de adición farmacéuticamente aceptables y las formas estereoquímicamente isoméricas del mismo,

10 en los que

m es 0, 1 ó 2 y cuando m es 0 entonces se pretende que sea un enlace directo;

n es 0, 1, 2, 3 ó 4 y cuando n es 0 entonces se pretende que sea un enlace directo;

15

X es un enlace directo, CR¹⁰R¹¹, (C=O)NR⁸, NR⁸, O o C≡C;

R¹ es arilo o Het;

20 en los que arilo es fenilo o naftalenilo;

en los que Het es tienilo, pirrolilo, pirrolinilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, furanilo, piperidinilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, piperazinilo, pirazinilo, triazinilo, indolizínilo, azaindolizínilo, indolilo, indolinilo, benzotienilo, indazolilo, benzoxazolilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, cromanilo, purinilo, quinolinilo, cinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, quinoxazolinilo, naftiridinilo o pteridinilo;

25

dos átomos de carbono en el arilo o Het pueden formar un puente (es decir, formando un resto bi o tricíclico) con un radical bivalente seleccionado de

30

-O-CH₂-CH₂-O- (a-1),

-CH₂-O-CH₂-O- (a-2),

35

-O-CH₂-CH₂-CH₂- (a-3),

-O-CH₂-CH₂-NR⁸- (a-4),

-O-CR⁸₂-O- (a-5),

40

-O-CH₂-CH₂- (a-6),

-CH₂-N-CH₂-CH₂- (a-7),

45

-(CH₂)₃- (a-8),

o

-(CH₂)₄- (a-9);

50

cada arilo, Het, arilo en puente o Het en puente puede estar sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de hidrógeno, halo, ciano, nitro, hidroxicarbonilo, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, aminocicloalquilo C₃₋₆, haloalquilo C₁₋₆, trihaloalquilo C₁₋₆, alquilcarbonilo C₁₋₆, alquiloxicarbonilo C₁₋₆, alquenilcarbonilo C₂₋₆, oxima, alquiloxima C₁₋₆, amidoxima, -C≡C-CH₂O-CH₃, -C≡C-CH₂N(CH₃)₂, -C≡C-Si(CH₃)₃, hidroxialquilo C₁₋₆, hidroxialquenilo C₂₋₆, hidroxialquinilo C₂₋₆, cianoalquilo C₁₋₆, cianoalquenilo C₂₋₆, aminocarbonilalquilo C₁₋₆, alquilsulfonil C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, alquilsulfonil C₁₋₆-alquenilo C₂₋₆, alquilsulfonil C₁₋₆-alquinilo C₁₋₆, -PO(O-alquilo C₁₋₆)₂, -B(OH)₂, -SCH₃, SF₅, alquilsulfonilo C₁₋₆, -NR⁸R⁹, alquil C₁₋₆-NR⁸R⁹, -OR⁸, -alquil C₁₋₆-OR⁸, -CONR⁸R⁹, piperidinilalquilo C₁₋₆, piperazinilalquilo C₁₋₆, alquil C₁₋₆-piperazinilalquilo

55

C₁₋₆, morfolinilalquilo C₁₋₆, piperidinilo, piperazinilo, alquil C₁₋₆-piperazinilo, morfolinilo, fenilo, tienilo, pirazolilo, pirrolilo, pirrolidinilo, piridinilo, pirimidinilo, oxadiazolilo, imidazolilo, imidazolilalquinilo C₂₋₆, alquil C₁₋₆-imidazolilalquinilo C₂₋₆, cianopiridinilo, fenilalquilo C₁₋₆, fenilalquenilo C₂₋₆, morfolinilalquilo C₁₋₆, alquiloxi C₁₋₆-fenilo, trihaloalquil C₁₋₆-fenilo, metilpirazolilo, halopirimidinilo o dimetilaminopirrolidinilo;

5 R² es hidrógeno, metilo, etilo, propilo, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquil C₃₋₆-metilo, fluoro, fenilo, cianofenilo o trifluorometilo;

R³ es metilo, etilo, propilo, hidroximetilo, halo, trifluorometilo, metiloxilo o alquilcarbonilo C₁₋₆;

10 R⁴ es hidrógeno, halo, metilo, aminocarbonilo, hidroxiaminocarbonilo, NR⁸R⁹-alquilo C₁₋₆-, cianometilo, hidroximetilo o Het;

15 cada R⁵, R⁶ y R⁷ se selecciona independientemente de hidrógeno, halo, alquiloxilo C₁₋₆, ciano, alquilo C₁₋₆, -OCH₂CH₂NR⁸R⁹, -CH₂OCH₂CH₂NR⁸R⁹, -OCH₂CH₂CH₂NR⁸R⁹ o alquiloxi C₁₋₆-alquiloxilo C₁₋₆;

20 cada R⁸ y R⁹ se selecciona independientemente de hidrógeno, halo, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, carbonilo, alquilsulfonil C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, alquiloxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, dihidroxialquilo C₁₋₆, cianoalquilo C₁₋₆, trihaloalquilo C₁₋₆, fenilalquilo C₁₋₆, (dialquil C₁₋₆)-aminoalquilo C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, morfolinilalquilo C₁₋₆, morfolinilcarbonilo, piperazinilalquilo C₁₋₆, alquil C₁₋₆-piperazinilalquilo C₁₋₆, piperidinilalquilo C₁₋₆, tiomorfolinilalquilo C₁₋₆, cicloalquil C₃₋₆-metilo, piridinilo, pirimidinilo, fenilo, halofenilo, oxanilalquilo C₁₋₆, alquilsulfonil C₁₋₆-alquilo C₁₋₆ o alquil C₁₋₆-carbonilaminoalquilo C₁₋₆;

25 cada R¹⁰ y R¹¹ se selecciona independientemente de hidrógeno, metilo, hidroxilo, o tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos pueden formar un anillo de ciclopropilo o un radical de fórmula C(=O).

2. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, en el que

m es 0;

30 X es CR¹⁰R¹¹ y entonces n es 0; o X es O y entonces n es 2;

Het es tienilo, oxazolilo, tiazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, furanilo, piridinilo, pirimidinilo, azaindolinilo, indazolilo, benzoxazolilo, benzofuranilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, quinolinilo o quinoxalinilo;

35 dos átomos de carbono en el arilo o Het pueden formar un puente con un radical bivalente seleccionado de (a-1), (a-2), (a-4) o (a-5);

40 cada arilo o Het o arilo en puente puede estar sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de hidrógeno, halo, ciano, nitro, amino, hidroxicarbonilo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, trihaloalquilo C₁₋₆, alquilcarbonilo C₁₋₆, alquiloxicarbonilo C₁₋₆, alquinilo C₂₋₆, -CH=CH-CN, hidroxialquilo C₁₋₆, cianoalquilo C₁₋₆, -PO(O-alquilo C₁₋₆)₂, -S-CH₃, alquilsulfonilo C₁₋₆, -NR⁸R⁹, -CH₂NR⁸R⁹, -OR⁸, -CH₂OR⁸, -CONR⁸R⁹, morfolinilalquilo C₁₋₆, piperidinilo, piperazinilo, alquil C₁₋₆-piperazinilo, morfolinilo, fenilo, alquiloxi C₁₋₆-fenilo, pirazolilo, metilpirazolilo o oxadiazolilo;

45 R² es metilo, etilo, propilo, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquil C₃₋₆-metilo, fenilo o cianofenilo;

R³ es metilo, etilo o hidroximetilo;

50 R⁴ es hidrógeno;

cada R⁵, R⁶ y R⁷ es hidrógeno; o

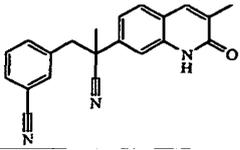
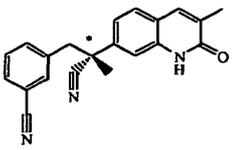
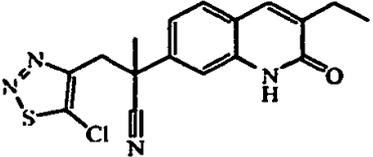
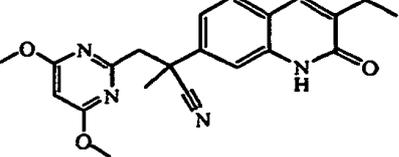
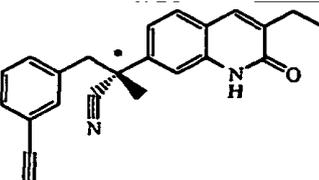
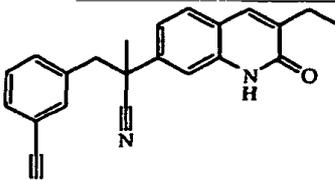
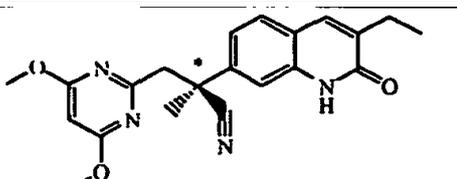
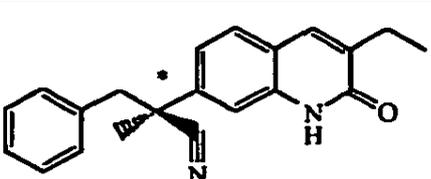
55 cada R⁸ y R⁹ se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alquiloxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, dihidroxialquilo C₁₋₆, cianoalquilo C₁₋₆, trihaloalquilo C₁₋₆, fenilalquilo C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, morfolinilalquilo C₁₋₆, morfolinilcarbonilo, piperazinilalquilo C₁₋₆ o alquil C₁₋₆-piperazinilalquilo C₁₋₆.

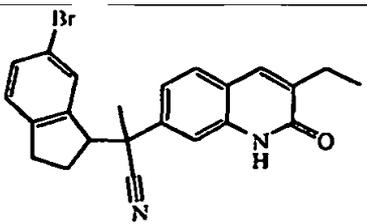
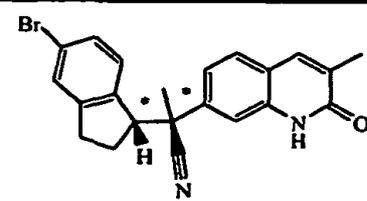
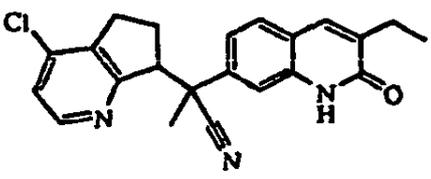
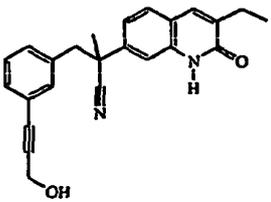
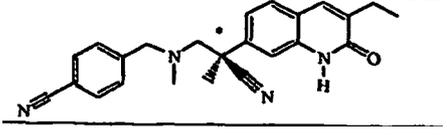
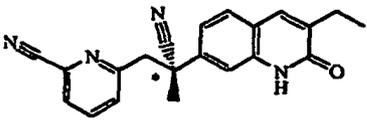
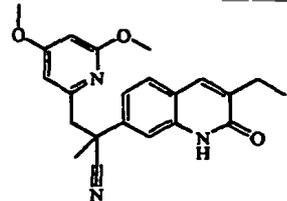
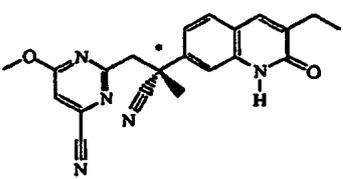
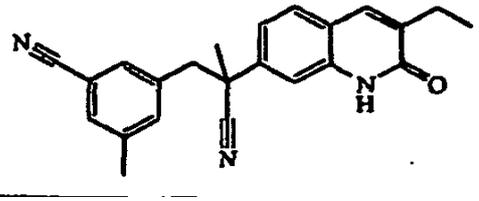
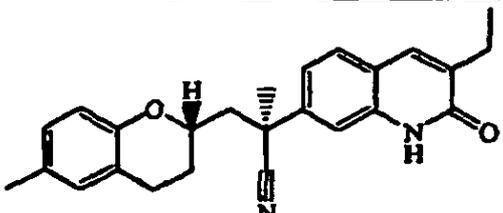
60 3. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, en el que Het es tienilo, tiazolilo, imidazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, furanilo, piperidinilo, piridinilo, pirimidinilo, piperazinilo, azaindolinilo, indolilo, indolinilo, benzotienilo, indazolilo, benzoxazolilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, quinolinilo, cinolinilo o quinoxalinilo; cada arilo, Het, arilo en puente o Het en puente puede estar sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de hidrógeno, halo, ciano, nitro, hidroxicarbonilo, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, aminocicloalquilo C₃₋₆, trihaloalquilo C₁₋₆, alquilcarbonilo C₁₋₆, alquiloxicarbonilo C₁₋₆, oxima, alquiloxima C₁₋₆, amidoxima, -C≡C-CH₂O-CH₃, -C≡C-CH₂N(CH₃)₂, -C≡C-Si(CH₃)₃, hidroxialqueno C₂₋₆, hidroxialquinilo C₂₋₆, cianoalquilo C₁₋₆, cianoalquenilo C₂₋₆, alquilsulfonil C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, alquilsulfonil C₁₋₆-alquenilo C₂₋₆, -PO(O-alquilo C₁₋₆)₂, -S-CH₃, SF₅, alquilsulfonilo C₁₋₆, -NR⁸R⁹, alquil C₁₋₆-NR⁸R⁹, -

OR⁸, -alquil C₁₋₆-OR⁸, -CONR⁸R⁹, alquil C₁₋₆-piperazinilalquilo C₁₋₆, piperidinilo, piperazinilo, alquil C₁₋₆-piperazinilo, morfolinilo, fenilo, pirrolilo, pirrolidinilo, piridinilo, oxadiazolilo, alquil C₁₋₆-imidazolilalquinilo C₂₋₆, cianopiridinilo, fenilalquenilo C₂₋₆, morfolinilalquilo C₁₋₆, alquiloxi C₁₋₆-fenilo, trihaloalquil C₁₋₆-fenilo, metilpirazolilo, halopirimidinilo o dimetilaminopirrolidinilo; R² es metilo, etilo, propilo, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquil C₃₋₆-metilo, fluoro, fenilo o cianofenilo; R³ es metilo, etilo, propilo, hidroximetilo, metiloxilo o alquilcarbonilo C₁₋₆; R⁴ es hidrógeno, halo o metilo; cada R⁵, R⁶ y R⁷ se selecciona independientemente de hidrógeno, halo, alquiloxilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ o alquiloxi C₁₋₆-alquiloxilo C₁₋₆; cada R⁸ y R⁹ se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alquinilo C₂₋₆, alquiloxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, dihidroxialquilo C₁₋₆, cianoalquilo C₁₋₆, trihaloalquilo C₁₋₆, fenilalquilo C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, morfolinilalquilo C₁₋₆, morfolinilcarbonilo, piperazinilalquilo C₁₋₆, alquil C₁₋₆-piperazinilalquilo C₁₋₆, cicloalquil C₃₋₆-metilo, piridinilo, pirimidinilo, fenilo, halofenilo, oxanilalquilo C₁₋₆ o alquilsulfonil C₁₋₆-alquilo C₁₋₆; o cada R¹⁰ y R¹¹ se selecciona independientemente de hidrógeno o metilo.

4. Compuesto de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que m es 0 ó 1; n es 0 o 1; X es un enlace directo, CR¹⁰R¹¹ o NR⁸; R¹ es fenilo, tiadiazolilo, piridinilo o pirimidinilo; R¹ es fenilo y está formando un puente con un radical bivalente seleccionado de (a-3) o (a-8); cada fenilo, fenilo en puente, tiadiazolilo, piridinilo o pirimidinilo puede estar sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de hidrógeno, halo, ciano, alquilo C₁₋₆, alquinilo C₂₋₆, hidroxialquenilo C₂₋₆ o -OR⁸; R² es metilo; R³ es metilo o etilo; R⁴ es hidrógeno; cada R⁵, R⁶ y R⁷ es hidrógeno; cada R⁸ se selecciona independientemente de hidrógeno o alquilo C₁₋₆ y cada R¹⁰ y R¹¹ es hidrógeno.

5. Compuesto de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1, 3 y 4, en el que el compuesto es Co. n^o 34, Co. n^o 36, Co. n^o 42, Co. n^o 43, Co. n^o 3, Co. n^o 51, Co. n^o 53, Co. n^o 46, Co. n^o 381, Co. n^o 242, Co. n^o 246, Co. n^o 183, Co. n^o 253, Co. n^o 207, Co. n^o 232, Co. n^o 204, Co. n^o 174 o Co. n^o 252.

	
Co. n ^o 34	Enantiómero B; Co. n ^o 36
	
Co. n ^o 42	Co. n ^o 43
	
Enantiómero B; Co. n ^o 3	Co. n ^o 51
	
Enantiómero B; Co. n ^o 53	Enantiómero B; Co. n ^o 46

	
<p>Dia B; Co. nº 381</p>	<p>Enantiómero B1; Co. nº 242</p>
	
<p>Dia A; Co. nº 246</p>	<p>Co. nº 183</p>
	
<p>*S; Co. nº 253</p>	<p>Enantiómero B; Co. nº 207</p>
	
<p>Co. nº 232</p>	<p>Enantiómero B; Co. nº 204</p>
	
<p>Co. nº 174</p>	<p>Diastereoisómero B; Co. nº 252</p>

6. Compuesto de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, para su uso como medicamento.

5 7. Composición farmacéutica que comprende vehículos farmacéuticamente aceptables y como principio activo una cantidad terapéuticamente eficaz de compuesto de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5.

8. Uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de daño tisular resultante de muerte o daño celular debido a necrosis o apoptosis, para el tratamiento de daño tisular neural resultante de isquemia y lesión por reperfusión, trastornos neurológicos y enfermedades neurodegenerativas, para el tratamiento de accidente cerebrovascular; para el tratamiento de trastornos cardiovasculares, para el tratamiento de degeneración muscular relacionada con la edad, SIDA, enfermedades de senescencia inmunitaria, inflamación, gota, artritis, aterosclerosis, caquexia, cáncer, enfermedades degenerativas de músculo esquelético que implican senescencia replicativa, diabetes, traumatismo craneal, trastornos inflamatorios del intestino, distrofia muscular, osteoartritis, osteoporosis, dolor crónico y/o agudo, insuficiencia renal, insuficiencia renal, choque séptico y envejecimiento de la piel: para extender la vida y capacidad proliferativa de las células; para alterar la expresión génica de células senescentes; para la quimiosensibilización y/o la radiosensibilización de células tumorales.

9. Uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, para la fabricación de un medicamento para

el tratamiento de cáncer.

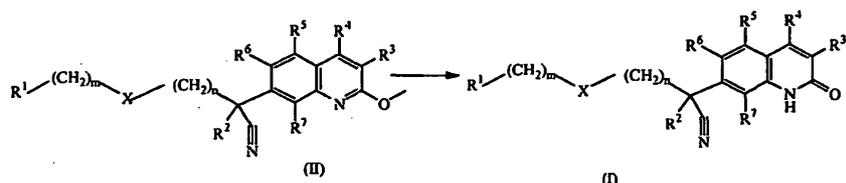
10. Uso según la reivindicación 8 y la reivindicación 9, en la que el tratamiento implica quimiosensibilización.

5 11. Uso según reivindicaciones 8 y 9, en la que el tratamiento implica radiosensibilización.

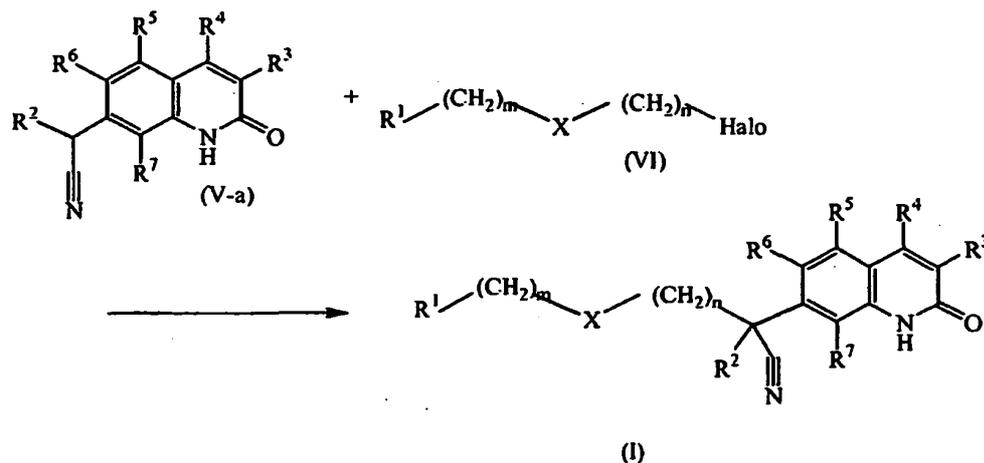
12. Combinación de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, con un agente quimioterápico o un agente anticancerígeno.

10 13. Proceso para preparar un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, caracterizado por

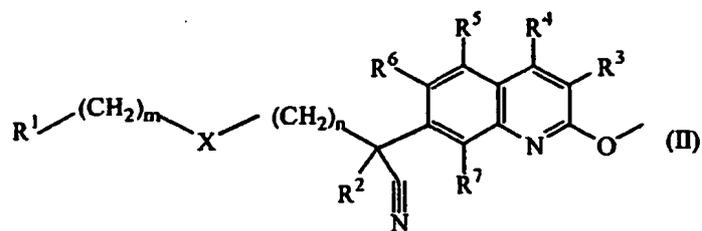
a) hacer reaccionar un producto intermedio de fórmula (II) con un reactivo apropiado en un disolvente inerte en la reacción con la formación de un compuesto de fórmula (I),



b) hacer reaccionar un producto intermedio de fórmula (V-a) añadiendo un exceso de una base, en presencia de un producto intermedio de fórmula (VI), en la que halo es cloro o bromo, en un disolvente adecuado.



14. Compuesto de fórmula (II)



las formas de N-óxido, las sales de adición farmacéuticamente aceptables y las formas estereoquímicamente isoméricas del mismo,

en los que

30 m es 0, 1 ó 2 y cuando n es 0 entonces se pretende que sea un enlace directo;

n es 0, 1, 2, 3 ó 4 y cuando n es 0 entonces se pretende que sea un enlace directo;

35 X es un enlace directo, CR¹⁰R¹¹, (C=O)NR⁸, NR⁸, O o C≡C;

R¹ es arilo o Het;

en los que arilo es fenilo o naftalenilo;

5 en los que Het es tienilo, pirrolilo, pirrolinilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, furanilo, piperidinilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, piperazinilo, pirazinilo, triazinilo, indolizino, azaindolizino, indolilo, indolinilo, benzotienilo, indazolilo, benzoxazolilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, cromanilo, purinilo, quinolinilo, cinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, quinoxazolinilo, naftiridinilo o pteridinilo;

10 dos átomos de carbono en el arilo o Het pueden formar un puente (es decir formando un resto bi o tricíclico) con un radical bivalente seleccionado de

-O-CH₂-CH₂-O- (a-1),

15 -CH₂-O-CH₂-O- (a-2),

-O-CH₂-CH₂-CH₂- (a-3),

20 -O-CH₂-CH₂-NR⁸- (a-4),

-O-CR⁸₂-O- (a-5),

-O-CH₂-CH₂- (a-6),

25 -CH₂-N-CH₂-CH₂- (a-7),

-(CH₂)₃- (a-8),

o

30 -(CH₂)₄- (a-9);

35 cada arilo, Het, arilo en puente o Het en puente puede estar sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de hidrógeno, halo, ciano, nitro, hidroxicarbonilo, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, aminocicloalquilo C₃₋₆, haloalquilo C₁₋₆, trihaloalquilo C₁₋₆, alquilcarbonilo C₁₋₆, alquiloxicarbonilo C₁₋₆, alquenilcarbonilo C₂₋₆, oxima, alquiloxima C₁₋₆, amidoxima, -C≡C-CH₂O-CH₃, -C≡C-CH₂N(CH₃)₂, -C≡C-Si(CH₃)₃, hidroxialquilo C₁₋₆, hidroxialquenilo C₂₋₆, hidroxialquinilo C₂₋₆, cianoalquilo C₁₋₆, cianoalquenilo C₂₋₆, aminocarbonilo alquilo C₁₋₆, alquilsulfonil C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, alquilsulfonil C₁₋₆-alquenilo C₂₋₆, alquilsulfonil C₁₋₆-alquinilo C₁₋₆, -PO(O-alquilo C₁₋₆)₂, -B(OH)₂, -SCH₃, SF₅, alquilsulfonilo C₁₋₆, -NR⁸R⁹, alquil C₁₋₆-NR⁸R⁹, -OR⁸, -alquil C₁₋₆-OR⁸, -CONR⁸R⁹, piperidinilalquilo C₁₋₆, piperazinilalquilo C₁₋₆, alquil C₁₋₆-piperazinilalquilo C₁₋₆, morfolinilalquilo C₁₋₆, piperidinilo, piperazinilo, alquil C₁₋₆-piperazinilo, morfolinilo, fenilo, tienilo, pirazolilo, pirrolilo, pirrolidinilo, piridinilo, pirimidinilo, oxadiazolilo, imidazolilo, imidazolilalquinilo C₂₋₆, alquil C₁₋₆-imidazolilalquinilo C₂₋₆, cianopiridinilo, fenilalquilo C₁₋₆, fenilalquenilo C₂₋₆, morfolinilalquilo C₁₋₆, alquiloxi C₁₋₆-fenilo, trihaloalquil C₁₋₆-fenilo, metilpirazolilo, halopirimidinilo o dimetilaminopirrolidinilo;

45 R² es hidrógeno, metilo, etilo, propilo, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquil C₃₋₆-metilo, fluoro, fenilo, cianofenilo o trifluorometilo;

50 R³ es metilo, etilo, propilo, hidroximetilo, halo, trifluorometilo, metiloxilo o alquilcarbonilo C₁₋₆;

R⁴ es hidrógeno, halo, metilo, aminocarbonilo, hidroxiaminocarbonilo, NR⁸R⁹-alquilo C₁₋₆, cianometilo, hidroximetilo o Het;

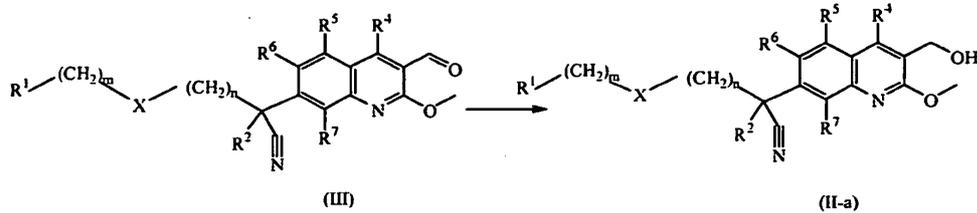
55 cada R⁵, R⁶ y R⁷ se selecciona independientemente de hidrógeno, halo, alquilo C₁₋₆, ciano, alquilo C₁₋₆, -OCH₂CH₂NR⁸R⁹, -CH₂OCH₂CH₂NR⁸R⁹, -OCH₂CH₂CH₂NR⁸R⁹ o alquilo C₁₋₆-alquilo C₁₋₆;

60 cada R⁸ y R⁹ se selecciona independientemente de hidrógeno, halo, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, carbonilo, alquilsulfonil C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, dihidroxialquilo C₁₋₆, cianoalquilo C₁₋₆, trihaloalquilo C₁₋₆, fenilalquilo C₁₋₆, (dialquil C₁₋₆)-aminoalquilo C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, morfolinilalquilo C₁₋₆, morfolinilcarbonilo, piperazinilalquilo C₁₋₆, alquil C₁₋₆-piperazinilalquilo C₁₋₆, piperidinilalquilo C₁₋₆, tiomorfolinilalquilo C₁₋₆, cicloalquil C₃₋₆-metilo, piridinilo, pirimidinilo, fenilo, halofenilo, oxanilalquilo C₁₋₆, alquilsulfonil C₁₋₆-alquilo C₁₋₆ o alquil C₁₋₆-carbonilaminoalquilo C₁₋₆;

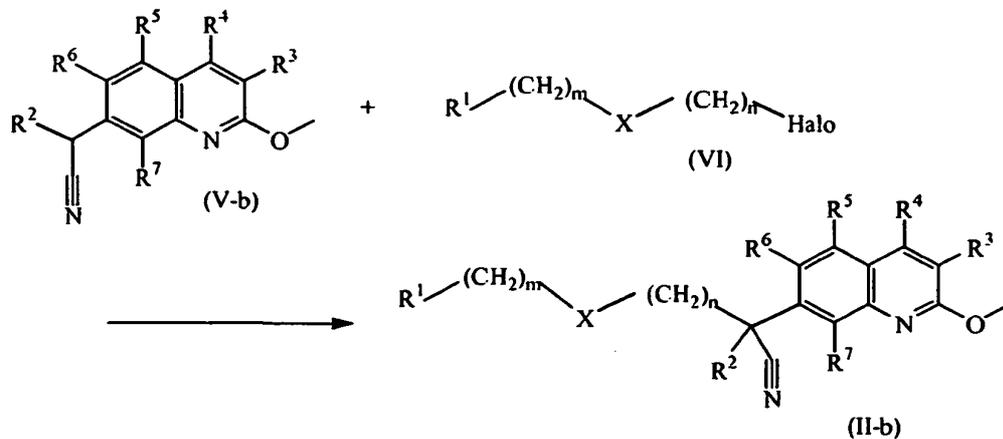
65 cada R¹⁰ y R¹¹ se selecciona independientemente de hidrógeno, metilo, hidroxilo, o tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos pueden formar un anillo de ciclopropilo o un radical de fórmula C(=O).

15. Proceso para preparar un compuesto de fórmula (11) según la reivindicación 14, caracterizado por

- a) convertir el resto de cetona de los productos intermedios de fórmula (III) en un grupo hidroxilo, con un reductor apropiado, en un disolvente adecuado, con la formación de compuestos de fórmula (II), en la que R³ es hidroximetilo, denominados en el presente documento productos intermedios de fórmula (II-a),



- 10 b) añadir sal de potasio de 2-metil-2-propanol a productos intermedios de fórmula (V-b) en presencia de productos intermedios de fórmula (VI), en la que halo es cloro o bromo, en un disolvente adecuado, con la formación de compuestos de fórmula (II), en la que R³ es metilo, etilo o propilo y R² es metilo, etilo, cicloalquilo C₃₋₆ o fenilo, denominados en el presente documento productos intermedios de fórmula (II-b),



- 15 c) añadir sal de potasio de 2-metil-2-propanol a productos intermedios de fórmula (VII) en presencia de productos intermedios de fórmula (VIII), en la que halo es cloro o bromo, en un disolvente adecuado, con la formación de compuestos de fórmula (II), en la que R³ es metilo, etilo o propilo y R² es propilo o cicloalquil C₃₋₆-metilo, denominados en el presente documento productos intermedios de fórmula (II-c).
- 20

