

DELEGATURA DE PROPIEDAD I

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-027711-A-00000-0000

Fecha: 2013-08-09 08:58:12
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 158

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

11-27711-A

54. TITULO

COMPUESTOS DE TETRACICLINA
SUSTITUIDOS CON FLUOR EN C9

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL

71. SOLICITANTE

TETRAPHASE PHARMACEUTICALS
INC.

DOMICILIO

WATERTOWN, MASSACHUSETTS, USA

74. APODERADO

HUMBERTO RUBIO CANACHO
COD 4134

22. BOGOTA, D. C.,

77A



No. 11-027711-00000-0000
Fecha: 2011-08-07 15:47:07 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 178



No. 11-027711-A-00000-0000
Fecha: 2013-08-09 08:58:12 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 158

PETI.

FORMULARIO ÚNICO DE
P
ENTRADA EN I

SOLICI.

☒ Patente de Invención

Patente de Modelo de Utilidad

☒ Capítulo I

Capítulo II

SOLICITANTE (71) Nombre y Dirección: **TETRAPHASE PHARMACEUTICALS, INC.**
480 Arsenal Street, Suite 110
WATERTOWN, MASSACHUSETTS 02472, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
Lugar de constitución: **WATERTOWN, MASSACHUSETTS, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA**

REPRESENTANTE (74) Nombre: **HUMBERTO RUBIO CAMACHO** IDENTIFICACIÓN
O APODERADO Dirección: **Carrera 7 No. 74 - 64, Of. 506** C.C. **17'192.062**
Teléfono: **3132408** Fax: **3131647** T.P. **50.007 CSJ**

INVENTOR(ES) (72) Nombre y Dirección: **VER ANEXO**

PCT (86)
Solicitud Internacional No. **PCT/US2009/053142** Fecha **7 DE AGOSTO DE 2009**
Publicación Internacional No. **WO 2010/017470** Fecha **11 DE FEBRERO DE 2010**

TITULO (54) **"COMPUESTOS DE TETRACICLINA SUSTITUIDOS CON FLÚOR EN C7"**

Clasificación Internacional (51)

Prioridad	(33) País de origen	(32) Fecha	(31) Número de solicitud
SI ☒ NO	ESTADOS UNIDOS	8 DE AGOSTO DE 2008	61/188,307

Comprobante de pago No. **11-0020866** Fecha: **7 DE MARZO DE 2011**

ANEXO INVENTORES

- 1) **Jingye ZHOU**
14 Oxford Circle,
Belmont, Massachusetts 02478, Estados Unidos de America ✓
- 2) **Xiao-Yi XIAO**
3851 Torrey Hill Lane,
San Diego, California 92130, Estados Unidos de America ✓
- 3) **Louis PLAMONDON**
65 Hamilton Road,
Belmont, Massachusetts 02478, Estados Unidos de America ✓
- 4) **Diana Katharine HUNT**
252 Pearl Street #2,
Cambridge, Massachusetts 02139, Estados Unidos de America ✓
- 5) **Roger B. CLARK**
20 Richard Road,
Lexington, Massachusetts 02421, Estados Unidos de America ✓
- 6) **Robert B. ZAHLER**
5 East Welling Avenue,
Pennington, NJ 08534, Estados Unidos de America ✓



No. 11-027711-00011-0000

Fecha: 2013-01-21 14:57:32 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 329 CTOINFORMACION Folios: 157 156

**DIRECCIÓN DE NUEVAS
CONVERSIÓN, DIVISIÓN Y FUSIÓN**

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-027711-A-00000-0000

Fecha: 2013-08-09 08:58:12 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 158

1. Identificación del Trámite

☐ Conversión ☒ División

- ☒ Patente de Invención
☐ Patente de Modelo de Utilidad
☐ Registro de Diseño Industrial
☐ Esquema de Trazado de Circuitos Integrados

2. Datos del solicitante

Persona Natural ☐

Persona Jurídica ☒

TETRAPHASE PHARMACEUTICALS, INC.

Nombre o denominación / Nombre o razón social

Nombre del representante legal

Tipo de empresa Micro ☐ Pequeña ☐ Mediana ☐ Otra ☐

Documento de identificación: ☐ C.C. ☐ C.E. ☐ NIT ☐ Otro Número _____

Nacionalidad/País de constitución	Dirección Titular		
Estados Unidos de América	480 Arsenal Street, Suite 110, Watertown, Massachusetts 02472, Estados Unidos de America		
Dirección electrónica	No. Fax	Número telefónico	

☒ Autorizo expresamente a la Superintendencia de Industria y Comercio para que todas las comunicaciones sean enviadas a través de la dirección de correo electrónico

3. Datos del apoderado:

RUBIO CAMACHO HUMBERTO

17'192.062

50.007 C.S.J.

Apellidos y Nombre

Documento de identificación

Tarjeta profesional

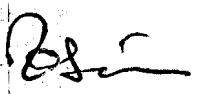
Dirección y domicilio	Ciudad		
Carrera 7 # 74-64 Oficina 506	Bogotá, D.C.		
Dirección electrónica	No. Fax	Número telefónico	
mail@rubiolawyers.com	3131647	3132408	

En caso de haber presentado poder general para asuntos que se adelanten ante la Delegatura de Propiedad Industrial, sirvase indicar el número de su radicación o protocolo de poder general **11-027711**

4. Datos del trámite		
CONVERSION	DIVISION	FUSION
Expediente De: _____ A: _____	Expediente 11-027711 De: _____ A: _____	Expediente De: _____ A: _____

5. Comprobante de Pago No. 13-005774 13-005775	Fecha: 21/01/2013 21/01/2013
---	---

6. Anexos										
<table><tr><td>☒</td><td>Comprobante de pago de la tasa de presentación y Excedente de Reivindicaciones</td></tr><tr><td>☐</td><td>Poder, si fuere el caso con el que se acredita la representación</td></tr><tr><td>☐</td><td>Número de documento que ordena la comisión o fusión o división</td></tr><tr><td>☒</td><td>Documento que contiene la conversión, división o fusión de la solicitud</td></tr><tr><td>☐</td><td>Copia de la solicitud y sus anexos en formato magnético</td></tr></table>	☒	Comprobante de pago de la tasa de presentación y Excedente de Reivindicaciones	☐	Poder, si fuere el caso con el que se acredita la representación	☐	Número de documento que ordena la comisión o fusión o división	☒	Documento que contiene la conversión, división o fusión de la solicitud	☐	Copia de la solicitud y sus anexos en formato magnético
☒	Comprobante de pago de la tasa de presentación y Excedente de Reivindicaciones									
☐	Poder, si fuere el caso con el que se acredita la representación									
☐	Número de documento que ordena la comisión o fusión o división									
☒	Documento que contiene la conversión, división o fusión de la solicitud									
☐	Copia de la solicitud y sus anexos en formato magnético									

7. Firma 	HUMBERTO RUBIO CAMACHO
Firma 172192:062	Nombre y apellidos 50.007 C.S.J.
C/C	Tarjeta Profesional

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO NIT : 800.176.089-2 - / -					
 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA			No. 13 - 005775	
				Bogotá D.C., Enero 21 de 2013 - 12:49:28	
RECIBIDO DE : HUMBERTO RUBIO & CIA ABOGADOS LTDA				NI 830.000.228	
*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	495391256	21/01/2013	2.755.000.00
*** Conceptos Pagados ***					
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO	
11	50005-01-01	SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INIC	30.000.00	330.000.00
					\$330.000.00
=====					
SON: **TRÉSCIENTOS TREINTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**					
Responsable: _____					
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____					
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  No. 11-027711- -00011-0000 SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  No. 11-027711-A-00000-0000 Fecha: 2013-08-09 08:58:12 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR Tra. 11. PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI Act. 411 PRESENTACION Folios: 158					
EXCEDENTE DE REIVINDICACION EN LA DIVISIONAL: PATENTE COMPUESTOS DE TETRACICLINA SUSTITUIDOS CON FLÚOR EN C7					
Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia					
Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240					
Enero 21 de 2013 - 12:49:29					

COMPUESTOS DE TETRACICLINA SUSTITUIDOS CON FLÚOR EN C7

SOLICITUD RELACIONADA

Esta solicitud reivindica la prioridad de la Solicitud Provisional de Estados Unidos N° 61/188.307, presentada el 8 de agosto de 2008. Las enseñanzas completas de la solicitud anterior se incorporan en la presente memoria como referencia.

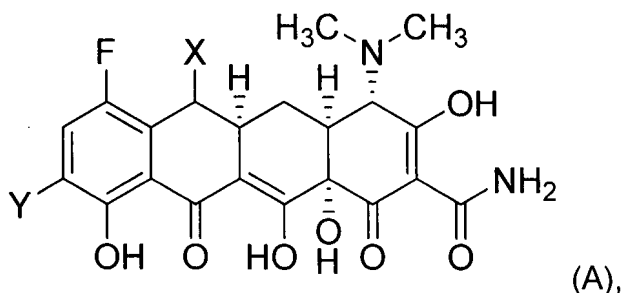
ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

Las tetraciclinas son agentes antimicrobianos de amplio espectro que se utilizan mucho en medicina humana y veterinaria. La producción total de tetraciclinas mediante fermentación o semisíntesis se mide en miles de toneladas métricas por año.

El uso extendido de las tetraciclinas para fines terapéuticos ha llevado a la aparición de resistencia a estos antibióticos, incluso entre especies bacterianas altamente susceptibles. Por lo tanto, existe la necesidad de nuevos análogos de tetraciclina con actividades y eficacias antibacterianas mejoradas contra otras enfermedades o trastornos sensibles a la tetraciclina.

COMPENDIO DE LA INVENCIÓN

La presente invención está dirigida a un compuesto representado por la Fórmula Estructural (A):



o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, donde:

X se selecciona entre hidrógeno, -alquilo C₁-C₇, carbociclilo, arilo y heteroarilo;

Y se selecciona entre hidrógeno, -alquilo C₁-C₇, carbociclilo, -alquilen(C₁-C₄)-N(R^A)(R^B), -alquilen(C₁-C₄)-N(R^F)-C(O)-[C(R^D)(R^E)]₀₋₄-N(R^A)(R^B), -CH=N-OR^A, -N(R^A)(R^B), -N(R^F)-C(O)-[C(R^D)(R^E)]₁₋₄-N(R^A)(R^B), -N(R^F)-C(O)-N(R^A)(R^B), -N(R^F)-C(O)-alquilo C₁-C₆, -N(R^F)-C(O)-heterociclilo, -N(R^F)-C(O)-heteroarilo, -N(R^F)-C(O)-carbociclilo, -N(R^F)-C(O)-arilo, -N(R^F)-S(O)_m-alquilen(C₁-C₄)-N(R^A)(R^B), -N(R^F)-S(O)_m-alquilen(C₁-C₄)-carbociclilo, y -N(R^F)-S(O)_m-alquilen(C₁-

C₄)-arilo;

al menos uno de X e Y no sea hidrógeno;

cada uno de R^A y R^B se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁-C₇, -O-alquilo C₁-C₇, -alquilen(C₀-C₆)-carbociclilo, -alquilen(C₀-C₆)-arilo, -alquilen(C₀-C₆)-heterociclilo, -alquilen(C₀-C₆)-heteroarilo, -alquilen(C₁-C₆)-O-carbociclilo, -alquilen(C₁-C₆)-O-arilo, -alquilen(C₁-C₆)-O-heterociclilo, -alquilen(C₁-C₆)-O-heteroarilo, -S(O)_m-alquilo C₁-C₆, -alquilen(C₀-C₄)-S(O)_m-carbociclilo, -alquilen(C₀-C₄)-S(O)_m-arilo, -alquilen(C₀-C₄)-S(O)_m-heterociclilo y -alquilen(C₀-C₄)-S(O)_m-heteroarilo; o

R^A y R^B tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclilo o heteroarilo, donde el heterociclo o heteroarilo comprende opcionalmente de 1 a 4 heteroátomos adicionales seleccionados independientemente entre N, S y O;

cada uno de R^D y cada uno de R^E se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁-C₆, carbociclilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, o un radical de la cadena lateral de un aminoácido de origen natural, o

R^D y R^E tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un carbociclilo de 3-7 miembros, o un heterociclilo de 4-7 miembros, donde el heterociclilo formado por R^D y R^E comprende opcionalmente de uno a dos heteroátomos adicionales seleccionados independientemente entre N, S y O;

R^F se selecciona entre hidrógeno, alquilo C₁-C₇, carbociclilo, arilo y heteroarilo; y

m es 1 o 2, donde:

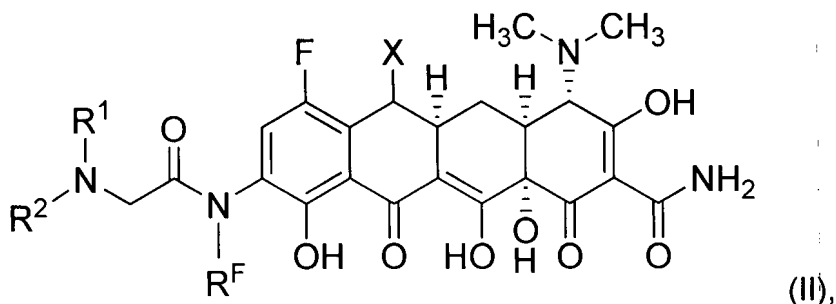
cada carbociclilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo está sustituido opcionalmente e independientemente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, -alquilo C₁-C₄, -OH, =O, -O-alquilo C₁-C₄, -alquil(C₁-C₄)-O-alquilo C₁-C₄, alquilo C₁-C₄ sustituido con halo, -O-alquilo C₁-C₄ sustituido con halo, -C(O)-alquilo C₁-C₄, -C(O)-(alquilo C₁-C₄ sustituido con flúor) -S(O)_m-alquilo C₁-C₄, -N(R^G)(R^G), y CN;

cada alquilo en el grupo representado por R^A, R^B, R^D y R^E está sustituido opcionalmente e independientemente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, -alquilo C₁-C₄, -OH, -O-alquilo C₁-C₇, -alquil(C₁-C₄)-O-alquilo C₁-C₄, alquilo C₁-C₄ sustituido con flúor, -S(O)_m-alquilo C₁-C₄, y -N(R^G)(R^G), donde

cada uno de R^G es hidrógeno o alquilo C₁-C₄, donde cada alquilo en el grupo representado por R^G está sustituido opcionalmente e independientemente

con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre -alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, halo, -OH, -O-alquilo C₁-C₄, y alquilo(C₁-C₄)-O-alquilo C₁-C₄,

Otra realización de la presente invención está dirigida a un compuesto
5 representado por la Fórmula Estructural (II)



o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, donde:

R¹ y R² se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁-C₇, cicloalquil(C₃-C₆)alquilo C₁-C₄, alcoxi(C₁-C₇)alquilo C₁-C₄,
10 cicloalcoxi(C₃-C₆)alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, arilo, arilalquilo C₁-C₄, ariloxialquilo C₁-C₄, ariltioalquilo C₁-C₄, arilsulfinilalquilo C₁-C₄, arilsulfonilalquilo C₁-C₄, y -O-alquilo C₁-C₇, o

R¹ y R² tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heteroarilo monocíclico o bicíclico, o un heterociclo monocíclico,
15 bicíclico fusionado, bicíclico unido mediante puente o espiro bicíclico, donde el heteroarilo o heterociclo contiene opcionalmente uno o dos heteroátomos adicionales seleccionados independientemente entre N, O y S; y

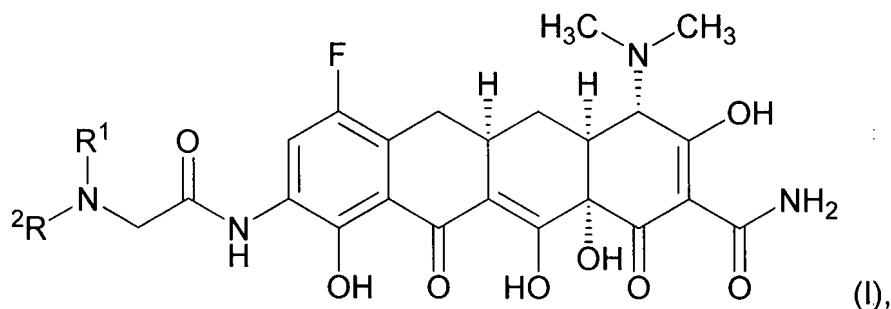
donde cada radical alquilo, cicloalquilo, alcoxi y cicloalcoxi en los grupos representados por R¹ y R² y cada heterociclo representado por NR¹R² tomados
20 juntos está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁-C₄, halo, -OH, alcoxi C₁-C₄, alquil(C₁-C₄)tio, alquil(C₁-C₄)sulfinilo, alquil(C₁-C₄)sulfonilo, alcoxi(C₁-C₄)alquilo C₁-C₄, y -N(R³)(R⁴); y

cada radical arilo, ariloxi, ariltio, arilsulfinilo y arilsulfonilo en los grupos
25 representados por R¹ y R² y cada heteroarilo representado por NR¹R² tomados juntos está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁-C₄, halo, -OH, alcoxi C₁-C₄, -S-alquilo C₁-C₄, -S(O)alquilo C₁-C₄, -S(O)₂alquilo C₁-C₄, alcoxi(C₁-C₄)alquilo C₁-C₄, -N(R³)(R⁴); -CN, haloalquilo C₁-C₄, y haloalcoxi C₁-C₄, y

R³ y R⁴ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que
30 consiste en -H y alquilo C₁-C₄, donde el alquilo C₁-C₄ representado por R³ y R⁴

está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁-C₄, halo, -OH, alcoxi C₁-C₄, y alcoxi(C₁-C₄)alquilo C₁-C₄. Los valores para X y R^F se describen como antes para la Fórmula Estructural (A).

- 5 Otra realización de la presente invención está dirigida a un compuesto representado por la Fórmula Estructural (I):



o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, donde:

- R¹ y R² se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁-C₇, cicloalquil(C₃-C₆)alquilo C₁-C₄, alcoxi(C₁-C₇)alquilo C₁-C₄, cicloalcoxi(C₃-C₆)alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, arilo, arilalquilo C₁-C₄, ariloxialquilo C₁-C₄, ariltioalquilo C₁-C₄, arilsulfinilalquilo C₁-C₄, y arilsulfonilalquilo C₁-C₄, o

- R¹ y R² tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heteroarilo monocíclico o bicíclico, o un heterociclo monocíclico, bicíclico fusionado, bicíclico unido mediante puente o espiro bicíclico, donde el heteroarilo o heterociclo contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado independientemente entre N, O y S; y el resto de las variables se describen como antes para la Fórmula Estructural (II).

- 20 Otra realización de la presente invención está dirigida a una composición farmacéutica que comprende un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable y un compuesto representado por la Fórmula Estructural (A), (II) o (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. La composición farmacéutica se utiliza en terapia, por ejemplo en el tratamiento de una infección en un sujeto.

- 25 Otra realización de la presente invención es un método para tratar una infección en un sujeto que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto representado por la Fórmula Estructural (A), (II) o (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

- 30 Otra realización de la presente invención es un método para prevenir una infección en un sujeto que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto representado por la Fórmula Estructural (A), (II) o (I) o una de

sus sales farmacéuticamente aceptables.

Otra realización de la presente invención es el uso de un compuesto representado por la Fórmula Estructural (A), (II) o (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para la fabricación de un medicamento para tratar una infección en un sujeto.

Otra realización de la presente invención es el uso de un compuesto representado por la Fórmula Estructural (A), (II) o (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para la fabricación de un medicamento para prevenir una infección en un sujeto.

Otra realización de la presente invención es el uso de un compuesto representado por la Fórmula Estructural (A), (II) o (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para terapia, tal como el tratamiento o la prevención de una infección en un sujeto.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La presente invención está dirigida a un compuesto representado por la Fórmula Estructural (A) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. Los valores y los valores alternativos para las variables de la Fórmula Estructural (A) se definen a continuación:

X se selecciona entre hidrógeno, -alquilo C₁-C₇, carbociclilo, arilo y heteroarilo. En una realización, X es hidrógeno. En una realización alternativa, X es -alquilo C₁-C₇. Alternativamente, X es -alquilo C₁-C₄. En otra realización, X es carbociclilo. En otra realización alternativa, X es arilo o heteroarilo. En otra realización alternativa, X es fenilo.

Y se selecciona entre hidrógeno, -alquilo C₁-C₇, carbociclilo, -alquilen(C₁-C₄)-N(R^A)(R^B), -alquilen(C₁-C₄)-N(R^F)-C(O)-[C(R^D)(R^E)]₀₋₄-N(R^A)(R^B), -CH=N-OR^A, -N(R^A)(R^B), -N(R^F)-C(O)-[C(R^D)(R^E)]₁₋₄-N(R^A)(R^B), -N(R^F)-C(O)-N(R^A)(R^B), -N(R^F)-C(O)-alquilo C₁-C₆, -N(R^F)-C(O)-heterociclilo, -N(R^F)-C(O)-heteroarilo, -N(R^F)-C(O)-carbociclilo, -N(R^F)-C(O)-arilo, -N(R^F)-S(O)_m-alquilen(C₁-C₄)-N(R^A)(R^B), -N(R^F)-S(O)_m-alquilen(C₁-C₄)-carbociclilo, y -N(R^F)-S(O)_m-alquilen(C₁-C₄)-arilo, siempre que al menos uno de X e Y no sea hidrógeno. En una realización, Y se selecciona entre hidrógeno, -alquilo C₁-C₇, -alquilen(C₁-C₄)-N(R^A)(R^B), -alquilen(C₁-C₄)-N(R^F)-C(O)-[C(R^D)(R^E)]₀₋₄-N(R^A)(R^B), -CH=N-OR^A, -N(R^A)(R^B), -N(R^F)-C(O)-[C(R^D)(R^E)]₁₋₄-N(R^A)(R^B), -N(R^F)-C(O)-N(R^A)(R^B), -N(R^F)-C(O)-alquilo C₁-C₆, -N(R^F)-C(O)-heterociclilo, -N(R^F)-C(O)-heteroarilo,

$-N(R^F)-C(O)-\text{carbociclilo}$, $-N(R^F)-C(O)-\text{arilo}$, $-N(R^F)-S(O)_m-\text{alquilen}(C_1-C_4)-N(R^A)(R^B)$, $-N(R^F)-S(O)_m-\text{alquilen}(C_1-C_4)-\text{carbociclilo}$, y $-N(R^F)-S(O)_m-\text{alquilen}(C_1-C_4)-\text{arilo}$, siempre que al menos uno de X e Y no sea hidrógeno. En una realización, Y se selecciona entre hidrógeno, $-\text{alquilo } C_1-C_7$, $-\text{alquilen}(C_1-C_4)-N(R^A)(R^B)$, $-\text{alquilen}(C_1-C_4)-N(R^F)-C(O)-[C(R^D)(R^E)]_{0-4}-N(R^A)(R^B)$, $-\text{CH}=\text{N}-\text{OR}^A$, $-N(R^A)(R^B)$, $-N(R^F)-C(O)-[C(R^D)(R^E)]_{1-4}-N(R^A)(R^B)$, $-\text{NH}-C(O)-C(R^D)(R^E)-N(R^A)(R^B)$, $-N(R^F)-C(O)-N(R^A)(R^B)$, $-N(R^F)-C(O)-\text{alquilo } C_1-C_6$, $-N(R^F)-C(O)-\text{heterociclilo}$, $-N(R^F)-C(O)-\text{heteroarilo}$, $-N(R^F)-C(O)-\text{carbociclilo}$, $-N(R^F)-C(O)-\text{arilo}$ $-N(R^F)-S(O)_m-\text{alquilen}(C_1-C_4)-N(R^A)(R^B)$, $-N(R^F)-S(O)_m-\text{alquilen}(C_1-C_4)-\text{carbociclilo}$, y $-N(R^F)-S(O)_m-\text{alquilen}(C_1-C_4)-\text{arilo}$. En otra realización, Y se selecciona entre hidrógeno, $-\text{alquilo } C_1-C_7$, $-\text{alquilen}(C_1-C_4)-N(R^A)(R^B)$, $-\text{alquilen}(C_1-C_4)-\text{NH}-C(O)-(\text{CH}_2)_{0-1}-N(R^A)(R^B)$, $-N(R^A)(R^B)$, $-\text{NH}-C(O)-\text{carbociclilo}$, $-\text{NH}-C(O)-\text{arilo}$, $-\text{NH}-C(O)-\text{heterociclilo}$, $-\text{NH}-C(O)-\text{heteroarilo}$, $-\text{NH}-C(O)-N(R^A)(R^A)$, $-N(R^F)-C(O)-\text{CH}_2-N(R^A)(R^B)$, $-\text{NH}-C(O)-C(R^D)(R^E)-N(R^A)(R^B)$ y $-\text{NH}-S(O)_m-\text{alquilen}(C_1-C_4)-N(R^A)(R^B)$. Alternativamente, el $-\text{alquilo } C_1-C_7$ representado por Y descrito antes es un $-\text{alquilo } C_1-C_4$. En otra realización más, Y se selecciona entre $-N(R^A)(R^B)$, $-N(H)-C(O)-\text{carbociclilo}$, $-N(H)-C(O)-\text{arilo}$, $-N(H)-C(O)-\text{heterociclo}$, y $-N(H)-C(O)-\text{heteroarilo}$. Alternativamente, Y es $-\text{NH}-C(O)-\text{CH}_2-N(R^A)(R^B)$. Más específicamente, R^A y R^B en $-\text{NH}-C(O)-\text{CH}_2-N(R^A)(R^B)$ son R^1 y R^2 , respectivamente.

Cada uno de R^A y R^B se selecciona independientemente entre hidrógeno, $\text{alquilo } C_1-C_7$, $-\text{O}-\text{alquilo } C_1-C_7$, $-\text{alquilen}(C_0-C_6)-\text{carbociclilo}$, $-\text{alquilen}(C_0-C_6)-\text{arilo}$, $-\text{alquilen}(C_0-C_6)-\text{heterociclilo}$, $-\text{alquilen}(C_0-C_6)-\text{heteroarilo}$, $-\text{alquilen}(C_1-C_6)-\text{O}-\text{carbociclilo}$, $-\text{alquilen}(C_1-C_6)-\text{O}-\text{arilo}$, $-\text{alquilen}(C_1-C_6)-\text{O}-\text{heterociclilo}$, $-\text{alquilen}(C_1-C_6)-\text{O}-\text{heteroarilo}$, $-S(O)_m-\text{alquilo } C_1-C_6$, $-\text{alquilen}(C_0-C_4)-S(O)_m-\text{carbociclilo}$, $-\text{alquilen}(C_0-C_4)-S(O)_m-\text{arilo}$, $-\text{alquilen}(C_0-C_4)-S(O)_m-\text{heterociclilo}$ y $-\text{alquilen}(C_0-C_4)-S(O)_m-\text{heteroarilo}$; o R^A y R^B tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclilo o heteroarilo, donde el heterociclo o heteroarilo comprende opcionalmente de 1 a 4 heteroátomos adicionales seleccionados independientemente entre N, S y O. En una realización, cada uno de R^A se selecciona independientemente entre hidrógeno y metilo; R^B se selecciona entre

hidrógeno, alquilo C_1-C_7 , -alquilen(C_0-C_6)-carbociclilo, -alquilen(C_0-C_6)-arilo, -alquilen(C_0-C_6)-heteroarilo, $-S(O)_m$ -alquilo C_1-C_6 , -alquilen(C_0-C_4)- $S(O)_m$ -carbociclilo, -alquilen(C_0-C_4)- $S(O)_m$ -arilo, -alquilen(C_0-C_4)- $S(O)_m$ -heterociclo y -alquilen(C_0-C_4)- $S(O)_m$ -heteroarilo; o R^A y R^B tomados junto con el átomo de nitrógeno forman un heterociclo, donde el heterociclo está sustituido opcionalmente con $=O$ y $-N(R^G)(R^G)$. En otra realización, R^A es hidrógeno; y R^B se selecciona entre alquilo C_1-C_4 , y $-S(O)_2-CH_3$; o R^A y R^B tomados juntos forman anillo heterocíclico de 4-7 miembros.

Cada uno de R^D y cada uno de R^E se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , carbociclilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, o un radical de la cadena lateral de un aminoácido de origen natural, o R^D y R^E tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un carbociclilo de 3-7 miembros, o un heterociclilo de 4-7 miembros, donde el heterociclilo formado por R^D y R^E comprende opcionalmente de uno a dos heteroátomos adicionales seleccionados independientemente entre N, S y O. En una realización, R^D y R^E son ambos -H.

R^F se selecciona entre hidrógeno, alquilo C_1-C_7 , carbociclilo, arilo y heteroarilo. En una realización, R^F es hidrógeno. En otra realización, R^F se selecciona entre hidrógeno, alquilo C_1-C_7 , arilo y heteroarilo. En otra realización, R^F se selecciona entre hidrógeno, alquilo C_1-C_7 y fenilo. En otra realización, R^F se selecciona entre hidrógeno, alquilo C_1-C_4 y fenilo

$R^{D'}$ se selecciona entre alquilo C_1-C_6 , carbociclilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, y un radical de la cadena lateral de un aminoácido de origen natural, o $R^{D'}$ y R^E tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un carbociclilo de 3-7 miembros, o un heterociclilo de 4-7 miembros, donde el heterociclilo formado por $R^{D'}$ y R^E comprende opcionalmente de uno a dos heteroátomos adicionales seleccionados independientemente entre N, S y O. En una realización, $R^{D'}$ y R^E tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un cicloalquilo C_3-C_7 ,

m es 1 o 2, En una realización, m es 2,

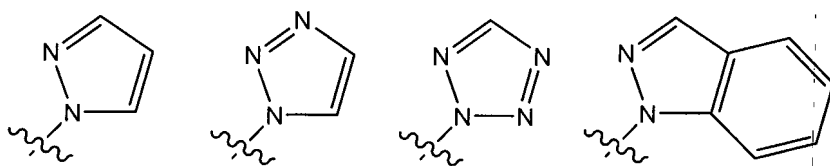
Cada carbociclilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo descrito antes (p. ej., en los grupos representados por Y, R^A , R^B , R^D , $R^{D'}$ y R^E) está sustituido opcionalmente e independientemente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, -alquilo C_1-C_4 , -OH, $=O$, -O-alquilo C_1-C_4 , -alquil(C_1-C_4)-O-alquilo C_1-C_4 , alquilo C_1-C_4 sustituido con halo, -O-alquilo C_1-C_4

sustituido con halo, -C(O)-alquilo C₁-C₄, -C(O)-(alquilo C₁-C₄ sustituido con flúor) -S(O)_m-alquilo C₁-C₄, -N(R^G)(R^G), y CN. En una realización, cada carbociclilo, heterociclilo o heteroarilo está sustituido opcionalmente e independientemente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, -alquilo C₁-C₄, alquilo C₁-C₄ sustituido con halo, -O-alquilo C₁-C₄, y -N(R^G)(R^G). En otra realización, cada carbociclilo, arilo, heteroarilo, o heterociclo está sustituido opcionalmente e independientemente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre -CH₃, flúor, y -N(CH₃)₂.

Cada alquilo descrito antes (p. ej., en los grupos representados por Y, R^A, R^B, R^D, R^{D'}, R^E, R^F y R^{F'}) está sustituido opcionalmente e independientemente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, -alquilo C₁-C₄, -OH, -O-alquilo C₁-C₇, -alquil(C₁-C₄)-O-alquilo C₁-C₄, alquilo C₁-C₄ sustituido con flúor, -S(O)_m-alquilo C₁-C₄, y -N(R^G)(R^G). En una realización, cada grupo alquilo (p. ej., en el grupo representado por Y o R^B) está sustituido opcionalmente e independientemente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, -OH, y -N(R^G)(R^G).

Cada uno de R^G es hidrógeno o alquilo C₁-C₄, donde cada alquilo en el grupo representado por R^G está sustituido opcionalmente e independientemente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre -alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, halo, -OH, -O-alquilo C₁-C₄, y alquilo(C₁-C₄)-O-alquilo C₁-C₄. En una realización, cada alquilo en el grupo representado por R^G está sustituido opcionalmente e independientemente con cicloalquilo C₃-C₆.

Según se utiliza en la presente memoria, cuando R^A y R^B tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclilo o heteroarilo, el heterociclilo o heteroarilo representado por -NR^AR^B puede incluir un sistema anular que tiene un heteroátomo adyacente al átomo de nitrógeno al que R^A y R^B están unidos. Por ejemplo, -NR^AR^B puede ser, no está limitado a, los siguientes sistemas anulares:



30

De un modo similar, cuando R^D y R^E o R^{D'} y R^E tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un heterociclilo, el heterociclilo puede incluir un sistema anular que tiene un heteroátomo adyacente al átomo de

carbono al que R^D y R^E o $R^{D'}$ y $R^{E'}$ están unidos.

La presente invención está dirigida a un compuesto representado por la Fórmula Estructural (I) o (II) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. Los valores y los valores alternativos para las variables de la Fórmula Estructural (I) o (II) se definen a continuación:

R^1 se selecciona entre hidrógeno, alquilo C_1-C_7 , cicloalquil(C_3-C_6)alquilo C_1-C_4 , alcoxi(C_1-C_7)alquilo C_1-C_4 , cicloalcoxi(C_3-C_6)alquilo C_1-C_4 , cicloalquilo C_3-C_6 , arilo, arilalquilo C_1-C_4 , ariloxialquilo C_1-C_4 , ariltioalquilo C_1-C_4 , arilsulfinilalquilo C_1-C_4 , arilsulfonilalquilo C_1-C_4 y -O-alquilo C_1-C_7 . Cada radical alquilo, cicloalquilo, alcoxi, cicloalcoxi, arilo, ariloxi, ariltio, arilsulfinilo y arilsulfonilo en los grupos representados por R^1 pueden estar sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente definidos antes para la Fórmula Estructural (I). Alternativamente, R^1 se selecciona entre hidrógeno, alquilo C_1-C_7 , cicloalquil(C_3-C_6)alquilo C_1-C_4 , alcoxi(C_1-C_7)alquilo C_1-C_4 , cicloalcoxi(C_3-C_6)alquilo C_1-C_4 , cicloalquilo C_3-C_6 , arilo, arilalquilo C_1-C_4 , ariloxialquilo C_1-C_4 , ariltioalquilo C_1-C_4 , arilsulfinilalquilo C_1-C_4 y arilsulfonilalquilo C_1-C_4 . En otra alternativa, R^1 es -H, alquilo C_1-C_7 , o -O-alquilo C_1-C_4 . En otra alternativa, R^1 es -H o alquilo C_1-C_7 . En otra alternativa, R^1 es -H, metilo o etilo. En otra alternativa más, R^1 es $-OCH_3$ o $-OC(CH_3)_3$.

R^2 se selecciona entre hidrógeno, alquilo C_1-C_7 , cicloalquil(C_3-C_6)alquilo C_1-C_4 , alcoxi(C_1-C_7)alquilo C_1-C_4 , cicloalcoxi(C_3-C_6)alquilo C_1-C_4 , cicloalquilo C_3-C_6 , arilo, arilalquilo C_1-C_4 , ariloxialquilo C_1-C_4 , ariltioalquilo C_1-C_4 , arilsulfinilalquilo C_1-C_4 , arilsulfonilalquilo C_1-C_4 y -O-alquilo C_1-C_7 . Cada radical alquilo, cicloalquilo, alcoxi, cicloalcoxi, arilo, y ariloxi en los grupos representados por R^2 puede estar sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente definidos antes para la Fórmula Estructural (I). Alternativamente, R^2 se selecciona entre hidrógeno, alquilo C_1-C_7 , cicloalquil(C_3-C_6)alquilo C_1-C_4 , alcoxi(C_1-C_7)alquilo C_1-C_4 , cicloalcoxi(C_3-C_6)alquilo C_1-C_4 , cicloalquilo C_3-C_6 , arilo, arilalquilo C_1-C_4 , ariloxialquilo C_1-C_4 , ariltioalquilo C_1-C_4 , arilsulfinilalquilo C_1-C_4 y arilsulfonilalquilo C_1-C_4 . Alternativamente, R^2 se selecciona entre alquilo C_1-C_7 , cicloalquil(C_3-C_6)alquilo C_1-C_4 , alcoxi(C_1-C_7)alquilo C_1-C_4 , fenilo, fenilalquilo C_1-C_4 , cicloalquil(C_3-C_6) y haloalquilo C_1-C_4 , donde cada radical alquilo, alcoxi y cicloalquilo en los grupos representados por R^2 está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C_1-C_4 y halo; y cada radical fenilo en los grupos representados por R^2 está sustituido opcionalmente

con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁-C₄, halo, alcoxi C₁-C₄, alcoxi(C₁-C₄)alquilo C₁-C₄, -CN, haloalquilo C₁-C₄, y halo(C₁-C₄)alcoxi. En otra alternativa, R² se selecciona del grupo que consiste en ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopropilmetilo, 5 ciclobutilmetilo, fenilo, bencilo, -(CH₂)₂-O-CH₃, -(CH₂)₃-OCH₃, -C(CH₃)₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂C(CH₃)₃, -CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂-CF₃, -(CH₂)₂-CH₂F, y -(CH₂)_nCH₃, donde n es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6; y donde el grupo fenilo o bencilo representado por R² está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁-C₄, halo, alcoxi C₁-C₄, 10 alcoxi(C₁-C₄)alquilo C₁-C₄, -CN, haloalquilo C₁-C₄, y halo(C₁-C₄)alcoxi. En otra alternativa, R² es un grupo fenilo o bencilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁-C₄, halo, alcoxi C₁-C₄, alcoxi(C₁-C₄)alquilo C₁-C₄, -CN, haloalquilo C₁-C₄, y halo(C₁-C₄)alcoxi. En otra alternativa, R² es fenilo o bencilo no sustituidos. 15 En otra alternativa, R² se selecciona entre ciclopropilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, -(CH₂)₂-O-CH₃, -C(CH₃)₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂-CF₃, -CH₂CH(CH₃)₂, -CH₃ y -CH₂CH₃.

Alternativamente, R¹ y R² tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos pueden formar también un heteroarilo monocíclico o bicíclico, o un 20 heterociclo monocíclico, bicíclico fusionado, bicíclico unido mediante puente o espiro bicíclico, donde el heteroarilo o heterociclo contiene opcionalmente uno o dos heteroátomos adicionales seleccionados independientemente entre N, O y S además del átomo de N al que R₁ y R₂ están unidos. El heteroarilo o heterociclo pueden estar sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes 25 seleccionados independientemente descritos antes para la Fórmula Estructural (I). Alternativamente, el heteroarilo o heterociclo contienen un heteroátomo adicional seleccionado entre N, O y S. Alternativamente, R¹ y R² tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo seleccionado del grupo que consiste en azetidina, pirrolidina, morfolina, 30 piperidina, octahidrociclopenta[c]pirrol, isoindolina, y azabicyclo[3,1,0]hexano, donde el heterociclo está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁-C₄, halógeno, -OH, alcoxi C₁-C₄, alquil(C₁-C₄)tio, alquil(C₁-C₄)sulfinilo, alquil(C₁-C₄)sulfonilo, alcoxi(C₁-C₄)alquilo C₁-C₄, y -N(R³)(R⁴). En una realización más 35 específica, estos heterociclos están sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en

halógeno, alcoxi C₁-C₄, hidroxilo, alcoxi(C₁-C₄)alquilo C₁-C₄ y -N(R³)(R⁴). En otra realización alternativa, estos heterociclos están sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, metoxi, hidroxilo, metoximetilo y dimetilamino.

5 Alternativamente, R¹ y R² tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo seleccionado entre pirrolidinilo, morfolinilo, azetidino, piperidinilo, octahidrociclopenta[c]pirrolilo, isoindolinilo, indazolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, y tetrazolilo, donde el anillo formado por R¹ y R² tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos está sustituido
10 opcionalmente con halógeno, alcoxi C₁-C₄, hidroxilo, alcoxi(C₁-C₄)alquilo C₁-C₄ y -N(R³)(R⁴). Más específicamente, el anillo formado por R¹ y R² tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos está sustituido opcionalmente con flúor, -OH, -OCH₃, o N(CH₃)₂.

R³ y R⁴ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que
15 consiste en -H y alquilo C₁-C₄, donde el alquilo C₁-C₄ representado por R³ y R⁴ está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁-C₄, halo, -OH, alcoxi C₁-C₄, y alcoxi(C₁-C₄)alquilo C₁-C₄. Alternativamente, R³ y R⁴ son ambos metilo. En otra alternativa, R³ y R⁴ son ambos -H. En otra alternativa más, R³ y R⁴ son
20 cada uno alquilo C₁-C₄ no sustituido.

En una primera realización alternativa, el compuesto de la presente invención está representado por la Fórmula Estructural (I) o (II), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, donde:

R¹ es -H o alquilo C₁-C₇; y

25 R² se selecciona entre alquilo C₁-C₇, cicloalquil(C₃-C₆)alquilo C₁-C₄, alcoxi(C₁-C₇)alquilo C₁-C₄, fenilo, fenilalquilo C₁-C₄, cicloalquil(C₃-C₆) y haloalquilo C₁-C₄, donde cada radical alquilo, alcoxi o cicloalquilo en los grupos representados por R² está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁-C₄ y
30 halo; y cada radical fenilo en los grupos representados por R² está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁-C₄, halo, alcoxi C₁-C₄, alcoxi(C₁-C₄)alquilo C₁-C₄, -CN, haloalquilo C₁-C₄, y haloalcoxi C₁-C₄. Alternativamente, R² se selecciona del grupo que consiste en ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, fenilo, bencilo, -(CH₂)₂-O-CH₃, -(CH₂)₃-OCH₃,
35 -C(CH₃)₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂C(CH₃)₃, -CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂-CF₃, -(CH₂)₂-CH₂F, y

$-(CH_2)_nCH_3$, donde n es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6; y donde el grupo fenilo o bencilo representado por R^2 está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo C_1-C_4 , halo, alcoxi C_1-C_4 , alcoxi(C_1-C_4)alquilo C_1-C_4 , $-CN$, haloalquilo C_1-C_4 , y halo(C_1-C_4)alcoxi. En otra alternativa, el grupo fenilo o bencilo representado por R^2 no está sustituido. En otra alternativa más, R^2 se selecciona entre ciclopropilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, $-(CH_2)_2-O-CH_3$, $-C(CH_3)_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2-CF_3$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH_3$ y $-CH_2CH_3$.

En una segunda realización alternativa, para los compuestos representados por la Fórmula Estructural (I) o (II), R^1 es hidrógeno, metilo o etilo; y los valores y los valores alternativos para R^2 se describen como antes para la primera realización alternativa.

En una tercera realización alternativa, para los compuestos representados por la Fórmula Estructural (I) o (II), R^1 es hidrógeno, alquilo C_1-C_4 o $-O$ -alquilo C_1-C_4 ; R^2 se selecciona entre alquilo C_1-C_7 , cicloalquil(C_3-C_6)alquilo C_1-C_4 , alcoxi(C_1-C_7)alquilo C_1-C_4 , fenilo, cicloalquilo C_3-C_6 , y fluoroalquilo C_1-C_4 ; o R^1 y R^2 tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo seleccionado entre pirrolidinilo, morfolinilo, azetidino, piperidinilo, octahidro-ciclopenta[c]pirrolilo, isoindolinilo, indazolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, y tetrazolilo, donde el anillo formado por R^1 y R^2 tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos está sustituido opcionalmente con flúor, $-OH$, $-OCH_3$, o $N(CH_3)_2$. Más específicamente, R^1 es hidrógeno, metilo, etilo, metoxi o terc-butoxi.

En una cuarta realización alternativa, para los compuestos representados por la Fórmula Estructural (I) o (II), R^1 hidrógeno, metilo, o etilo; R^2 se selecciona entre metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, 2,2-dimetilpropilo, t-butilo, isobutilo, n-pentilo, cicloalquilo C_4-C_6 , cicloalquil(C_3-C_5)metilo, metoxietilo, y 2-fluoroetilo; o R^1 y R^2 tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo seleccionado entre azetidino, pirrolidinilo, piperidinilo, tetrazolilo, o octahidrociclopenta[c]pirrolilo, y donde el anillo formado por R^1 y R^2 tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos está sustituido opcionalmente con fluoro.

En una quinta realización alternativa, para los compuestos representados por la Fórmula Estructural (A), cuando X es hidrógeno, Y se selecciona entre hidrógeno,

$-alquilo \quad C_1-C_4, \quad -alquilen(C_1-C_4)-N(R^A)(R^B), \quad -alquilen(C_1-C_4)-$

$N(R^F)-C(O)-[C(R^D)(R^E)]_{0-4}-N(R^A)(R^B)$, $-CH=N-OR^A$,
 $-N(R^A)(R^B)$, $-N(R^F)-C(O)-[C(R^D)(R^E)]_{1-4}-N(R^A)(R^B)$,
 $-NH-C(O)-C(R^D)(R^E)-N(R^A)(R^B)$, $-N(R^F)-C(O)-N(R^A)(R^A)$, $-N(R^F)-C(O)$ -alquilo C_1 -
 C_6 , $-N(R^F)-C(O)$ -heterociclilo, $-N(R^F)-C(O)$ -heteroarilo, $-N(R^F)-C(O)$ -carbociclilo,
 5 $-N(R^F)-C(O)$ -arilo $-N(R^F)-S(O)_m$ -alquilen(C_1-C_4)- $N(R^A)(R^B)$, $-N(R^F)-S(O)_m$ -
 alquilen(C_1-C_4)-carbociclilo, $-N(R^F)-S(O)_m$ -alquilen(C_1-C_4)-arilo;

R^D se selecciona entre alquilo C_1-C_6 , carbociclilo, arilo, heteroarilo,
 heterociclilo, y un radical de la cadena lateral de un aminoácido de origen natural,
 o

10 R^D y R^E tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos
 forman un carbociclilo de 3-7 miembros, o un heterociclilo de 4-7 miembros,
 donde el heterociclilo formado por R^D y R^E comprende opcionalmente de uno a
 dos heteroátomos adicionales seleccionados independientemente entre N, S y O;
 y

15 R^F se selecciona entre alquilo (C_1-C_7), carbociclilo, arilo y heteroarilo.

Los valores y los valores alternativos para el resto de las variables se
 describen como antes para la Fórmula Estructural (A). Alternativamente, R^F se
 selecciona entre alquilo (C_1-C_4) y fenilo y el resto de las variables se describen
 como antes en la quinta realización alternativa.

20 En una sexta realización alternativa, para los compuestos representados
 por la Fórmula Estructural (A), X se selecciona entre hidrógeno, metilo, etilo y
 fenilo; e Y se selecciona entre hidrógeno, $-(alquilo\ C_1-C_4)$,
 $-alquilen(C_1-C_4)-N(R^A)(R^B)$, $-alquilen(C_1-C_4)-$
 $NH-C(O)-[CH_2]_{0-1}-N(R^A)(R^B)$, $-N(R^A)(R^B)$,
 25 $-NH-C(O)$ -carbociclilo, $-NH-C(O)$ -arilo,
 $-NH-C(O)$ -heterociclilo, $-NH-C(O)$ -heteroarilo,
 $-NH-C(O)-N(R^A)(R^A)$, $-N(R^F)-C(O)-CH_2-N(R^A)(R^B)$,
 $-NH-C(O)-C(R^D)(R^E)-N(R^A)(R^B)$ y $-NH-S(O)_m$ -alquilen(C_1-C_4)- $N(R^A)(R^B)$; o

30 X se selecciona entre metilo, etilo y fenilo; e Y es
 $-NH-C(O)-CH_2-N(R^A)(R^B)$, donde:

cada uno de R^A se selecciona independientemente entre hidrógeno y
 metilo;

35 R^B se selecciona entre hidrógeno, alquilo C_1-C_7 , $-alquilen(C_0-C_6)$ -
 carbociclilo, $-alquilen(C_0-C_6)$ -arilo, $-alquilen(C_0-C_6)$ -heteroarilo, $-S(O)_m$ -alquilo C_1 -
 C_6 ,
 $-alquilen(C_0-C_4)-S(O)_m$ -carbociclilo, $-alquilen(C_0-C_4)-S(O)_m$ -arilo, $-alquilen(C_0-C_4)-$

S(O)_m-heterociclo y
-alquilen(C₀-C₄)-S(O)_m-heteroarilo; o

R^A y R^B cuando se unen a un átomo de nitrógeno común se toman junto con el átomo de nitrógeno para formar un heterociclo, donde el heterociclo está
5 sustituido opcionalmente con =O y -N(R^G)(R^G);

R^{D'} y R^E se toman junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un cicloalquilo C₃-C₇; y
m es 1 o 2;

cada carbociclilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo está sustituido
10 opcionalmente e independientemente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, -alquilo C₁-C₄, alquilo C₁-C₄ sustituido con halo, -O-alquilo C₁-C₄, y -N(R^G)(R^G);

cada porción alquímica en el grupo representado por Y o R^B está sustituido
15 opcionalmente e independientemente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, -OH, y -N(R^G)(R^G), donde

R^G es hidrógeno o alquilo (C₁-C₄), y donde cada alquilo en el grupo representado por R^G está sustituido opcionalmente e independientemente con cicloalquilo (C₃-C₆). El resto de las variables se describen como antes en la quinta realización alternativa.

20 En una séptima realización alternativa, para los compuestos representados por la Fórmula Estructural (A), X se selecciona entre hidrógeno y metilo; e

Y se selecciona entre -N(R^A)(R^B), -N(H)-C(O)-carbociclilo, -N(H)-C(O)-arilo,
25 -N(H)-C(O)-heterociclo, y -N(H)-C(O)-heteroarilo; o

X es metilo; y
Y es -NH-C(O)-CH₂-N(R^A)(R^B),

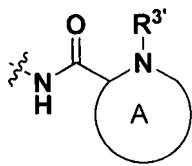
donde:

R^A es hidrógeno; y
30 R^B se selecciona entre alquilo C₁-C₄, y -S(O)₂-CH₃; o R^A y R^B tomados juntos forman un anillo heterocíclico de 4-7 miembros; donde cada carbociclilo, arilo, heteroarilo, o heterociclo está sustituido opcionalmente e independientemente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre -CH₃, flúor, y

35 -N(CH₃)₂,

En una octava realización alternativa, para los compuestos representados

por la Fórmula Estructural (A),



Y es , donde el anillo A representa un

heterociclilo 4-7 miembros; y R^{3'} es hidrógeno o alquilo C₁-C₆. Los valores y los valores alternativos para el resto de las variables se describen como antes para la Fórmula Estructural (A). Más específicamente, el anillo A se selecciona del grupo que consiste en azetidino, pirrolidino, piperidino, o octahidrociclopenta[c]pirrolilo, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, -alquilo C₁-C₄, alquilo C₁-C₄ sustituido con halo (p. ej., -CF₃), -OH, -O-alquilo C₁-C₄, o -N(R^G)(R^G), donde R^G es hidrógeno o alquilo C₁-C₄. Incluso más específicamente, el anillo A descrito antes está sustituido opcionalmente con uno o más átomos de flúor.

En una novena realización alternativa, para los compuestos representados por la Fórmula Estructural (A), Y es -NH-C(O)-heteroarilo. Los valores y los valores alternativos para el resto de las variables se describen como antes para la Fórmula Estructural (A). Más específicamente, el heteroarilo en -NH-C(O)-heteroarilo se selecciona del grupo que consiste en tienilo, piridinilo, pirrolilo, oxazolilo, pirazolilo y tiazolilo, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre -alquilo C₁-C₄, alquilo C₁-C₄ sustituido con halo (p. ej., -CF₃), -OH, -O-alquilo C₁-C₄, y -N(R^G)(R^G), donde R^G es hidrógeno o alquilo C₁-C₄. Más específicamente, el pirrolilo y el pirazolilo están sustituidos opcionalmente con un grupo metilo en el átomo de N en el anillo.

En una décima realización alternativa, para los compuestos representados por la Fórmula Estructural (A), Y es -NH-C(O)-fenilo. Los valores y los valores alternativos para el resto de las variables se describen como antes para la Fórmula Estructural (A). Más específicamente, el fenilo en -NH-C(O)-fenilo está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre -alquilo C₁-C₄, alquilo C₁-C₄ sustituido con halo (p. ej., -CF₃), -OH, -O-alquilo C₁-C₄, y -N(R^G)(R^G), donde R^G es hidrógeno o alquilo C₁-C₄. Más específicamente, el fenilo en -NH-C(O)-fenilo está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre -CF₃, -OCH₃ y -N(CH₃)₂.

En una undécima realización alternativa, para los compuestos representados por la Fórmula Estructural (A), Y está representado por -NH-S(O)₂-alquilo C₁-C₆, -NH-S(O)₂-fenilo, -NH-S(O)₂-heteroarilo. Los valores y los valores alternativos para el resto de las variables se describen como antes para la Fórmula Estructural (A). Más específicamente, el fenilo, el heteroarilo o el alquilo en el grupo representado por Y está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre -alquilo C₁-C₄, alquilo C₁-C₄ sustituido con halo (p. ej., -CF₃), -OH, -O-alquilo C₁-C₄, y -N(R^G)(R^G), donde R^G es hidrógeno o alquilo C₁-C₄.

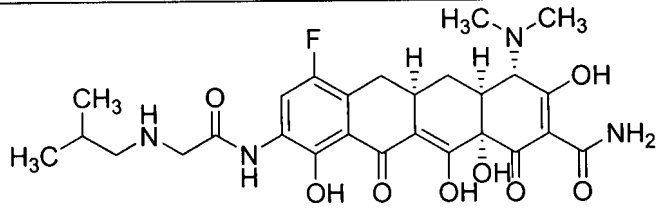
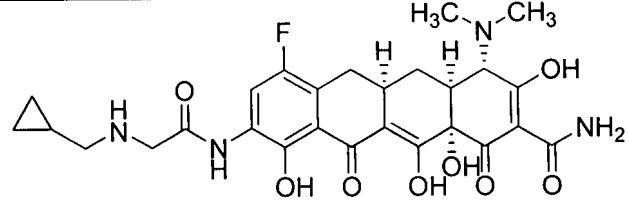
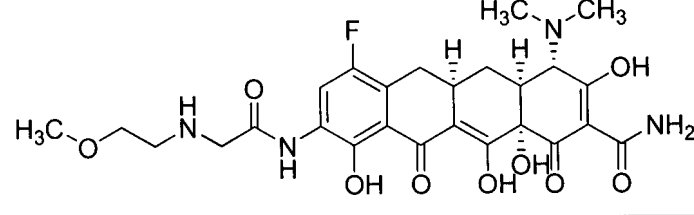
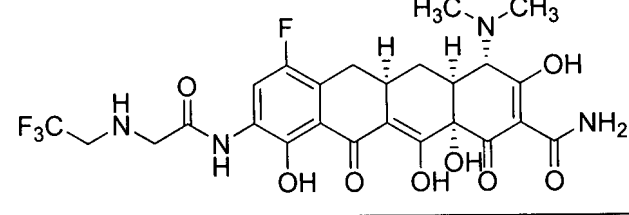
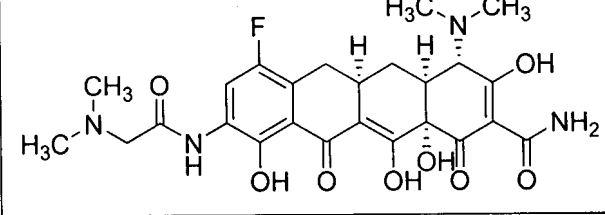
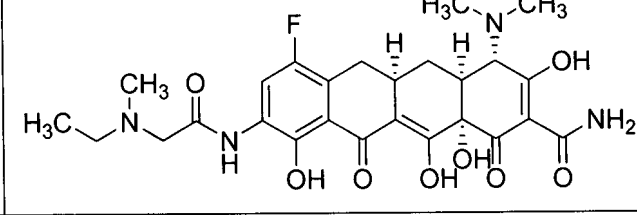
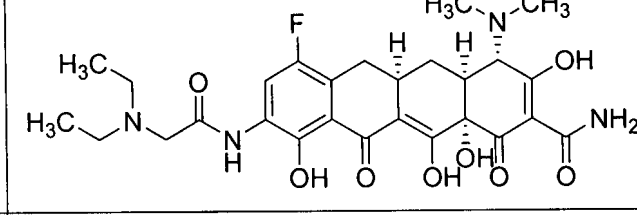
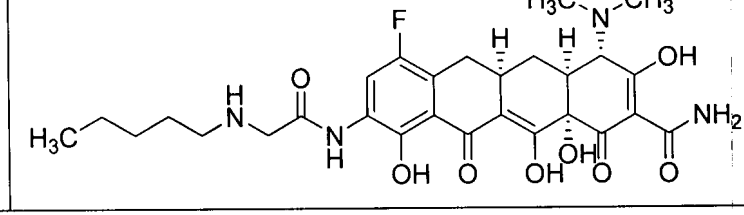
En una duodécima realización alternativa, para los compuestos representados por la Fórmula Estructural (A), Y está representado por -N(R^A)(R^B), donde R^A y R^B se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁-C₇, -alquil(C₁-C₄)-cicloalquilo C₃-C₆, donde el alquilo C₁-C₇ está sustituido opcionalmente con -N(R^G)(R^G), donde R^G es hidrógeno o alquilo C₁-C₄. Los valores y los valores alternativos para el resto de las variables se describen como antes para la Fórmula Estructural (A).

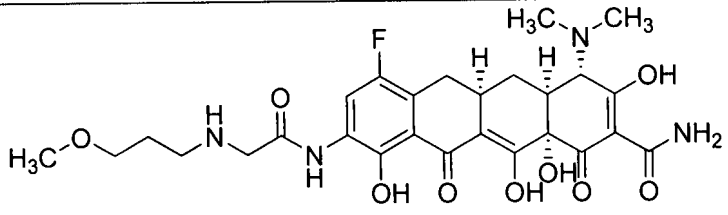
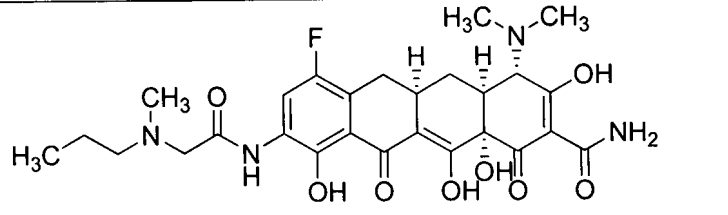
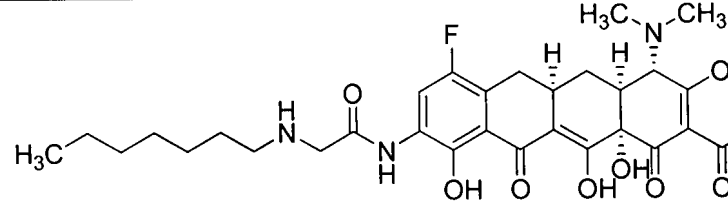
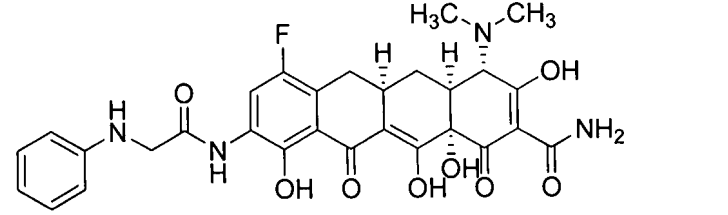
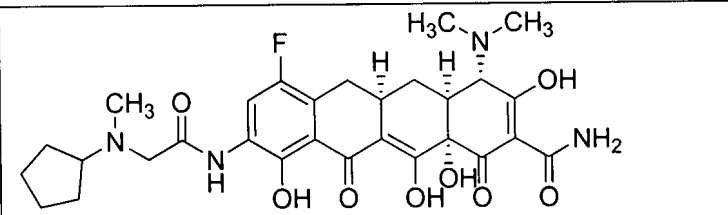
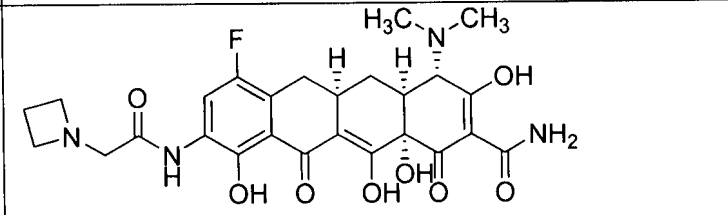
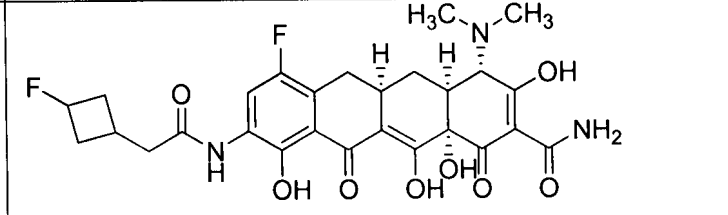
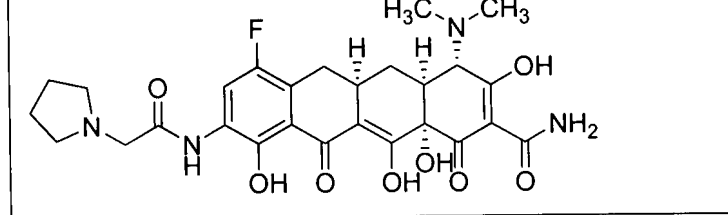
En una decimotercera realización alternativa, para los compuestos representados por la Fórmula Estructural (A), Y está representado por -CH₂-N(R^A)(R^B), donde R^A y R^B se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁-C₇, -alquil(C₁-C₄)-cicloalquilo C₃-C₆, o R^A y R^B tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclilo, donde el alquilo C₁-C₇ representado por R^A o R^B está sustituido opcionalmente e independientemente con -N(R^G)(R^G), donde R^G es hidrógeno o alquilo C₁-C₄, y el alquilo C₁-C₄ representado por R^G está sustituido opcionalmente con -F. Los valores y los valores alternativos para el resto de las variables se describen como antes para la Fórmula Estructural (A).

En una decimocuarta realización alternativa, para los compuestos representados por la Fórmula Estructural (A), Y está representado por -CH₂-NH-C(O)-(CH₂)₀₋₁-N(R^A)(R^B), donde R^A y R^B se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁-C₇, -alquil(C₁-C₄)-cicloalquil(C₃-C₆). Los valores y los valores alternativos para el resto de las variables se describen como antes para la Fórmula Estructural (A).

El compuesto de la presente invención es ilustrado mediante los compuestos mostrados en la Tabla de más abajo o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y los compuestos descritos en los Ejemplos 1-12 de más abajo o una de sus sales farmacéuticamente aceptables:

NÚM. DE COMPUESTO	ESTRUCTURA QUÍMICA
11	
12	
13	
14	
15	
16	
17	
18	

19	
20	
21	
22	
23	
24	
25	
26	

27	
28	
29	
30	
31	
32	
33	
34	

35	
36	
37	
38	
39	
40	
41	
42	

43	
44	
45	
46	

“Alquilo” significa un radical hidrocarbonado monovalente de cadena ramificada o lineal alifático saturado que tiene el número especificado de átomos de carbono. De este modo, “alquilo C₁-C₇” significa un radical que tiene 1-7 átomos de carbono en una disposición lineal o ramificada. “alquilo C₁-C₇” incluye metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo y heptilo. Las sustituciones adecuadas para un “alquilo sustituido” incluyen, pero no están limitadas a, -halógeno, -OH, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, alquil(C₁-C₄)tio, alquil(C₁-C₄)sulfinilo, alquil(C₁-C₄)sulfonilo, alcoxi(C₁-C₄)alquilo C₁-C₄, y -N(R³)(R⁴), donde R³ y R⁴ se describen como antes.

“Cicloalquilo” significa un radical hidrocarbonado cíclico alifático saturado que tiene el número especificado de átomos de carbono. Cicloalquilo C₃-C₆ incluye ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, y ciclohexilo. Los sustituyentes adecuados para un “cicloalquilo sustituido” incluyen halógeno, -OH, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, alquil(C₁-C₄)tio, alquil(C₁-C₄)sulfinilo, alquil(C₁-C₄)sulfonilo, alcoxi(C₁-C₄)alquilo C₁-C₄, y -N(R³)(R⁴), donde R³ y R⁴ se describen como antes.

“Heterociclo” significa un anillo heterocíclico parcialmente insaturado o saturado de 4-12 miembros que contiene 1, 2, o 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O o S. Cuando un heteroátomo es S, este puede estar opcionalmente mono- o di-oxigenado (es decir -S(O)- o -S(O)₂-). El

heterociclo puede ser monocíclico, bicíclico fusionado, bicíclico unido mediante puente, o espiro bicíclico.

Los ejemplos de los heterociclos monocíclicos incluyen, pero no están limitados a, azetidina, pirrolidina, piperidina, piperazina, hexahidropirimidina, tetrahidrofurano, tetrahidropirano, morfolina, tiomorfolina, 1,1-dioxido de tiomorfolina, tetrahidro-2H-1,2-tiazina, 1,1-dioxido de tetrahidro-2H-1,2-tiazina, isotiazolidina, 1,1-dioxido de isotiazolidina.

Un heterociclo fusionado bicíclico tiene dos anillos que tienen dos átomos anulares adyacentes en común. El primer anillo es un heterociclo monocíclico y el segundo anillo es un cicloalquilo, carbociclo parcialmente insaturado, fenilo, heteroarilo o un heterociclo monocíclico. Por ejemplo, el segundo anillo es un cicloalquilo C₃-C₆, tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. Alternativamente, el segundo anillo es fenilo. Los ejemplos de los heterociclos fusionados bicíclicos incluyen, pero no están limitados a, indolina, isoindolina, 2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol, 2,3-dihidrobenczo[d]oxazol, 2,3-dihidrobenczo[d]tiazol, octahidrobenczo[d]oxazol, octahidro-1H-benzo[d]imidazol, octahidrobenczo[d]tiazol, octahidrociclopenta[c]pirrol, 3-azabicyclo[3,1,0]hexano, y 3-azabicyclo[3,2,0]heptano.

Un heterociclo espiro bicíclico tiene dos anillos que tienen sólo un átomo anular en común. El primer anillo es un heterociclo monocíclico y el segundo anillo es un cicloalquilo, carbociclo parcialmente insaturado o un heterociclo monocíclico. Por ejemplo, el segundo anillo es un cicloalquilo C₃-C₆. Los ejemplos de heterociclo espiro bicíclico incluyen, pero no están limitados a, azaespiro[4,4]nonano, 7-azaespiro[4,4]nonano, azaespiro[4,5]decano, 8-azaespiro[4,5]decano, azaespiro[5,5]undecano, 3-azaespiro[5,5]undecano y 3,9-diazaespiro[5,5]undecano.

Un heterociclo bicíclico unido mediante puente tiene dos anillos que tienen tres o más átomos anulares adyacentes en común. El primer anillo es un heterociclo monocíclico y el otro anillo es un cicloalquilo (tal como cicloalquilo C₃-C₆), carbociclo parcialmente insaturado o un heterociclo monocíclico. Ejemplos de los heterociclos bicíclicos unidos mediante puente incluyen, pero no están limitados a, azabicyclo[3,3,1]nonano, 3-azabicyclo[3,3,1]nonano, azabicyclo[3,2,1]octano, 3-azabicyclo[3,2,1]octano, 6-azabicyclo[3,2,1]octano y azabicyclo[2,2,2]octano, 2-azabicyclo[2,2,2]octano.

Cuando el heterociclo contiene un átomo de N distinto del átomo de nitrógeno al que R¹ y R² están unidos, el átomo de N puede estar sustituido con

H, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido opcionalmente con halógeno, hidroxí, alcoxi, haloalquilo, alquilo, etc. El heterociclo puede estar sustituido opcionalmente con un grupo oxo (C=O) y los anillos heterocíclicos sustituidos con oxo incluyen, pero no están limitados a, 1-óxido de tiomorfolina, 1,1-dióxido de tiomorfolina, 1,1-dióxido de tetrahidro-2H-1,2-tiazina, y 1,1-dióxido de isotiazolidina, pirrolidin-2-ona, piperidin-2-ona, piperazin-2-ona, y morfolin-2-ona. Otros sustituyentes opcionales para un heterociclo incluyen alquilo C₁-C₄, halo, -OH, alcoxi C₁-C₄, alquil(C₁-C₄)tio, alquil(C₁-C₄)sulfinilo, alquil(C₁-C₄)sulfonilo, alcoxi(C₁-C₄)alquilo C₁-C₄, -N(R³)(R⁴), -CN, haloalquilo C₁-C₄, y halo(C₁-C₄)alcoxi.

“Heteroarilo” significa un radical anular monocíclico o bicíclico heteroaromático monovalente de 5-12 miembros. Un heteroarilo contiene 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O, y S. Los heteroarilos incluyen, pero no están limitados a pirrol, imidazol, pirazol, oxazol, isoxazol, tiazol, isotiazol, 1,2,3-triazol, 1,2,4-triazol, 1,3,4-oxadiazol, 1,2,5-tiadiazol, 1-óxido de 1,2,5-tiadiazol, 1,1-dióxido de 1,2,5-tiadiazol, 1,3,4-tiadiazol, piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, 1,2,4-triazina, 1,3,5-triazina, y tetrazol. Los anillos heteroarílicos bicíclicos incluyen, pero no están limitados a, sistemas anulares fusionados biciclo[4,4,0] y biciclo[4,3,0] tales como indolizina, indol, isoindol, indazol, benzimidazol, benzotiazol, purina, quinolina, isoquinolina, cinnolina, ftalazina, quinazolina, quinoxalina, 1,8-naftiridina, y pteridina.

“Carbociclo” significa un anillo hidrocarbonado cíclico alifático saturado o insaturado de 4-12 miembros.

“Alcoxi” significa un radical alquilo unido a través de un átomo de oxígeno conector. “Alcoxi” también se puede representar como -O-alquilo. Por ejemplo, alcoxi C₁-C₄ también se puede representar como -O-alquilo C₁-C₄, “alcoxi C₁-C₄” incluye metoxi, etoxi, propoxi, y butoxi.

“Alquiltio” significa un radical alquilo unido a través un átomo de azufre conector. “Alquiltio” también se puede representar como -S-alquilo. Por ejemplo, “alquil(C₁-C₄)tio” se puede representar como -S-alquilo C₁-C₄. “Alquil(C₁-C₄)tio” incluye metiltio, etiltio, propiltio y butiltio.

“Alquilsulfinilo” significa un radical alquilo unido a través un grupo conector -S(O)-. “Alquilsulfinilo” se puede representar como -S(O)-alquilo. Por ejemplo, “alquilsulfinilo C₁-C₄” se puede representar como -S(O)-alquilo C₁-C₄. “Alquilsulfinilo C₁-C₄” incluye metilsulfinilo, etilsulfinilo, propilsulfinilo y

butilsulfinilo.

“Alquilsulfonylo” significa un radical alquilo unido a través un grupo conector $-S(O)_2-$. “Alquilsulfonylo” se puede representar como $-S(O)_2$ -alquilo. Por ejemplo, “alquilsulfonylo C_1-C_4 ” se puede representar como $-S(O)_2$ -alquilo C_1-C_4 .

5 “Alquilsulfonylo C_1-C_4 ” incluye metilsulfonylo, etilsulfonylo, propilsulfonylo y butilsulfonylo.

Haloalquilo y halocicloalquilo incluyen grupos mono, poli, y perhaloalquilo donde cada halógeno se selecciona independientemente entre flúor, cloro, y bromo. Haloalquilo y halocicloalquilo pueden ser también referidos como alquilo
10 sustituido con halo y cicloalquilo sustituido con halo, respectivamente.

“Cicloalcoxi” significa un radical cicloalquilo unido a través un átomo de oxígeno conector. “Cicloalcoxi” también se puede representar como $-O$ -cicloalquilo. Por ejemplo, “cicloalcoxi C_3-C_6 ” se puede representar como $-O$ -cicloalquilo C_3-C_6 . “Cicloalcoxi C_3-C_6 ” incluye ciclopropiloxi, ciclobutiloxi,
15 ciclopentiloxi y ciclohexiloxi.

“Arilo” significa un sistema anular carbocíclico monocíclico o policíclico (p. ej. bicíclico o tricíclico) aromático. En una realización, “arilo” es un sistema monocíclico o bicíclico de 6-12 miembros. Los sistemas arílicos incluyen, pero no están limitados a, fenilo, naftalenilo, fluorenilo, indenilo, azuleno, y antraceno.

20 “Arioxi” significa un radical arilo unido a través un átomo de oxígeno conector. “Arioxi” también se puede representar como $-O$ -arilo. Arioxi incluye, pero no está limitado a, fenoxi.

“Arltio” significa un radical arilo unido a través un átomo de azufre conector. “Arltio” también se puede representar como $-S$ -arilo. Arltio incluye,
25 pero no está limitado a, feniltio.

“Arlsulfonylo” significa un radical arilo unido a través un grupo $-S(O)-$ conector. “Arlsulfonylo” también se puede representar como $-S(O)$ -arilo. Arlsulfonylo incluye, pero no está limitado a, fenilsulfonylo.

30 “Arlsulfonilo” significa un radical arilo unido a través un grupo conector $-S(O)_2-$. “Arlsulfonilo” también se puede representar como $-S(O)_2$ -arilo. Arlsulfonilo incluye, pero no está limitado a, fenilsulfonilo.

“Hetero” hace referencia a la reposición de al menos un átomo de carbono miembro en un sistema anular con al menos un heteroátomo seleccionado entre N, S, y O. “Hetero” también hace referencia a la reposición de al menos un átomo
35 de carbono miembro en un sistema acíclico. Un sistema heteroanular o un sistema hetero acíclico pueden tener 1, 2, o 3 átomos de carbono miembros

remplazados por un heteroátomo.

“Halógeno” o “halo” utilizados en la presente memoria hacen referencia a flúor, cloro, bromo, o yodo.

Según se utiliza en la presente memoria, cicloalquilalquilo se puede representar como -alquilen-cicloalquilo. Por ejemplo, cicloalquil(C₃-C₆)alquilo C₁-C₄ se puede representar como -alquilen(C₁-C₄)-cicloalquilo C₃-C₆.

Según se utiliza en la presente memoria, alcoxialquilo se puede representar como -alquilen-O-alquilo. Por ejemplo, alcoxi(C₁-C₇)alquilo C₁-C₄ se puede representar como -alquilen(C₁-C₄)-O-alquilo C₁-C₇.

Según se utiliza en la presente memoria, cicloalcoxialquilo se puede representar como -alquilen-O-cicloalquilo. Por ejemplo, cicloalcoxi(C₃-C₆)alquilo C₁-C₄ se puede representar como -alquilen(C₁-C₄)-O-(C₃-C₆)alquilo.

Según se utiliza en la presente memoria, arilalquilo se puede representar como -alquilen-arilo. Por ejemplo, arilalquilo C₁-C₄ se puede representar como -alquilen(C₁-C₄)-arilo.

Según se utiliza en la presente memoria, ariloxialquilo se puede representar como -alquilen-O-arilo. Por ejemplo, ariloxialquilo C₁-C₄ se puede representar como -alquilen(C₁-C₄)-O-arilo.

Según se utiliza en la presente memoria, ariltioalquilo se puede representar como -alquilen-S-arilo. Por ejemplo, ariltioalquilo C₁-C₄ se puede representar como -alquilen(C₁-C₄)-S-arilo.

Según se utiliza en la presente memoria, arilsulfinilalquilo se puede representar como -alquilen-S(O)-arilo. Por ejemplo, arilsulfinilalquilo C₁-C₄ se puede representar como -alquilen(C₁-C₄)-S(O)-arilo.

Según se utiliza en la presente memoria, arilsulfonilalquilo se puede representar como -alquilen-S(O)₂-arilo. Por ejemplo, arilsulfonilalquilo C₁-C₄ se puede representar como -alquilen(C₁-C₄)-S(O)₂-arilo.

Otra realización de la presente invención es una composición farmacéutica que comprende uno o más portadores y/o diluyentes farmacéuticamente aceptables y un compuesto descrito en la presente memoria o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

“Portador farmacéuticamente aceptable” y “diluyente farmacéuticamente aceptable” significan componentes no terapéuticos que tienen pureza y calidad suficientes para su uso en la formulación de una composición de la invención que, cuando se administra apropiadamente a un animal o ser humano, no produce típicamente una reacción adversa, y que se utilizan como vehículo para

una sustancia farmacéutica (es decir un compuesto de la presente invención).

También están incluidas las sales farmacéuticamente aceptables los compuestos de la presente invención. Por ejemplo, una sal de ácido de un compuesto de la presente invención que contiene una amina un otro grupo
5 alcalino se puede obtener haciendo reaccionar el compuesto con un ácido orgánico o inorgánico adecuado, dando como resultado formas de sales aniónicas farmacéuticamente aceptables. Los ejemplos de las sales aniónicas incluyen sales acetato, bencenosulfonato, benzoato, bicarbonato, bitartrato, bromuro, edetato cálcico, camsilato, carbonato, cloruro, citrato, dihidrocloruro,
10 edetato, edisilato, estolato, esilato, fumarato, gliceptato, gluconato, glutamato, glicolilarsenilato, hexilresorcinato, hidrobromuro, hidrocloreuro, hidroxinaftoato, yoduro, isetionato, lactato, lactobionato, malato, maleato, mandelato, mesilato, metilsulfato, mucato, napsilato, nitrato, pamoato, pantotenato, fosfato/difosfato, poligalacturonato, salicilato, estearato, subacetato, succinato, sulfato, tannato,
15 tartrato, teoclato, tosilato, y trietyoduro.

Las sales de los compuestos de la presente invención que contienen un ácido carboxílico u otro grupo con funcionalidad ácida se pueden preparar mediante reacción con una base adecuada. Tales sales farmacéuticamente aceptables se pueden elaborar con una base que proporciona un catión
20 farmacéuticamente aceptable, que incluyen sales de metales alcalinos (especialmente sodio y potasio), sales de metales alcalinotérreos (especialmente calcio y magnesio), sales de aluminio y sales de amonio, así como sales elaboradas a partir de bases orgánicas fisiológicamente aceptables tales como trimetilamina, trietilamina, morfolina, piridina, piperidina, picolina,
25 dicitohexilamina, N,N'-dibenciletilenediamina, 2-hidroxietilamina, bis-(2-hidroxietil)amina, tri-(2-hidroxietil)amina, procaína, dibencilpiperidina, dehidroabietilamina, N,N'-bisdehidroabietilamina, glucamina, N-metilglucamina, colidina, quinina, quinolina, y aminoácidos alcalinos tales como lisina y arginina.

La invención también incluye diferentes isómeros y sus mezclas. Algunos
30 de los compuestos de la presente invención pueden existir en diferentes formas estereoisoméricas. Los estereoisómeros son compuestos que difieren solamente en su disposición espacial. Los enantiómeros son pares de estereoisómeros cuyas imágenes especulares no son superponibles, muy comúnmente debido a que contienen un átomo de carbono sustituido asimétricamente que actúa como
35 centro quiral. "Enantiómero" significa una de un par de moléculas que son imágenes especulares entre sí y no son superponibles. Los diastereómeros son

estereoisómeros que no están relacionados como imágenes especulares, muy comúnmente debido a que contienen dos o más átomos de carbono sustituidos asimétricamente. "R" y "S" representan la configuración de sustituyentes alrededor de uno o más átomos de carbono quirales. Cuando un centro quiral no está definido como R o S, está presente un enantiómero puro o una mezcla de ambas configuraciones.

"Racemato" o "mezcla racémica" significa un compuesto de cantidades equimolares de dos enantiómeros, donde tales mezclas no exhiben actividad óptica; es decir, no rotan el plano de la luz polarizada.

Los compuestos de la invención se pueden preparar en forma de isómeros individuales mediante síntesis específica para los isómeros o resolver a partir de una mezcla isomérica. Las técnicas de resolución convencionales incluyen formar la sal de una base libre de cada isómero de un par isomérico utilizando un ácido ópticamente activo (seguido de cristalización fraccionada y regeneración de la base libre), formar la sal de la forma ácida de cada isómero de un par isomérico utilizando una amina ópticamente activa (seguido de cristalización fraccionada y regeneración del ácido libre), formar un éster o una amida de cada uno de los isómeros de un par isomérico utilizando un ácido, una amina o un alcohol ópticamente puros (seguido de separación cromatográfica y eliminación del agente auxiliar quiral), o resolver una mezcla isomérica de una sustancia de partida o un producto final utilizando diferentes métodos cromatográficos bien conocidos.

Cuando la estereoquímica de un compuesto descrito se nombra o representa mediante su estructura, estereoisómero nombrado o representado tiene una pureza de al menos 60%, 70%, 80%, 90%, 99% o 99,9% en peso con respecto a los otros estereoisómeros. Cuando un enantiómero individual se nombra o representa por su estructura, el enantiómero representado o nombrado tiene una pureza óptica de al menos 60%, 70%, 80%, 90%, 99% o 99,9% en peso. El porcentaje en peso de pureza óptica es la razón del peso del enantiómero que está presente dividida por el peso combinado del enantiómero que está presente y el peso de su isómero óptico.

La presente invención también proporciona un método para tratar o prevenir en un sujeto una enfermedad o un trastorno sensible a la tetraciclina que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

"Enfermedad o trastorno sensible a la tetraciclina" hace referencia a una

enfermedad o trastorno que se puede tratar, prevenir, o mejorar de otro modo mediante la administración de un compuesto de tetraciclina de la presente invención. Enfermedad o trastorno sensible a la tetraciclina incluye infecciones, cáncer, trastornos inflamatorios, enfermedades autoinmunitarias, arteriosclerosis, ulceración de la córnea, enfisema, artritis, osteoporosis, osteoartritis, esclerosis múltiple, osteosarcoma, osteomielitis, bronquiectasis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedades cutáneas y oculares, periodontitis, osteoporosis, artritis reumatoide, colitis ulcerativa, prostatitis, crecimiento e invasión tumoral, metástasis, diabetes, proteinuria diabética, panbronquiolitis; aneurismas aórticos o vasculares, heridas del tejido cutáneo, ojo seco, degradación de hueso, cartílago, malaria, senescencia, diabetes, ictus vascular, trastornos neurodegenerativos, enfermedades cardíacas, diabetes juvenil, bronquitis aguda y crónica, sinusitis, e infecciones respiratorias, incluyendo el catarro común; granulomatosis de Wegener; dermatosis neutrofílica y otras enfermedades inflamatorias tales como dermatitis herpetiformis, vasculitis leucocitoclástica, lupus eritematoso bulloso, psoriasis pustular, eritema elevatum diutinum; vitiligo; lupus eritematoso discoide; pioderma gangrenoso; psoriasis pustular; blefaritis, o meibomianitis; enfermedad de Alzheimer; maculopatía degenerativa; gastroenteritis y colitis agudas y crónicas; cistitis y uretritis agudas y crónicas; dermatitis aguda y crónica; conjuntivitis aguda y crónica; serositis aguda y crónica; pericarditis urémica; colecistitis aguda y crónica; fibrosis quística, vaginitis aguda y crónica; uveitis aguda y crónica; reacciones a fármacos; picaduras de insectos; quemaduras y quemaduras solares, alteraciones de la masa ósea, lesión pulmonar aguda, trastornos crónicos del pulmón, isquemia, ictus o ictus isquémico, heridas cutáneas, aneurismas aórticos y vasculares, retinopatía diabética, ictus hemorrágico, angiogenesis, y otros estados para los que se ha encontrado que es activo el compuesto de tetraciclinas (véanse, por ejemplo, Patentes de los Estados Unidos Núms. 5.789.395; 5.834.450; 6.277.061 y 5.532.227, cada uno de las cuales se incorpora expresamente en la presente memoria como referencia).

Además, un método para tratar cualquier enfermedad o estado de enfermedad que se podría beneficiar de la modulación de la expresión y/o función del óxido nítrico, las metaloproteasas, los mediadores proinflamatorios y las citoquinas, las especies de oxígeno reactivo, los componentes de la respuesta inmunitaria, incluyendo la quimiotaxis, la transformación de linfocitos, la hipersensibilidad retardada, la producción de anticuerpos, la fagocitosis, y el

metabolismo oxidativo de los fagocitos. Se cubre un método para tratar cualquier enfermedad o estado de enfermedad que se podría beneficiar de la modulación de la expresión y/o función de la proteína C reactiva, las rutas de señalización (p. ej., ruta de señalización FAK), y/o el aumento de la expresión de COX-2 y la producción de PGE₂. Se cubre un método para tratar cualquier enfermedad o estado de enfermedad que se podría beneficiar de la inhibición de la neovascularización.

Los compuestos de la invención se pueden utilizar para prevenir o tratar enfermedades de mamíferos y veterinarias importantes tales como la diarrea, las infecciones del tracto urinario, las infecciones de la piel y de la estructura de la piel, las infecciones de oído, nariz y garganta, la infección de heridas, la mastitis y similares. Además, también se incluyen los métodos para tratar neoplasmas utilizando los compuestos de tetraciclina de la invención (van der Bozert et al., Cancer Res., 48: 6686-6690 (1988)).

Las infecciones que se pueden tratar utilizando los compuestos de la invención o una de sus sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no están limitadas a, infecciones cutáneas, infecciones GI, infecciones del tracto urinario, infecciones genito-urinarias, infecciones del tracto respiratorio, infecciones de los senos, infecciones de oído medio, infecciones sistémicas, cólera, influenza, bronquitis, acné, malaria, enfermedades de transmisión sexual incluyendo sífilis y gonorrea, enfermedad del Legionario, enfermedad de Lyme, fiebre maculosa de las Montañas Rocosas, fiebre Q, tifus, peste bubónica, gangrena gaseosa, infecciones adquiridas en hospitales, leptospirosis, tos ferina, ántrax e infecciones causadas por los agentes responsables del linfogranuloma venéreo, conjuntivitis de inclusión, o psitacosis. Las infecciones pueden ser bacterianas, fúngicas, parásiticas e infecciones virales (incluyendo aquellas que son resistentes a otros compuestos de tetraciclina).

En una realización, la infección puede estar causada por bacterias. En otra realización, la infección está causada por una bacteria Gram-positiva. En un aspecto específico de esta realización, la infección está causada por una bacteria Gram-positiva seleccionada entre *Staphilococcus* spp., *Streptococcus* spp., *Propionibacterium* spp., *Enterococcus* spp., *Bacillus* spp., *Corynebacterium* spp., *Nocardia* spp., *Clostridium* spp., *Actinobacteria* spp., y *Listeria* spp..

En otra realización, la infección está causada por una bacteria Gram-negativa. En un aspecto de esta realización, la infección está causada por una proteobacteria (p. ej., Betaproteobacteria y Gammaproteobacteria),

incluyendo *Escherichia coli*, *Salmonella*, *Shigella*, otras *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas*, *Moraxella*, *Helicobacter*, *Stenotrophomonas*, *Bdellovibrio*, bacterias del ácido acético, *Legionella* o alfa-proteobacterias tales como *Wolbachia*. En otro aspecto, la infección está causada por una bacteria Gram-negativa seleccionada entre cianobacterias, espiroquetas, bacterias verdes del azufre o verdes no del azufre. En un aspecto específico de esta realización, la infección está causada por una bacteria Gram-negativa seleccionada entre *Enterobacteriaceae* (p. ej., *E. coli*, *Klebsiella pneumonia* incluyendo aquellas que contienen β -lactamasas y/o carbapenemasas de amplio espectro), *Bacteroidaceae* (p. ej., *Bacteroides fragilis*), *Vibrionaceae* (*Vibrio cholerae*), *Pasteurellae* (p. ej., *Haemophilus influenza*), *Pseudomonadaceae* (p. ej., *Pseudomonas aeruginosa*), *Neisseriaceae* (p. ej. *Neisseria meningitidis*), *Rickettsiae*, *Moraxellaceae* (p. ej., *Moraxella catarrhalis*), cualquier especie de *Proteaceae*, *Acinetobacter* spp., *Helicobacter* spp., y *Campilobacter* spp.

15 En una realización concreta, la infección está causada por una bacteria Gram-negativa seleccionada del grupo que consiste en *Enterobacteriaceae* (p. ej., *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*), *Pseudomonas*, y *Acinetobacter* spp.

En otra realización, la infección está causada por un organismo seleccionado del grupo que consiste en *K. pneumoniae*, *Salmonella*, *E. hirae*, *A. baumannii*, *M. catarrhalis*, *H. influenzae*, *P. aeruginosa*, *E. faecium*, *E. coli*, *S. aureus*, y *E. faecalis*.

20 En otra realización, la infección está causada por un organismo seleccionado del grupo que consiste en rickettsiae, chlamydiae, *Legionella* spp. y *Mycoplasma* spp.

25 En otra realización, la infección está causada por un organismo resistente a la tetraciclina o cualquier miembro de antibióticos de tetraciclina de primera y segunda generación (p. ej., doxiciclina o minociclina).

En otra realización, la infección está causada por un organismo resistente a la meticilina.

30 En otra realización, la infección está causada por un organismo resistente a la vancomicina.

En otra realización, la infección está causada por un organismo resistente a la quinolona o la fluoroquinolona.

35 En otra realización, la infección está causada por un organismo resistente a la tigeciclina.

En otra realización, la infección está causada por un patógeno resistente

a múltiples fármacos (que tiene resistencia intermedia o completa a dos o más antibióticos cualesquiera). En otra realización la infección es una infección por *Bacillus anthracis*. "Infección por *Bacillus anthracis*" incluye cualquier estado, enfermedad, o trastorno causado o que resulta de la exposición o la presunta
5 exposición a *Bacillus anthracis* u otro miembro del grupo de bacterias del *Bacillus cereus*. En otra realización, la infección está causada por *Bacillus anthracis* (ántrax), *Yersinia pestis* (peste), o *Francisella tularensis* (tularemia).

En otra realización más, la infección puede estar causada por más de un organismo descrito antes. Los ejemplos de tales infecciones incluyen, pero no
10 están limitados a, infecciones intra-abdominales (con frecuencia una mezcla de una especie gram-negativa como *E. coli* y un anaerobio como *B. fragilis*), pie diabético (diferentes combinaciones de *Streptococcus*, *Serratia*, *Staphylococcus* y *Enterococcus* spp., anaerobios (S.E. Dowd, et al., PLoS one 2008;3:e3326) y enfermedades respiratorias (especialmente en pacientes que tienen infecciones
15 crónicas como fibrosis quística— p. ej., *S. aureus* más *P. aeruginosa* o *H. influenza*, patógenos atípicos), heridas y abscesos (diferentes bacterias gram-negativas y gram-positivas, notablemente MSSA/MRSA, estafilococos coagulasa negativo, enterococos, *Acinetobacter*, *P. aeruginosa*, *E. coli*, *B. fragilis*), e infecciones de la corriente sanguínea (13% fueron polimicrobianas (H.
20 Wisplinghoff, et al., Clin. Infect. Dis. 2004;39:311-317)).

En una realización adicional, la enfermedad o el trastorno sensible a la tetraciclina no es una infección bacteriana. En otra realización, los compuestos de tetraciclina de la invención no son esencialmente antibacterianos. Por
ejemplo, los compuestos no antibacterianos de la invención pueden tener valores
25 de CIM mayores de aproximadamente 4 µg/ml (medidos mediante análisis conocidos en la técnica y/o el análisis proporcionado en el Ejemplo 14. En otra realización, los compuestos de tetraciclina de la invención tienen tanto efectos antibacterianos como no antibacterianos.

La enfermedad o trastorno sensible a la tetraciclina también incluye
30 enfermedades o trastornos asociados con estados asociados a procesos inflamatorios (EAPI). El término "estado asociado a procesos inflamatorios" incluye estados en los que están implicados factores de inflamación o inflamatorios (p. ej., metaloproteinasas de la matriz (MMP), óxido nítrico (ON), TNF, interleuquinas, proteínas plasmáticas, sistemas de defensa celular,
35 citoquinas, metabolitos lipídicos, proteasas, radicales tóxicos, moléculas adherentes, etc.) o están presentes en un área en cantidades aberrantes, p. ej.,

en cantidades que pueden ser ventajosas para alterar, p. ej., beneficiar al sujeto. El proceso inflamatorio es la respuesta del tejido vivo a la lesión. La causa de la inflamación puede ser debida al daño físico, sustancias químicas, microorganismos, necrosis del tejido, cáncer u otros agentes. La inflamación aguda es de corta duración, durando sólo unos pocos días. Si es de duración
5 más larga no obstante, puede ser referida como inflamación crónica.

Las EAPI incluyen trastornos inflamatorios. Los trastornos inflamatorios están caracterizados generalmente por calor, enrojecimiento, hinchazón, dolor y pérdida de función. Los ejemplos de las causas de los trastornos inflamatorios
10 incluyen, pero no están limitados a, infecciones microbianas (p. ej., infecciones bacterianas y fúngicas), agentes físicos (p. ej., quemaduras, radiación, y traumas), agentes químicos (p. ej., toxinas y sustancias cáusticas), necrosis de los tejidos y diferentes tipos de reacciones inmunológicas.

Los ejemplos de los trastornos inflamatorios que se pueden tratar
15 utilizando los compuestos de la invención o una de sus sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no están limitados a, osteoartritis, artritis reumatoide, infecciones agudas y crónicas (bacterianas y fúngicas, incluyendo difteria y pertusis); bronquitis aguda y crónica, sinusitis, e infecciones respiratorias superiores, incluyendo el catarro común; gastroenteritis y colitis agudas y crónicas;
20 trastorno inflamatorio del intestino; cistitis y uretritis agudas y crónicas; vasculitis; sepsis; nefritis; pancreatitis; hepatitis; lupus; trastornos inflamatorios cutáneos incluyendo, por ejemplo, eczema, dermatitis, psoriasis, pioderma gangrenosa, acné rosacea, y dermatitis aguda y crónica; conjuntivitis aguda y crónica; serositis aguda y crónica (pericarditis, peritonitis, sinovitis, pleuritis y tendinitis);
25 pericarditis urémica; colecistitis aguda y crónica; vaginitis aguda y crónica; uveitis aguda y crónica; reacciones a los fármacos; picaduras de insectos; quemaduras (térmicas, químicas, y eléctricas); y quemaduras solares.

Las EAPI también incluyen estados asociados a la metaloproteinasa de la matriz (MMPAS). Los MMPAS incluyen estados caracterizados por cantidades
30 aberrantes de las MMP o de actividad MMP. Los ejemplos de los estados asociados a la metaloproteinasa de la matriz ("MMPAS") que se pueden tratar utilizando compuestos de la invención o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, incluyen, pero no están limitados a, arteriosclerosis, ulceración de la córnea, enfisema, osteoartritis, esclerosis múltiple (Liedtke et al., Ann. Neurol.
35 1998, 44: 35-46; Chandler et al., J. Neuroimmunol. 1997, 72: 155-71), osteosarcoma, osteomielitis, bronquiectasis, enfermedad pulmonar obstructiva

crónica, enfermedades cutáneas y oculares, periodontitis, osteoporosis, artritis reumatoide, colitis ulcerativa, trastornos inflamatorios, crecimiento e invasión tumoral (Stetler-Stevenson et al., Annu. Rev. Cell Biol. 1993, 9: 541-73; Tryggvason et al., Biochim. Biophys. Acta 1987, 907: 191-217; Li et al., Mol. Carcilog. 1998, 22: 84-89)), metástasis, lesión pulmonar aguda, ictus, isquemia, diabetes, aneurismas aórticos o vasculares, heridas del tejido cutáneo, ojo seco, degradación de hueso, cartílago (Greenwald et al., Bone 1998, 22: 33-38; Ryan et al., Curr. Op. Rheumatol. 1996, 8: 238-247). Otros MMPAS incluyen aquellos descritos en las Patentes de los Estados Unidos Núms. 5.459.135; 5.321.017; 5.308.839; 5.258.371; 4.935.412; 4.704.383, 4.666.897, y RE 34.656, incorporadas en la presente memoria como referencia en su totalidad.

En una realización adicional, las EAPI incluyen trastornos descritos en las Patentes de los Estados Unidos Núms. 5.929.055; y 5.532.227, incorporadas en la presente memoria como referencia en su totalidad.

Las enfermedades o trastornos sensibles a la tetraciclina también incluyen enfermedades o trastornos asociados con estados asociados al ON. El término "estados asociados al ON" incluye estados que implican o están asociados con óxido nítrico u óxido nítrico sintasa inducible (iONS). Los estados asociados con ON incluyen estados que se caracterizan por cantidades aberrantes de ON y/o iONS. Preferiblemente, el estado asociado a ON se puede tratar administrando compuestos de tetraciclina de la invención. Los trastornos, las enfermedades y los estados descritos en las Patentes de los Estados Unidos Núms. 6.231.894; 6.015.804; 5.919.774; y 5.789.395 también están incluidos como estados asociados a ON. El contenido completo de cada una de estas patentes se incorpora en la presente memoria como referencia.

Los ejemplos de las enfermedades o trastornos asociados con estados asociados con ON que se pueden tratar utilizando los compuestos de la presente invención o una de sus sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no están limitados a malaria, senescencia, diabetes, ictus vascular, trastornos neurodegenerativos (enfermedad de Alzheimer y enfermedad de Huntington), enfermedades cardíacas (lesión asociada a reperfusión después de infarto), diabetes juvenil, trastornos inflamatorios, osteoartritis, artritis reumatoide, infecciones agudas, recurrentes crónicas (bacterianas, virales y fúngicas); bronquitis aguda y crónica, sinusitis, e infecciones respiratorias, incluyendo el resfriado común; gastroenteritis y colitis agudas y crónicas; cistitis y uretritis agudas y crónicas; dermatitis aguda y crónica; conjuntivitis aguda y crónica;

serositis aguda y crónica (pericarditis, peritonitis, sinovitis, pleuritis y tendinitis); pericarditis urémica; colecistitis aguda y crónica; fibrosis quística, vaginitis aguda y crónica; uveitis aguda y crónica; reacciones a fármacos; picaduras de insectos; quemaduras (térmicas, químicas, y eléctricas); y quemaduras solares.

5 En otra realización, la enfermedad o trastorno sensible a tetraciclina es un cáncer. Los ejemplos de cánceres que se pueden tratar utilizando los compuestos de la invención o una de sus sales farmacéuticamente aceptables incluyen todos los tumores sólidos, esto es, carcinomas p. ej., adenocarcinomas, y sarcomas. Los adenocarcinomas son carcinomas derivados de tejido glandular
10 o en los que las células tumorales forman estructuras glandulares reconocibles. Los sarcomas incluyen en general tumores cuyas células están embebidas en una sustancia fibrilar u homogénea como el tejido conectivo embrionario. Los ejemplos de los carcinomas que se pueden tratar utilizando los métodos de la invención incluyen, pero no están limitados a, carcinomas de próstata, mama,
15 ovario, testículo, pulmón, colon, y mama. Los métodos de la invención no están limitados al tratamiento de estos tipos de tumores, si no que se extienden a cualquier tumor sólido derivado de cualquier sistema de órganos. Los ejemplos de los cánceres tratables incluyen, pero no están limitados a, cáncer de colon, cáncer de vejiga, cáncer de mama, melanoma, carcinoma ovárico, carcinoma
20 prostático, cáncer de pulmón, y también una variedad de cánceres distintos. Los métodos de la invención también causan la inhibición del crecimiento del cáncer en los adenocarcinomas, tales como, por ejemplo, los de próstata, mama, riñón, ovario, testículo, y colon. En una realización, los cánceres tratados mediante los métodos de la invención incluyen aquellos descritos en las Patentes de los
25 Estados Unidos Núms. 6.100.248; 5.843.925; 5.837.696; o 5.668.122, incorporadas en la presente memoria como referencia en su totalidad.

Alternativamente, los compuestos de tetraciclina pueden ser útiles para prevenir o reducir la probabilidad de recurrencia del cáncer, por ejemplo, para tratar un cáncer residual después de la resección quirúrgica o de la terapia con
30 radiación. Los compuestos de tetraciclina útiles de acuerdo con la invención son especialmente ventajosos ya que son sustancialmente no tóxicos en comparación con otros tratamientos del cáncer.

En una realización adicional, los compuestos de la invención se administran combinados con la terapia convencional parar el cáncer, tal como,
35 pero no limitada a, quimioterapia.

Los ejemplos de los estados sensibles a tetraciclina que se pueden tratar

utilizando los compuestos de la invención o una de sus sales farmacéuticamente aceptables también incluyen trastornos neurológicos que incluyen trastornos tanto neuropsiquiátricos como neurodegenerativos, pero no están limitados a, enfermedad de Alzheimer, demencias relacionadas con la enfermedad de Alzheimer (tales como la enfermedad de Pick), el Parkinson y otras enfermedades por cuerpos de Lewy difusos, la demencia senil, la enfermedad de Huntington, el síndrome de Gilles de la Tourette, la esclerosis múltiple, la esclerosis lateral amiotrófica (ELA), la parálisis supranuclear progresiva, la epilepsia, y la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob; los trastornos de la función autónoma tales como la hipertensión y los trastornos del sueño, y los trastornos neuropsiquiátricos, tales como la depresión, la esquizofrenia, el trastorno esquizoafectivo, la psicosis de Korsakoff, las manías, los trastornos por ansiedad, o los trastornos fóbicos; los trastornos del aprendizaje y la memoria, p. ej., la amnesia o la pérdida de memoria relacionada con la edad, el trastorno por déficit de atención, el trastorno distímico, el trastorno depresivo mayor, las manías, el trastorno obsesivo-compulsivo, los trastornos por el uso de sustancias psicoactivas, la ansiedad, las fobias, el trastorno por pánico, así como el trastorno afectivo bipolar, p. ej., trastorno afectivo bipolar grave (ánimo) (BP-1), los trastornos neurológicos afectivos bipolares, p. ej., migraña y obesidad.

Los trastornos neurológicos adicionales incluyen, por ejemplo, aquellos enumerados en American Psychiatric Association's Diagnostic and Statistical manual of Mental Disorders (DSM), cuya versión más actual se incorpora a la presente memoria como referencia en su totalidad.

En otra realización, la enfermedad o trastorno sensible a la tetraciclina es la diabetes. Las diabetes que pueden ser tratadas utilizando los compuestos de la invención o una de sus sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no están limitadas a, diabetes juvenil, diabetes mellitus, diabetes de tipo I, o diabetes de tipo II. En una realización adicional, la glicosilación de proteínas no resulta afectada por la administración de los compuestos de tetraciclina de la invención. En otra realización, el compuesto de tetraciclina de la invención se administra combinado con terapias diabéticas convencionales, tales como, pero no limitadas a la terapia con insulina.

En otra realización, la enfermedad o trastorno sensible a la tetraciclina es una alteración de la masa ósea. Las alteraciones de la masa ósea que se pueden tratar utilizando los compuestos de la invención o una de sus sales farmacéuticamente aceptables incluyen alteraciones en los que los sujetos tienen

alteraciones y estados en los que la formación, reparación o remodelado del hueso resulta ventajosa. Por ejemplo las alteraciones de la masa ósea incluyen osteoporosis (p. ej. , una disminución de la resistencia y la densidad del hueso), fracturas óseas, formación de hueso asociada con procedimientos quirúrgicos (p. ej., reconstrucción facial), osteogénesis imperfecta (osteoporosis), hipofosfatasia, enfermedad de Paget, displasia fibrosa, osteopetrosis, enfermedad ósea en mieloma, y el agotamiento del calcio en los huesos, por ejemplo el relacionado con el hiperparatiroidismo primario. Las alteraciones de la masa ósea incluyen todos los estados en los que la formación, reparación o remodelado del hueso resulta ventajosa para el sujeto así como otras alteraciones asociadas con los huesos o el sistema esquelético de un sujeto que pueden ser tratadas con los compuestos de tetraciclina de la invención. En una realización adicional, las alteraciones de la masa ósea incluyen las descritas en las Patentes de los Estados Unidos Núms. 5.459.135; 5.231.017; 5.998.390; 5.770.588; RE 34.656; 5.308.839; 4.925.833; 3.304.227; y 4.666.897, cada una de las cuales se incorpora en la presente memoria como referencia en su totalidad.

En otra realización, la enfermedad o trastorno sensible a la tetraciclina es la lesión pulmonar aguda. Las lesiones pulmonares agudas que se pueden tratar utilizando los compuestos de la invención o una de sus sales farmacéuticamente aceptables incluyen el síndrome de fatiga respiratoria en adultos (SFRA), el síndrome post-bombeo (SPB), y el trauma. El trauma incluye cualquier lesión del organismo causada por un agente o evento extrínseco. Los ejemplos del trauma incluyen, pero no están limitados a, lesiones por aplastamiento, contacto con una superficie dura, o corte u otra lesión de los pulmones.

Las enfermedades o trastornos sensibles a la tetraciclina de la invención también incluyen trastornos pulmonares crónicos. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no están limitados a, trastornos pulmonares por asma crónica que pueden ser tratados utilizando los compuestos de la invención, fibrosis quística, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), y enfisema. En una realización adicional, los trastornos pulmonares agudos y/o crónicos que se pueden tratar utilizando los compuestos de la invención o una de sus sales farmacéuticamente aceptables incluyen los descritos en las Patentes de los Estados Unidos Núms. 5.977.091; 6.043.231; 5.523.297; y 5.773.430, cada una de las cuales se incorporan en la presente memoria como referencia en su totalidad.

En otra realización más, la enfermedad o trastorno sensible a la

tetraciclina es la isquemia, la apoplejía, o la apoplejía isquémica.

En una realización adicional, los compuestos de tetraciclina de la invención o una de sus sales farmacéuticamente aceptables se pueden utilizar para tratar trastornos tales como los descritos antes y en las Patentes de los Estados Unidos Núms. 6.231.894; 5.773.430; 5.919.775 y 5.789.395, incorporadas en la presente memoria como referencia.

En otra realización, la enfermedad o trastorno sensible a la tetraciclina es una herida en la piel. La invención también proporciona un método para mejorar la respuesta de curación del tejido epitelializado (p. ej., piel, mucosa) a la lesión traumática aguda (p. ej., corte, quemadura, arañazo, etc.). El método incluye la utilización de un compuesto de tetraciclina de la invención o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para mejorar la capacidad del tejido epitelializado para curar heridas agudas. El método puede incrementar la velocidad de acumulación de colágeno del tejido en curación. El método también puede disminuir la actividad proteolítica del tejido epitelializado disminuyendo la actividad colagenolítica y/o gelatinolítica de las MMP. En una realización adicional, el compuesto de tetraciclina de la invención o una de sus sales farmacéuticamente aceptables se administra a la superficie de la piel (p. ej., tópicamente). En una realización adicional, el compuesto de tetraciclina de la invención o una de sus sales farmacéuticamente aceptables se utiliza para tratar una herida en la piel, y otros trastornos semejantes como se describe, por ejemplo, en las Patentes de los Estados Unidos Núms. 5.827.840; 4.704.383; 4.935.412; 5.258.371; 5.308.839, 5.459.135; 5.532.227; y 6.015.804; cada una de las cuales se incorpora en la presente memoria como referencia en su totalidad.

En otra realización, la enfermedad o trastorno sensible a la tetraciclina es un aneurisma aórtico o vascular en el tejido vascular de un sujeto (p. ej., un sujeto que tiene o está en riesgo de tener un aneurisma aórtico o vascular, etc.). El compuesto de tetraciclina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables puede ser eficaz para reducir el tamaño del aneurisma vascular o se puede administrar al sujeto antes del comienzo del aneurisma vascular de manera que se evite el aneurisma. En una realización, el tejido vascular es una arteria, p. ej., la aorta, p. ej., la aorta abdominal. En una realización adicional, los compuestos de tetraciclina de la invención se utilizan para tratar los trastornos descritos en las Patentes de los Estados Unidos Núms. 6.043.225 y 5.834.449, incorporadas en la presente memoria como referencia en su totalidad.

Los compuestos de la invención o una de sus sales farmacéuticamente aceptables se pueden utilizar solos o combinados con uno o más agentes terapéuticos en los métodos de la invención descrita en la presente memoria.

La expresión "combinado con" otro agente terapéutico o tratamiento incluye la administración simultánea del compuesto de tetraciclina y con el otro agente terapéutico o tratamiento ya sea en forma de una única dosificación combinada o como múltiples formas de dosificación separadas, la administración del compuesto de tetraciclina primero, seguida del otro agente terapéutico o tratamiento y la administración del otro agente terapéutico o tratamiento primero, seguido del compuesto de tetraciclina.

El otro agente terapéutico puede ser cualquier agente que sea conocido en la técnica para tratar, prevenir, o reducir los síntomas de una enfermedad o trastorno sensible a tetraciclina. La elección de uno o varios agentes terapéuticos adicionales se basa en la enfermedad o trastorno sensible a tetraciclina concreto que esté siendo tratado. Semejante elección está dentro del conocimiento del médico que atiende. Además, el otro agente terapéutico puede ser cualquier agente que beneficie al paciente cuando se administra combinado con la administración de un compuesto de tetraciclina.

Según se utiliza en la presente memoria, el término "sujeto" representa un mamífero que necesita tratamiento o prevención, p. ej., animales de compañía (p. ej., perros, gatos, y similares), animales de granja (p. ej., vacas, cerdos, caballos, ovejas, cabras y similares) y animales de laboratorio (p. ej., ratas, ratones, cobayas y similares). Típicamente, el sujeto es un ser humano que necesita el tratamiento específico.

Según se utiliza en la presente memoria, el término "tratar" o "tratamiento" hace referencia a la obtención del efecto farmacológico y/o fisiológico deseado. El efecto puede incluir la obtención, parcial o esencialmente, de uno o más de los siguientes resultados: reducción parcial o total del grado de la enfermedad, trastorno o síndrome; alivio o mejoría de un síntoma clínico o indicador asociado con el trastorno; retraso, inhibición o disminución de la probabilidad de progreso de la enfermedad, trastorno o síndrome.

Según se utiliza en la presente memoria, "prevenir" o "prevención" hace referencia a la reducción de la probabilidad del comienzo o desarrollo de una enfermedad, trastorno o síndrome.

"Cantidad eficaz" representa la cantidad de agente compuesto activo que logra la respuesta biológica deseada en un sujeto. En una realización, la cantidad

eficaz de un compuesto de la invención es de aproximadamente 0,01 mg/kg/día a aproximadamente 1000 mg/kg/día, de aproximadamente 0,1 mg/kg/día a aproximadamente 100 mg/kg/día, o de aproximadamente 0,5 mg/kg/día a aproximadamente 50 mg/kg/día.

5 La invención incluye adicionalmente el procedimiento para elaborar la composición que comprende mezclar uno o más de los presentes compuestos y un portador farmacéuticamente opcional; e incluye aquellas composiciones resultantes de semejante procedimiento, cuyo procedimiento incluye técnicas farmacéuticas convencionales.

10 Las composiciones de la invención incluyen formulaciones oculares, orales, nasales, transdérmicas, tópicas con o sin oclusión, intravenosas (tanto bolo como infusión), inhalables, e inyectables (intra-peritonealmente, subcutáneamente, intramuscularmente, intratumoralmente, o parenteralmente). La composición puede estar en forma de dosificación unitaria tal como un
15 comprimido, píldora, cápsula, polvo, gránulo, liposoma, resina de intercambio iónico, solución ocular estéril, o dispositivo de liberación ocular (tal como una lente de contacto y similar que facilite la liberación inmediata, la liberación controlada, o liberación sostenida), solución o suspensión parenteral, aerosol o pulverización líquida medida, gotas, ampollas, dispositivo auto-inyectable, o
20 supositorio; para la administración ocular, intranasal, sublingual, parenteral, o rectal, o mediante inhalación o insuflación.

Las composiciones de la invención adecuadas para la administración oral incluyen formas sólidas tales como píldoras, comprimidos, cápsulas oblongas, cápsulas (incluyendo cada una formulaciones de liberación inmediata, liberación
25 controlada y liberación sostenida), gránulos y polvos; y, formas líquidas tales como soluciones, jarabes, elixires, emulsiones, y suspensiones. Las formas útiles para la administración ocular incluyen soluciones estériles o dispositivos de liberación ocular. Las formas útiles para la administración parenteral incluyen soluciones, emulsiones, y suspensiones estériles.

30 Las composiciones de la invención se pueden administrar de una forma adecuada en una administración una vez a la semana o una vez al mes. Por ejemplo, se puede adaptar una sal insoluble del compuesto activo para proporcionar una preparación de depósito para la inyección intramuscular (p. ej., una sal decanoato) o para proporcionar una solución para la administración
35 oftálmica.

La forma de dosificación que contiene la composición de la invención

contiene una cantidad eficaz del ingrediente activo necesario para proporcionar un efecto terapéutico. La composición puede contener de aproximadamente 5.000 mg a aproximadamente 0,5 mg (preferiblemente, de aproximadamente 1.000 mg a aproximadamente 0,5 mg) de un compuesto de la invención o una de sus formas salinas y puede ser constituida en cualquier forma adecuada para el modo de administración seleccionado. La composición se puede administrar de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 veces al día. Se puede emplear la administración diaria o la dosificación post-periódica.

Para la administración oral, la composición se encuentra preferiblemente en forma de un comprimido o cápsula que contiene, p. ej., de 500 a 0,5 miligramos del compuesto activo. Las dosificaciones variarán dependiendo de factores asociados con el paciente concreto que está siendo tratado (p. ej., la edad, el peso, la dieta, y el tiempo de administración), la gravedad de la afección que esté siendo tratada, el compuesto que se está empleando, el modo de administración, y la fuerza de la preparación.

La composición oral se formula preferiblemente en forma de una composición homogénea, donde el ingrediente activo se dispersa uniformemente por toda la mezcla, que puede ser fácilmente subdividida en unidades de dosificación que contienen cantidades iguales de un compuesto de la invención. Preferiblemente, las composiciones se preparan mezclando un compuesto de la invención (o una de sus sales farmacéuticamente aceptables) con uno o más portadores farmacéuticos opcionalmente presentes (tales como almidón, azúcar, diluyente, agente de granulación, lubricante, antiapelmazante, agente aglutinante, y agente disgregante), uno o más excipientes farmacéuticos inertes opcionalmente presentes (tal como agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes aromatizantes, conservantes, agentes colorantes, y jarabe), uno o más ingredientes para formar comprimidos convencionales opcionalmente presentes (tales como almidón de maíz, lactosa, sacarosa, sorbitol, talco, ácido esteárico, estearato de magnesio, fosfato dicálcico, y cualquiera de una variedad de gomas), y un diluyente opcional (tal como agua).

Los agentes aglutinantes incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales (p. ej., glucosa y beta-lactosa), edulcorantes de maíz y gomas sintéticas (p. ej., acacia y tragacanto). Los agentes disgregantes incluyen maíz, metilcelulosa, agar, y bentonita.

Los comprimidos y cápsulas representan una forma unitaria de dosificación ventajosa. Los comprimidos pueden estar recubiertos de azúcar o recubiertos de

47

película utilizando técnicas convencionales. Los comprimidos también pueden estar recubiertos o pueden ser compuestos de otro modo para proporcionar un efecto terapéutico de liberación controlada, prolongado. La forma de dosificación puede comprender un componente de dosificación interna y uno dosificación

5 externa, donde el componente externo está en forma envuelta sobre el componente interno. Los dos componentes pueden estar separados adicionalmente por una capa que resiste la disgregación en el estómago (tal como una capa entérica) y permite que el componente interno pase intacto al duodeno o una capa que retrasa o sostiene la liberación. Se pueden utilizar una

10 variedad de capas entéricas y no entéricas o materiales de recubrimiento (tales como ácidos poliméricos, gomas laca, alcohol acetílico, y acetato de celulosa o sus combinaciones).

Los compuestos de la invención también se pueden administrar por medio de una composición de liberación lenta; donde la composición incluye un

15 compuesto de la invención y un portador de liberación lenta biodegradable (p. ej., un portador de intercambio iónico).

Los portadores de liberación lenta biodegradables y no biodegradables son bien conocidos en la técnica. Los portadores biodegradables se utilizan para formar partículas o matrices que retienen el agente o los agentes activos y que

20 se degradan/disuelven lentamente en un entorno adecuado (p. ej., acuoso, ácido, alcalino y similares) para liberar el agente. Tales partículas se degradan/disuelven en los fluidos corporales para liberar el compuesto o los compuestos activos allí. Las partículas son preferiblemente nanopartículas o nanoemulsiones (p. ej., en el intervalo de aproximadamente 1 a 500 nm de

25 diámetro, preferiblemente aproximadamente 50-200 nm de diámetro, y muy preferiblemente aproximadamente 100 nm de diámetro). En un procedimiento para preparar una composición de liberación lenta, primero se disuelve o dispersa un portador de liberación lenta y un compuesto de la invención en un disolvente orgánico. La mezcla resultante se añade a una solución acuosa que

30 contiene uno o varios agentes tensioactivos opcionales para producir una emulsión. El disolvente orgánico se evapora después de la emulsión para proporcionar una suspensión coloidal de partículas que contienen el portador de liberación lenta y el compuesto de la invención.

El compuesto descrito en la presente memoria puede ser incorporado para

35 la administración oral o mediante inyección en una forma líquida tal como soluciones, acuosas, jarabes adecuadamente aromatizados, suspensiones

45

acuosas u oleosas, emulsiones aromatizadas con aceites comestibles tales como aceite de semilla de algodón, aceite de sésamo, aceite de coco o aceite de cacahuete y similares, o en elixires o vehículos farmacéuticos similares. Los agentes dispersantes o suspensores adecuados para las suspensiones acuosas, incluyen gomas naturales y sintéticas tales como tragacanto, acacia, alginato, dextrano, sal de sodio de carboximetil-celulosa, metilcelulosa, polivinilpirrolidona, y gelatina. Las formas líquidas en agentes suspensores o dispersantes adecuadamente aromatizados también pueden incluir gomas naturales y sintéticas. Para la administración parenteral, se desean suspensiones y soluciones estériles. Las preparaciones isotónicas, que generalmente contienen conservantes adecuados, se emplean cuando se desea la administración intravenosa.

Los compuestos se pueden administrar parenteralmente por medio de inyección. Una formulación parenteral puede consistir en el ingrediente activo disuelto o mezclado con un portador líquido inerte apropiado. Los portadores líquidos aceptables comprenden normalmente disolventes acuosos y otros ingredientes opcionales para ayudar a la solubilidad o la conservación. Tales disolventes acuosos incluyen agua estéril, solución de Ringer, o una solución salina acuosa isotónica. Otros ingredientes opcionales incluyen aceites vegetales (tales como aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, y aceite de sésamo), y disolventes orgánicos (tales como Solketal, glicerol, y formilo). Se puede emplear un aceite no volátil, estéril como disolvente o agente suspensor. La formulación parenteral se prepara disolviendo o suspendiendo el ingrediente activo en el portador líquido por medio de lo cual la unidad de dosificación final contiene de 0,005 a 10% en peso del ingrediente activo. Otros aditivos incluyen conservantes, agentes isotónicos, solubilizantes, estabilizantes, y agentes analgésicos. También se pueden preparar suspensiones inyectables, en cuyo caso se pueden emplear portadores líquidos, agentes suspensores apropiados y similares.

Los compuestos de la invención se pueden administrar intranasalmente utilizando un vehículo intranasal adecuado.

En otra realización, los compuestos de esta invención se pueden administrar directamente a los pulmones por inhalación.

Los compuestos de la invención también se pueden administrar tópicamente o potenciar utilizando un vehículo transdérmico tópico adecuado o un parche transdérmico.

Para la administración ocular, la composición se encuentra preferiblemente

en forma de una composición oftálmica. Las composiciones oftálmicas se formulan preferiblemente en forma de formulaciones de gotas oculares y se cargan en contenedores apropiados para facilitar la administración en el ojo, por ejemplo un gotero equipado con una pipeta adecuada. Preferiblemente, las composiciones son estériles y acuosas, utilizando agua purificada. Además del compuesto de la invención, una composición oftálmica puede contener uno o más de: a) un tensioactivo tal como un éster de ácido graso y polioxietileno; b) un agente espesante tal como celulosa, derivados de celulosa, polímeros de carboxivinilo, polímeros de polivinilo, y polivinilpirrolidonas, típicamente a una concentración en el intervalo de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 5,0% (peso/vol); c) (como alternativa o además de almacenar la composición en un recipiente que contiene nitrógeno y que incluye opcionalmente un absorbente sin oxígeno tal como Fe), un anti-oxidante tal como hidroxianisol butilado, ácido ascórbico, tiosulfato de sodio, o hidroxitolueno butilado a una concentración de aproximadamente 0,00005 a aproximadamente 0,1% (peso/vol); d) etanol a una concentración de aproximadamente 0,01 a 0,5% (peso/vol); y e) otros excipientes tales como un agente isotónico, tampón, conservante, y/o agente para el control del pH. El pH de la composición oftálmica está deseablemente en el intervalo de 4 a 8.

En ciertas realizaciones, la composición de esta invención incluye uno o más agentes adicionales. El otro agente terapéutico puede ser cualquier agente que sea capaz de tratar, prevenir o reducir los síntomas de una enfermedad o trastorno sensible a la tetraciclina. Alternativamente, el otro agente terapéutico puede ser cualquier agente beneficioso para un paciente cuando se administra combinado con el compuesto de tetraciclina de esta invención.

Si bien se ha mostrado concretamente esta invención y se ha descrito con referencia a sus realizaciones ilustrativas, los expertos en la técnica comprenderán se pueden realizar diversos cambios en la forma y los detalles sin apartarse del alcance de la invención abarcado en las reivindicaciones adjuntas.

EJEMPLIFICACIÓN

Las siguientes abreviaturas y los términos tienen los significados indicados:

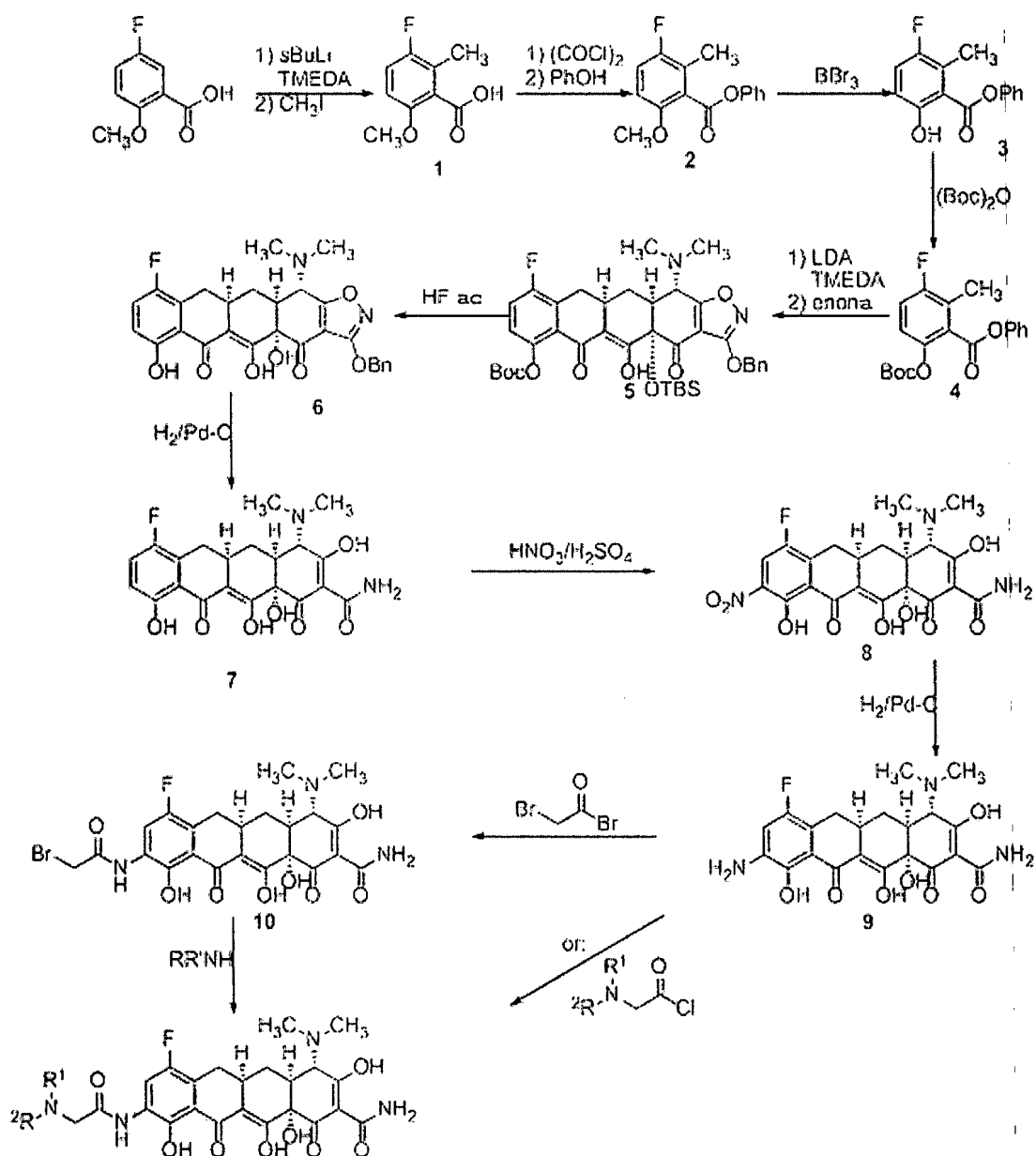
Abreviatura/Término	Significado
Ac	acetilo
AIBN	2,2'-azobis(2-metilpropionitrilo)

aq	acuoso
Bn	bencilo
salmuera	cloruro de sodio acuoso saturado
Boc	<i>tert</i> -butoxicarbonilo o <i>t</i> -butoxi carbonilo
(Boc) ₂ O	dicarbonato de di- <i>tert</i> -butilo
BBr ₃	tribromuro de boro
Bu	butilo
Cbz	benciloxycarbonilo
CH ₂ Cl ₂	cloruro de metileno
CH ₃ CN o MeCN	acetonitrilo
Cy	triciclohexilfosfina
dba	dibencilidenacetona
DIBAL-H	hidruro de diisobutilaluminio
DIEA	<i>N,N</i> -diisopropiletilamina
DMAP	4-(dimetilamino)piridina
DME	1,2-dimetoxietano
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
DMPU	1,3-dimetil-3,4-5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidona
DMSO	dimetilsulfóxido
EDC	<i>N</i> -(3-dimetilaminopropil)- <i>N'</i> -etilcarbodiimida
ESI	ionización por electropulverización
equiv.	equivalente
Et	etilo
Et ₂ O	éter etílico
EtOAc	acetato de etilo
h, hr	hora
HCl	ácido clorhídrico
KHPO ₄	hidrogenofosfato de potasio
HPLC	cromatografía líquida de alto rendimiento
HOBt	1-hidroxibenzotriazol
<i>i</i>	iso
IBX	ácido 2-yodoxibenzoico
LDA	diisopropilamiduro de litio

LHMDS	bis(trimetilsilil)amiduro de litio
LTMP	2,2,6,6-tetrametilpiperidida de litio
Me	metilo
MeOH	metanol
Mel	yoduro de metilo
min	minuto
Ms	metanosulfonilo
MS	espectro de masas
MTBE	éter metil- <i>terc</i> -butilico
MW	peso molecular
NaHCO ₃	bicarbonato sódico
NaOH	hidróxido sódico
Na ₂ SO ₄	sulfato sódico
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimida
NCS	<i>N</i> -clorosuccinimida
NMR	espectrometría de resonancia magnética nuclear
Ph	fenilo
Pr	propilo
<i>s</i>	secundario
<i>t</i>	terciario
RP	fase reversa
TMEDA	tetrametiletilendiamina
TBS	<i>terc</i> -butildimetilsililo
TEA	triethylamina
Tf	trifluorometanosulfonilo
TFA	ácido trifluoroacético
TFAA	anhídrido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
TLC	cromatografía en capa fina
Ts	<i>para</i> -toluenosulfonilo
TsOH	ácido <i>para</i> -toluenosulfónico
Xantphos	4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno

Ejemplo 1. Síntesis de los Compuestos de la Fórmula Estructural (I).

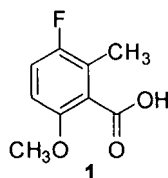
Los compuestos de la invención se pueden preparar de acuerdo con el esquema sintético mostrado en el Esquema 1.



Esquema 1

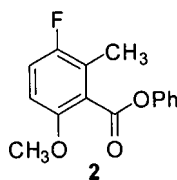
Las condiciones específicas para las reacciones representadas en el Esquema 1 se proporcionan en los siguientes ejemplos.

Compuesto 1



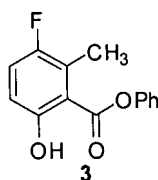
A una solución en THF de ácido 5-fluoro-2-metoxibenzoico (500 mg, 2,94 mmoles, Aldrich 523097) enfriada a -78°C se le añadió una solución en THF de *s*-BuLi (4,60 mL, 1,40 M, 6,44 mmoles, 2,2 equiv) y TMEDA (0,97 mL, 6,47 mmoles, 2,2 equiv). La reacción se agitó a -78°C durante 2 h. Se añadió Mel (1,10 mL, 17,64 mmoles, 6,0 equiv) a la mezcla de reacción gota a gota. La reacción se dejó templando a 25°C a lo largo de 1 h y se agitó a 25°C durante 1 h. Se añadió NaOH (6 N, 20 mL). La mezcla resultante se extrajo con éter *t*-butilmetílico (20 mL $\times$ 2). La capa acuosa se aciduló con HCl (6 N) a pH 1 y se extrajo con EtOAc (20 mL $\times$ 4). Los extractos en EtOAc combinados se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron para producir 510 mg de producto bruto **1**: RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,06 (dd, $J = 9,8, 8,5$ Hz, 1 H), 6,75 (dd, $J = 9,8, 3,7$ Hz, 1 H), 3,86 (s, 3 H), 2,34 (d, $J = 2,4$ Hz, 3 H); MS (ESI) m/z 185,12 (M+H).

Compuesto 2



Se añadió cloruro de oxalilo (0,95 mL, 11,10 mmoles, 5,5 equiv) a una solución en CH_2Cl_2 (15 mL, anhidra) de **1** (510 mg, 2,00 mmoles). Se añadió DMF (0,1 mL) a la mezcla resultante. La reacción se agitó a 25°C durante 1 h y se concentró. El sólido resultante se volvió a disolver en 15 mL de CH_2Cl_2 anhidro. Se añadieron fenol (520 mg, 5,50 mmoles, 2,8 equiv), DMAP (670 mg, 5,6 mmoles, 2,8 equiv), y trietilamina (1,90 mL, 13,90 mmoles, 7,0 equiv) a la mezcla de reacción. La reacción se agitó a 25°C durante 12 h y se concentró. Se añadieron EtOAc y H_2O al residuo. La capa orgánica se lavó con NaOH (1 N), H_2O , y salmuera, se secó (Na_2SO_4), y se concentró. La cromatografía instantánea sobre gel de sílice (40:1 hexanos/EtOAc) produjo 400 mg del compuesto **2** (52% para 2 etapas): RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,47-7,41 (m, 2 H), 7,31-7,24 (m, 3 H), 7,08 (dd, $J = 9,2, 9,2$ Hz, 1 H), 6,77 (dd, $J = 9,2, 3,7$ Hz, 1 H), 3,88 (s, 3 H), 2,36 (d, $J = 2,3$ Hz, 3 H); MS (ESI) m/z 261,12 (M+H).

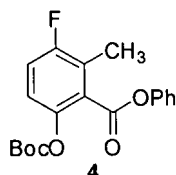
Compuesto 3



Se añadió BBr_3 (1,85 mL, 1 M, 1,85 mmoles, 1,2 equiv) a una solución en

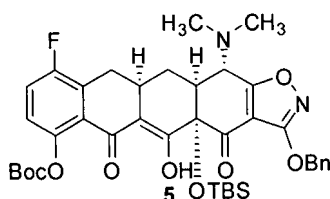
CH₂Cl₂ (8 mL) de **2** (400 mg, 1,54 mmoles) a -78°C. La reacción se agitó de -78°C a 25°C durante 1,5 h, se sofocó con NaHCO₃ saturado y se concentró. Se añadieron EtOAc y H₂O a la mezcla de reacción. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. Los extractos en EtOAc combinados se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron para producir 360 mg de **3** bruto: RMN H¹ (400 MHz, CDCl₃) δ 10,66 (s, 1 H), 7,50-7,44 (m, 2 H), 7,36-7,31 (m, 1 H), 7,26-7,18 (m, 3 H), 6,86 (dd, *J* = 9,3, 4,9 Hz, 1 H), 2,60 (d, *J* = 2,4 Hz, 3 H); MS (ESI) *m/z* 245,11 (M-H).

Compuesto 4



Se añadieron Boc₂O (350 mg, 1,60 mmoles, 1,1 equiv) y DMAP (20 mg, 0,16 mmoles, 0,1 equiv) a una solución en CH₂Cl₂ de **3** bruto (360 mg). La reacción se agitó a 25°C durante 1,5 h y se concentró. La cromatografía instantánea sobre gel de sílice (hexanos/EtOAc 35:1) produjo 400 mg del compuesto **4** (94% para 2 etapas): RMN H¹ (400 MHz, CDCl₃) δ 7,46-7,41 (m, 2 H), 7,31-7,23 (m, 3 H), 7,18 (dd, *J* = 8,8, 8,7 Hz, 1 H), 7,10 (dd, *J* = 8,8, 4,4 Hz, 1 H), 2,41 (d, *J* = 2,3 Hz, 3 H), 1,44 (s, 9 H); MS (ESI) *m/z* 345,18 (M-H).

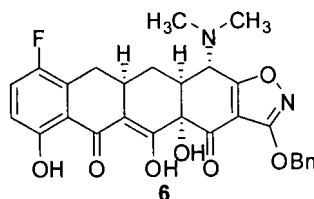
Compuesto 5



Una solución en THF (6 mL) de **4** (487 mg, 1,40 mmoles, 2,0 equiv) se añadió a una solución en THF (5 mL) de LDA (6,30 mL, 10% en peso, 4,20 mmoles, 6,0 equiv) y TMEDA (1,70 mL, 11,20 mmoles, 16,0 equiv) a -78°C. La reacción se agitó a -78°C durante 5 min. Se añadió una solución en THF de la enona (339 mg, 0,70 mmoles, 1,0 equiv) a la mezcla de reacción gota a gota. La reacción se agitó de -78°C a 25 °C durante 1 h, se sofocó con NH₄Cl saturado, y se extrajo con EtOAc. Los extractos en EtOAc combinados se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron para producir el producto bruto. La purificación mediante HPLC de fase inversa preparativa en un sistema Waters Autopurification utilizando una columna Sunfire Prep C18 OBD [5 µm, 19 × 50 mm; velocidad de flujo, 20 mL/min; Disolvente A: H₂O con HCO₂H al 0,1%; Disolvente B: CH₃CN con HCO₂H al 0,1%; volumen de inyección: 4,0 mL

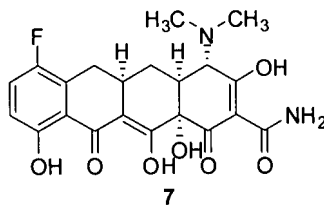
(CH₃CN); gradiente: 80→100% de B a lo largo de 15 min; recogida de la fracción dirigida a la masa]. Las fracciones con el PM deseado, que eluyeron a 6,3-8,0 min, se recogieron y se concentraron en un RotaVap a rt para eliminar la mayoría del acetonitrilo. La solución en su mayor parte acuosa resultante se extrajo con EtOAc. Los extractos en EtOAc combinados se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron para producir 185 mg de **5** puro (35%): RMN H¹ (400 MHz, CDCl₃) δ 15,67 (s, 1 H), 7,51-7,46 (m, 2 H), 7,39-7,29 (m, 3 H), 7,21 (dd, *J* = 8,9, 8,9 Hz, 1 H), 7,03 (dd, *J* = 8,9, 4,0 Hz, 1 H), 5,34 (s, 2 H), 3,93 (d, *J* = 10,4 Hz, 1 H), 3,30-3,21 (m, 1 H), 3,10-3,00 (m, 1 H), 2,57-2,41 (m, 3 H), 2,48 (s, 6 H), 2,17-2,12 (m, 1 H), 1,53 (s, 9 H), 0,82 (s, 9 H), 0,26 (s, 3 H), 0,12 (s, 3 H); MS (ESI) *m/z* 735,45 (M+H).

Compuesto **6**



Se añadieron HF acuoso (3 mL, 48%) y TFA (4 μL) a una solución en CH₃CN (7 mL) de **5** (210 mg, 0,29 mmoles) en un tubo de polipropileno a 25°C. La reacción se agitó a 25°C durante 18 h. La mezcla resultante se vertió en una solución acuosa de K₂HPO₄ (21 g, disuelto en 150 mL de agua). La mezcla se extrajo con EtOAc. Los extractos en EtOAc combinados se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron para producir 180 mg de **6** bruto: RMN H¹ (400 MHz, CDCl₃) δ 14,64 (s, 1 H), 11,47 (s, 1 H), 7,49-7,45 (m, 2 H), 7,39-7,32 (m, 3 H), 7,14 (dd, *J* = 9,2, 8,8 Hz, 1 H), 6,77 (dd, *J* = 9,2, 4,3 Hz, 1 H), 5,36 (s, 2 H), 3,68 (d, *J* = 3,7 Hz, 1 H), 3,09 (dd, *J* = 15,6, 4,6 Hz, 1 H), 3,02-2,92 (m, 1 H), 2,84-2,79 (m, 1 H), 2,49 (s, 6 H), 2,34-2,22 (m, 1 H), 2,09-2,02 (m, 1 H), 1,55-1,44 (m, 1 H); MS (ESI) *m/z* 521,30 (M+H).

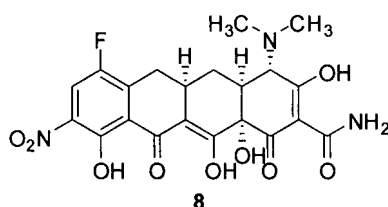
Compuesto **7**



Se añadió paladio sobre carbono (35 mg, 10% en peso) a una solución en MeOH/dioxano (4 mL/4 mL) de **6** bruto (180 mg). La reacción se purgó con hidrógeno y se agitó en H₂ (balón) a 25°C durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un pequeño tapón de Celite. El producto filtrado se concentró

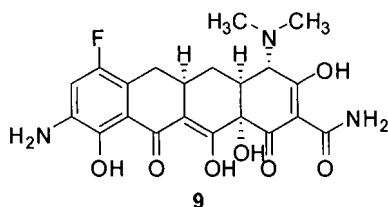
para producir el producto bruto. La purificación mediante HPLC de fase inversa preparativa en un sistema Waters Autopurification utilizando una columna Phenomenex Polymerx 10 μ RP-1 100A [10 μ m, 150 $\times$ 21,20 mm; velocidad de flujo, 20 mL/min; Disolvente A: HCl/agua 0,05 N; Disolvente B: CH₃CN; volumen de inyección: 4,0 mL (HCl/agua 0,05 N); gradiente: 0 $\rightarrow$ 100% de B a lo largo de 15 min; recogida de la fracción dirigida a la masa]. Las fracciones con el PM deseado, que eluyeron a 6,4-8,2 min, se recogieron y se liofilizaron para producir 51 mg del compuesto **7** (41% para 2 etapas): RMN H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ 7,26 (dd, J = 9,2, 9,2 Hz, 1 H), 6,80 (dd, J = 9,2, 4,3 Hz, 1 H), 4,09 (s ancho, 1 H), 3,14 (dd, J = 15,0, 4,6 Hz, 1 H), 3,04 (s, 3 H), 2,96 (s, 3 H), 3,09-2,91 (m, 2 H), 2,31-2,18 (m, 2 H), 1,68-1,56 (m, 1 H); MS (ESI) m/z 433,28 (M+H).

Compuesto 8



Una mezcla de HNO₃ (8,5 μ L, 69%) y H₂SO₄ (0,5 mL) se añadió a una solución de H₂SO₄ (1 mL) de **7** (51 mg, 0,12 mmoles) a 0°C. La reacción se agitó a 0°C durante 30 min. La mezcla resultante se añadió gota a gota a éter dietílico agitado vigorosamente (60 mL). La suspensión se filtró a través de un pequeño lecho de Celite y se lavó varias veces con más éter dietílico. El lecho de Celite se hizo eluir después con MeOH hasta que el eluyente se volvió incoloro. El eluyente de MeOH de color amarillo se recogió y se concentró a presión reducida para proporcionar **8** bruto: RMN H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ 8,03 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 4,09 (s ancho, 1 H), 3,50-2,97 (m, 3 H), 3,04 (s, 3 H), 2,96 (s, 3 H), 2,46-2,36 (m, 1 H), 2,29-2,20 (m, 1 H), 1,71-1,59 (m, 1 H); MS (ESI) m/z 478,20 (M+H).

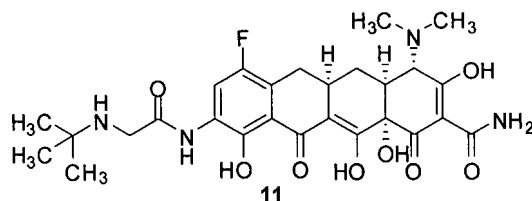
Compuesto 9



Se añadió paladio sobre carbono (12 mg, 10% en peso) a una solución de MeOH (4 mL) de **8** bruto. La reacción se purgó con hidrógeno y se agitó en H₂ (balón) a 25°C durante 2 h. El catalizador se separó mediante filtración con un pequeño lecho de Celite. El producto filtrado se concentró para producir **9** bruto.

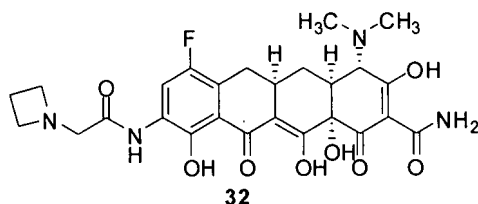
La purificación mediante HPLC de fase inversa preparativa en un sistema Waters Autopurification utilizando una columna Phenomenex Polymerx 10 μ RP-1 100A [10 μ m, 150 $\times$ 21,20 mm; velocidad de flujo, 20 mL/min; Disolvente A: HCl 0,05 N; Disolvente B: CH₃CN; volumen de inyección: 4,0 mL (HCl/agua 0,05 N);
 5 gradiente: 0 $\rightarrow$ 100% de B a lo largo de 15 min; recogida de la fracción dirigida a la masa]. Las fracciones con el PM deseado, que eluyeron a 5,0-6,6 min, se recogieron y se liofilizaron para producir 43 mg de **9** puro (81% para 2 etapas):
 RMN H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ 7,43 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 4,11 (s ancho, 1 H), 3,22-
 3,16 (m, 1 H), 3,15-3,08 (m, 1 H), 3,06-2,95 (m, 1 H), 3,04 (s, 3 H), 2,96 (s, 3 H),
 10 2,40-2,31 (m, 1 H), 2,28-2,21 (m, 1 H), 1,71-1,59 (m, 1 H); MS (ESI) m/z 448,24 (M+H).

Compuesto 11



Se añadió hidrocloreto de cloruro de 2-*t*-butilaminoacetilo (4,2 mg, 0,022 mmoles, 2,0 equiv) a una solución en DMF solución (0,1 mL) de **9** (5 mg, 0,011 mmoles) a 25°C. La reacción se agitó a 25°C durante 30 min. La mezcla de reacción se diluyó con HCl 0,05 N (2 mL) y se inyectó en un sistema Waters Autopurification equipado con una columna Phenomenex Polymerx 10 μ RP-1 100A [10 μ m, 150 $\times$ 21,20 mm; velocidad de flujo, 20 mL/min; Disolvente A: HCl 0,05 N; Disolvente B: CH₃CN; gradiente: 0 $\rightarrow$ 100% de B a lo largo de 20 min;
 20 recogida de la fracción dirigida a la masa]. Las fracciones con el PM deseado, que eluyeron a 6,4-7,0 min, se recogieron y se liofilizaron para producir 3,9 mg de **11** puro (62%): RMN H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ 8,25 (d, J = 11,0 Hz, 1 H), 4,11 (s ancho, 1 H), 4,09 (s, 2 H), 3,22-2,86 (m, 3 H), 3,05 (s, 3 H), 2,97 (s, 3 H), 2,33-
 25 2,20 (m, 2 H), 1,69-1,57 (m, 1 H), 1,42 (s, 9 H); MS (ESI) m/z 561,39 (M+H).

Compuesto 32

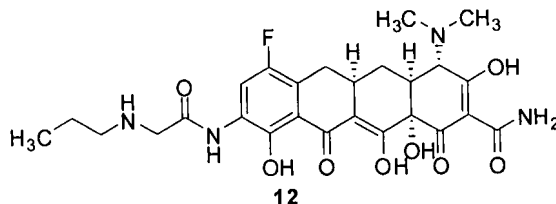


Se añadió Na₂CO₃ anhidro (16 mg, 0,15 mmoles, 5,5 equiv) a una solución en DMPU anhidra/acetonitrilo (150 μ L/50 μ L) de **9** (12 mg,

0,027 mmoles). Se añadió bromuro de bromoacetilo (2,8 μL , 0,032 mmoles, 1,2 equiv) a la mezcla. La reacción se agitó a 25°C durante 10 min. El análisis LC/MS indicó la formación completa del intermedio **10**. Se añadió azetidina (36 μL , 0,54 mmoles, 20 equiv) a la mezcla de reacción. La reacción se agitó a 25°C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró y aciduló con HCl (0,5 N en MeOH, 0,7 mL). La mezcla resultante se añadió gota a gota a éter dietílico agitado vigorosamente (10 mL). La suspensión se filtró a través de un pequeño lecho de Celite y se lavó varias veces con más éter dietílico. El lecho de Celite se hizo eluir después con MeOH hasta que el eluyente se volvió incoloro. El eluyente de MeOH de color amarillo se recogió y se concentró a presión reducida para proporcionar **32** bruto. La purificación mediante HPLC de fase inversa preparativa en un sistema Waters Autopurification utilizando una columna Phenomenex Polymerx 10 μ RP-1 100A [10 μm , 150 $\times$ 21,20 mm; velocidad de flujo, 20 mL/min; Disolvente A: HCl 0,05 N; Disolvente B: CH₃CN; volumen de inyección: 2,0 mL (HCl 0,05 N/agua); gradiente: 10 $\rightarrow$ 20% de B a lo largo de 30 min; recogida de la fracción dirigida a la masa]. Las fracciones con el PM deseado, que eluyeron a 10,8-12,5 min, se recogieron y se liofilizaron para producir 2,0 mg de **32** puro: RMN H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ 8,18 (d, J = 11,0 Hz, 1 H), 4,41-4,31 (m, 2 H), 4,32 (s, 2 H), 4,24-4,13 (m, 2), 4,08 (s ancho, 1 H), 3,18-2,86 (m, 3 H), 3,03 (s, 3 H), 2,95 (s, 3 H), 2,71-2,57 (m, 1 H), 2,54-2,42 (m, 1 H), 2,33-2,16 (m, 2 H), 1,69-1,57 (m, 1 H); MS (ESI) m/z 545,20 (M+H).

Los **Compuestos 12-31** y los **Compuestos 33-46** se preparan de un modo similar a los **Compuestos 11 o 32**, sustituyendo el haluro de acilo apropiado por cloruro de 2-*t*-Butilaminoacetilo en la síntesis del **Compuesto 11** o la amina cíclica para la azetidina en la síntesis del **Compuesto 32**.

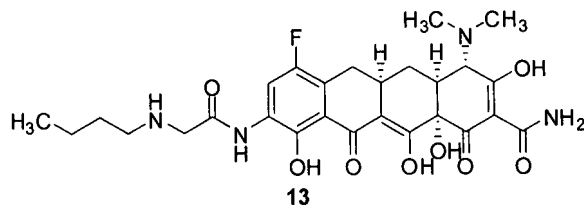
Compuesto **12**



RMN H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ 8,23 (d, J = 11,2 Hz, 1 H), 4,08 (s, 3 H), 3,17-2,97 (m, 11 H), 2,31 (dd, J = 14,8, 14,8 Hz, 1 H), 2,24 (ddd, J = 14,0, 5,2, 2,8 Hz, 1H), 1,79-1,72 (m, 2 H), 1,66 (ddd, J = 13,6, 13,6, 13,6 Hz, 1 H), 1,05 (t, J = 7,2 Hz, 3 H); MS (ESI) m/z 547,2 (M+H).

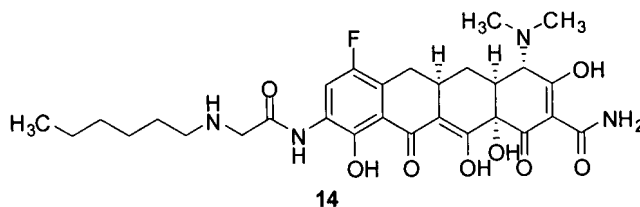
Compuesto **13**

53



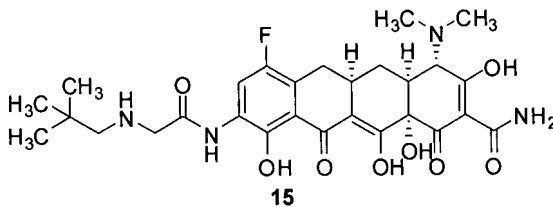
RMN H^1 (400 MHz, CD_3OD) δ 8,23 (d, $J = 11,2$ Hz, 1 H), 4,08 (s, 3 H), 3,16-2,97 (m, 11 H), 2,30 (dd, $J = 14,8, 14,8$ Hz, 1 H), 2,24 (ddd, $J = 14,4, 5,2, 2,8$ Hz, 1H), 1,75-1,69 (m, 2 H), 1,66 (ddd, $J = 13,6, 13,6, 13,6$ Hz, 1 H), 1,49-1,41 (m, 2 H), 1,01 (t, $J = 7,2$ Hz, 3 H); MS (ESI) m/z 561,2 (M+H).

Compuesto 14



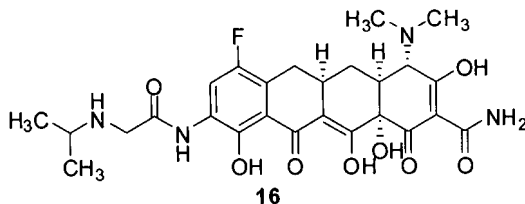
RMN H^1 (400 MHz, CD_3OD) δ 8,21 (d, $J = 11,2$ Hz, 1 H), 4,08 (s, 1 H), 4,06 (s, 2 H), 3,16-2,96 (m, 11 H), 2,28 (dd, $J = 14,8, 14,8$ Hz, 1 H), 2,22 (ddd, $J = 14,4, 5,2, 2,8$ Hz, 1H), 1,77-1,71 (m, 2 H), 1,66 (ddd, $J = 14,0, 14,0, 14,0$ Hz, 1 H), 1,43-1,35 (m, 6 H), 0,93 (t, $J = 7,2$ Hz, 3 H); MS (ESI) m/z 589,2 (M+H).

Compuesto 15



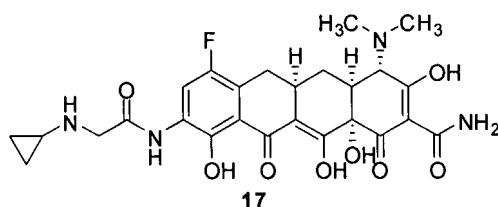
RMN H^1 (400 MHz, CD_3OD) δ 8,23 (d, $J = 10,8$ Hz, 1 H), 4,09 (s, 2 H), 4,07 (s, 1 H), 3,15-2,95 (m, 11 H), 2,29 (dd, $J = 14,4, 14,4$ Hz, 1 H), 2,25 (ddd, $J = 14,4, 5,2, 2,8$ Hz, 1H), 1,66 (ddd, $J = 13,2, 13,2, 13,2$ Hz, 1 H), 1,10 (s, 9 H); MS (ESI) m/z 575,2 (M+H).

Compuesto 16



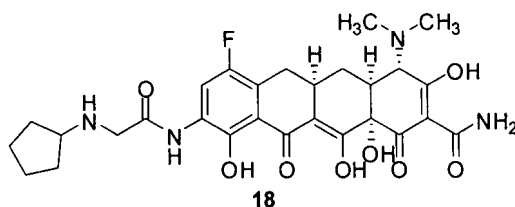
RMN H^1 (400 MHz, CD_3OD) δ 8,24 (d, $J = 11,0$ Hz, 1H), 4,08 (s, 2H), 4,01-3,89 (m, 1H), 3,50-3,42 (m, 1H), 3,20-2,84 (m, 9H), 2,30 (at, $J = 14,7$ Hz, 1H), 2,23-2,15 (m, 1H), 1,70-1,58 (m, 1H), 1,37 (d, $J = 6,7$ Hz, 6H); MS (ESI) m/z 547,25 (M+H).

Compuesto 17



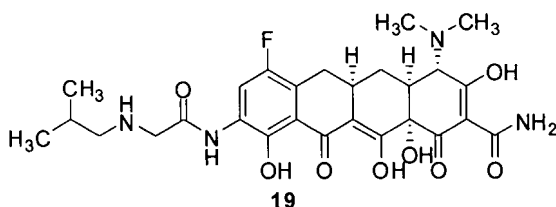
RMN H^1 (400 MHz, CD_3OD) δ 8,24 (d, $J = 11,0$ Hz, 1 H), 4,20 (s, 2 H), 4,09 (s ancho, 1 H), 3,19-3,13 (m, 1 H), 3,12-2,89 (m, 2 H), 2,89-2,38 (m, 1 H), 3,04 (s, 3 H), 2,96 (s, 3 H), 2,35-2,19 (m, 2 H), 1,71-1,59 (m, 1 H), 0,95 (s ancho, 2), 0,94 (s ancho, 2); MS (ESI) m/z 545,37 (M+H).

Compuesto 18



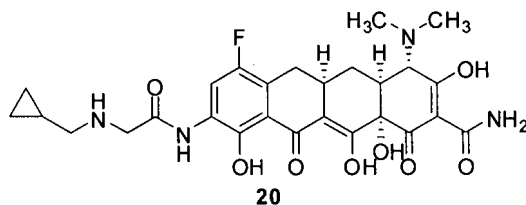
RMN H^1 (400 MHz, CD_3OD) δ 8,23 (d, $J = 10,8$ Hz, 1 H), 4,09 (s, 3 H), 3,68-3,61 (m, 1 H), 3,16-2,97 (m, 9 H), 2,29 (dd, $J = 14,4, 14,4$ Hz, 1 H), 2,25 (ddd, $J = 14,4, 5,2, 2,8$ Hz, 1H), 2,20-2,12 (m, 2 H), 1,98-1,91 (m, 2 H), 1,75-1,68 (m, 4 H), 1,66 (ddd, $J = 13,6, 13,6, 13,6$ Hz, 1 H); MS (ESI) m/z 573,1 (M+H).

Compuesto 19



RMN H^1 (400 MHz, CD_3OD) δ 8,26 (d, $J = 11,0$ Hz, 1 H), 4,09 (s ancho, 3 H), 3,19-2,93 (m, 5 H), 3,04 (s, 3 H), 2,96 (s, 3 H), 2,35-2,26 (m, 1 H), 2,25-2,18 (m, 1 H), 2,14-2,02 (m, 1 H), 1,71-1,59 (m, 1 H), 1,07 (d, $J = 6,7, 6$ Hz); MS (ESI) m/z 561,24 (M+H).

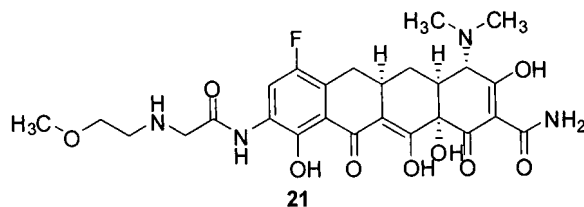
Compuesto 20



RMN H^1 (400 MHz, CD_3OD) δ 8,24 (d, $J = 11,0$ Hz, 1 H), 4,11 (s, 2 H), 4,08 (s ancho, 1 H), 3,22-2,92 (m, 5 H), 3,03 (s, 3 H), 2,95 (s, 3 H), 2,33-2,24 (m, 1 H), 2,24-2,17 (m, 1 H), 1,69-1,58 (m, 1 H), 1,17-1,07 (m, 1 H), 0,77-0,71 (m, 2

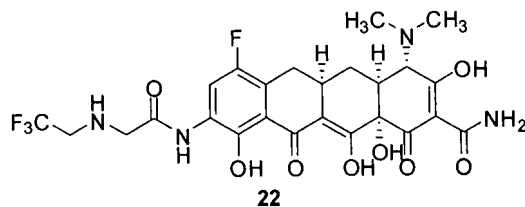
H), 0,46-0,40 (m, 2 H); MS (ESI) m/z 559,23 (M+H).

Compuesto 21



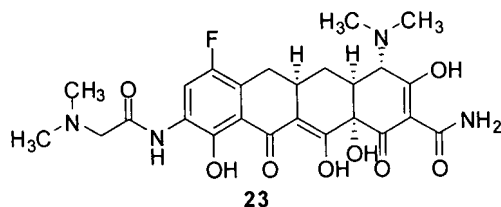
RMN H^1 (400 MHz, CD_3OD) δ 8,25 (d, $J = 11,0$ Hz, 1H), 4,12 (s, 2H), 4,09 (s, 1H), 3,72-3,67 (m, 2H), 3,43 (s, 3H), 3,19-2,92 (m, 11H), 2,35-2,18 (m, 2H) 1,71-1,58 (m, 1H); MS (ESI) m/z 563,23 (M+H).

Compuesto 22



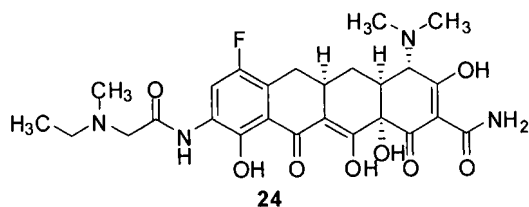
RMN H^1 (400 MHz, CD_3OD) δ 8,25 (d, $J = 11,0$ Hz, 1H), 4,22 (s, 2H), 4,14-4,05 (m, 3H), 3,18-2,84 (m, 9H), 2,34-2,17 (m, 2H), 1,70-1,57 (m, 1H); MS (ESI) m/z 587,28 (M+H).

Compuesto 23



RMN H^1 (400 MHz, CD_3OD) δ 8,24 (d, $J = 11,0$ Hz, 1H), 4,24 (s, 2H), 4,09 (s, 1H), 3,14-2,93 (m, 15H), 2,24-2,18 (m, 2H), 1,65 (dt, $J = 13,4, 11,6$ Hz, 1H); MS (ESI) m/z 533,17 (M+H).

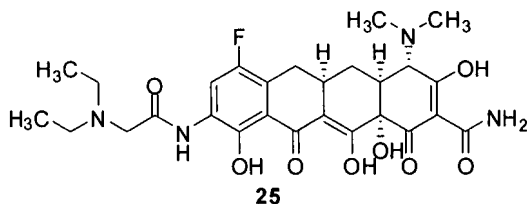
Compuesto 24



RMN H^1 (400 MHz, CD_3OD) δ 8,23 (d, $J = 10,4$ Hz, 1H), 4,29 (d, $J = 16,5$ Hz, 1H), 4,18 (d, $J = 15,9$ Hz, 1H), 4,09 (s, 1H), 3,19-2,89 (m, 14H), 2,36-2,17 (m, 2H), 1,70-1,58 (m, 1H), 1,38 (t, $J = 7,32$ Hz, 3H); MS (ESI) m/z 547,25 (M+H).

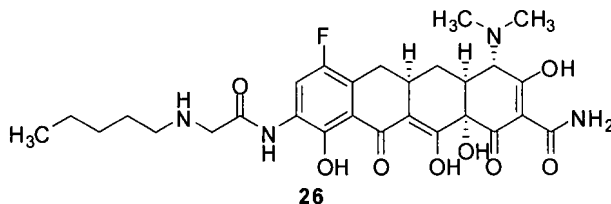
Compuesto 25

56



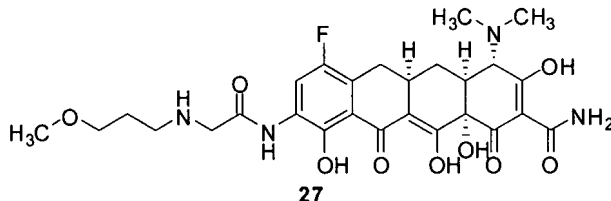
RMN H^1 (400 MHz, CD_3OD) δ 8,21 (d, $J = 10,8$ Hz, 1 H), 4,25 (s, 2 H), 4,10 (s, 1 H), 3,35 (t, $J = 7,2$ Hz, 3 H), 3,34 (t, $J = 7,2$ Hz, 3 H), 3,13-2,99 (m, 9 H), 2,31 (dd, $J = 14,8, 14,8$ Hz, 1 H), 2,27 (ddd, $J = 14,8, 5,2, 2,8$ Hz, 1H), 1,78-1,74 (m, 2 H), 1,68 (ddd, $J = 13,6, 13,6, 13,6$ Hz, 1 H), 1,38 (t, $J = 7,2$ Hz, 6 H); MS (ESI) m/z 561,2 (M+H).

Compuesto 26



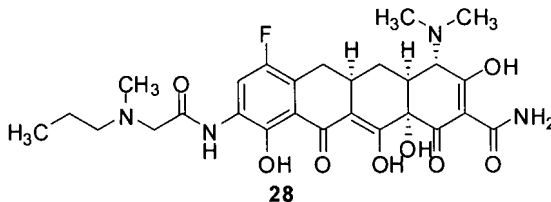
RMN H^1 (400 MHz, CD_3OD) δ 8,23 (d, $J = 11,2$ Hz, 1 H), 4,10 (s, 3 H), 3,16-2,96 (m, 11 H), 2,31 (dd, $J = 14,4, 14,4$ Hz, 1 H), 2,24 (ddd, $J = 14,4, 5,2, 2,8$ Hz, 1H), 1,78-1,71 (m, 2 H), 1,66 (ddd, $J = 14,0, 14,0, 14,0$ Hz, 1 H), 1,45-1,38 (m, 4 H), 0,98 (t, $J = 7,2$ Hz, 3 H); MS (ESI) m/z 575,2 (M+H).

Compuesto 27



RMN H^1 (400 MHz, CD_3OD) δ 8,24 (d, $J = 10,8$ Hz, 1 H), 4,09 (s, 3 H), 3,59 (t, $J = 5,6$ Hz, 2 H), 3,40 (s, 3 H), 3,23 (t, $J = 5,6$ Hz, 2 H), 3,15-2,94 (m, 9 H), 2,32 (dd, $J = 15,2, 15,2$ Hz, 1 H), 2,24 (ddd, $J = 14,0, 5,2, 2,8$ Hz, 1H), 2,08-2,02 (m, 2 H), 1,66 (ddd, $J = 15,2, 15,2, 15,2$ Hz, 1 H); MS (ESI) m/z 577,2 (M+H).

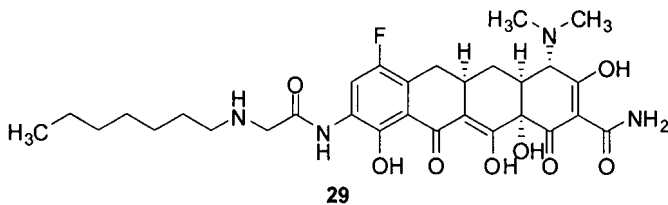
Compuesto 28



RMN H^1 (400 MHz, CD_3OD) δ 8,24 (d, $J = 10,8$ Hz, 1 H), 4,32 (d, $J = 8,0$ Hz, 1 H), 4,21 (d, $J = 8,0$ Hz, 1 H), 4,10 (s, 1 H), 3,18-2,99 (m, 9 H), 3,01 (s, 3 H),

2,33 (dd, $J = 14,8, 14,8$ Hz, 1 H), 2,29 (ddd, $J = 15,2, 5,2, 2,8$ Hz, 1H), 1,78-1,74 (m, 2 H), 1,88-1,81 (m, 2 H), 1,68 (ddd, $J = 15,6, 15,6, 15,6$ Hz, 1 H), 1,08 (t, $J = 7,2$ Hz, 3 H); MS (ESI) m/z 561,2 (M+H).

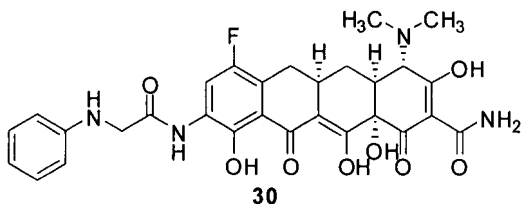
Compuesto 29



5

RMN H^1 (400 MHz, CD_3OD) δ 8,25 (d, $J = 10,8$ Hz, 1 H), 4,10 (s, 3 H), 3,18-2,98 (m, 11 H), 2,31 (dd, $J = 14,8, 14,8$ Hz, 1 H), 2,26 (ddd, $J = 14,4, 5,2, 2,8$ Hz, 1H), 1,78-1,74 (m, 2 H), 1,66 (ddd, $J = 13,6, 13,6, 13,6$ Hz, 1 H), 1,42-1,30 (m, 8 H), 0,94 (t, $J = 6,8$ Hz, 3 H); MS (ESI) m/z 603,2 (M+H).

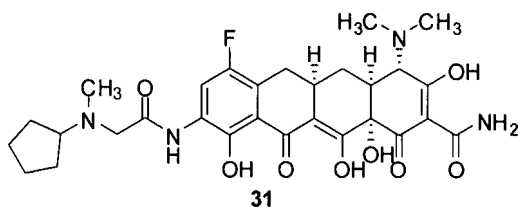
10 Compuesto 30



15

RMN H^1 (400 MHz, CD_3OD) δ 8,32 (d, $J = 10,4$ Hz, 1 H), 7,38-7,34 (m, 2 H), 7,10-7,06 (m, 3 H), 4,17 (s, 2 H), 4,10 (s, 1 H), 3,18-2,99 (m, 11 H), 2,29 (dd, $J = 15,6, 15,6$ Hz, 1 H), 2,25 (ddd, $J = 14,8, 5,2, 2,8$ Hz, 1H), 1,66 (ddd, $J = 14,8, 14,8, 14,8$ Hz, 1 H); MS (ESI) m/z 581,1 (M+H).

Compuesto 31

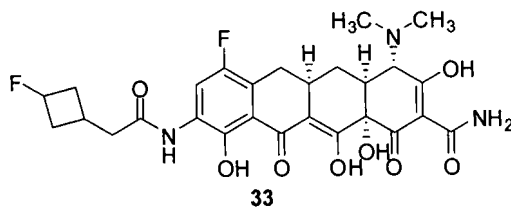


20

RMN H^1 (400 MHz, CD_3OD) δ 8,25 (d, $J = 10,8$ Hz, 1 H), 4,36 (d, $J = 8,0$ Hz, 1 H), 4,21 (d, $J = 8,0$ Hz, 1 H), 4,10 (s, 1 H), 3,68-3,61 (m, 1 H), 3,18-2,98 (m, 9 H), 3,00 (s, 3 H), 2,29 (dd, $J = 14,4, 14,4$ Hz, 1 H), 2,20-2,10 (m, 3 H), 1,96-1,89 (m, 2 H), 1,78-1,68 (m, 4 H), 1,66 (ddd, $J = 14,4, 14,4, 14,4$ Hz, 1 H); MS (ESI) m/z 587,2 (M+H).

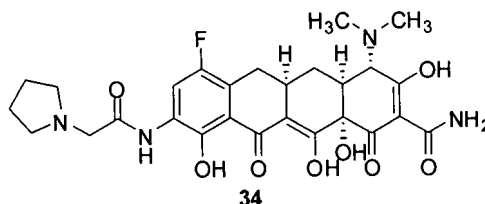
Compuesto 33

58



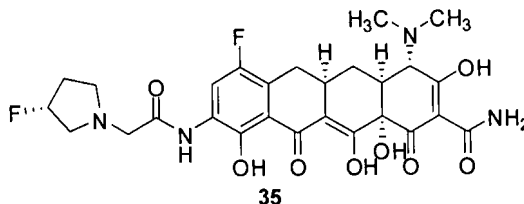
RMN H^1 (400 MHz, CD_3OD) δ 8,20 (d, $J = 11,0$ Hz, 1 H), 5,54-5,33 (m, 2 H), 4,71-4,37 (m, 4 H), 4,40 (s, 2 H), 4,06 (s ancho, 1 H), 3,17-2,92 (m, 3 H), 2,99 (s, 6 H),
 5 2,33-2,24 (m, 1 H), 2,23-2,16 (m, 1 H), 1,70-1,58 (m, 1 H); MS (ESI) m/z 563,20 (M+H).

Compuesto 34



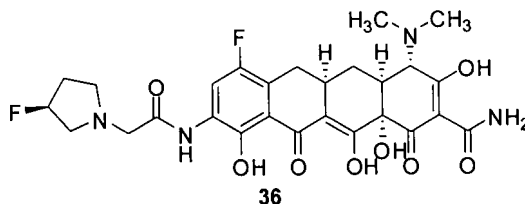
RMN H^1 (400 MHz, CD_3OD) δ 8,22 (d, $J = 11,0$ Hz, 1H), 4,33 (s, 2H), 4,10
 10 (s, 1H), 3,83-3,72 (m, 2H), 3,25-2,89 (m, 12H), 2,32-2,00 (m, 6H), 1,69-1,56 (m, 1H); MS (ESI) m/z 559,39 (M+H).

Compuesto 35



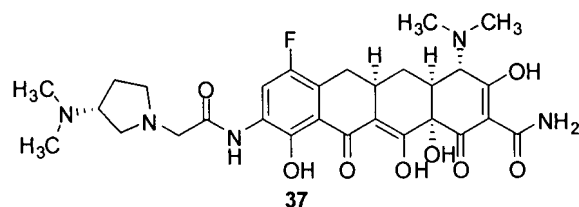
RMN H^1 (400 MHz, CD_3OD) δ 8,25 (d, $J = 11,0$ Hz, 1H), 5,54-5,31 (m, 1H),
 15 4,39-4,20 (m, 2H), 4,09-4,01 (m, 1H), 3,40-3,30 (m, 2H), 3,09-2,89 (m, 12H), 2,50-2,34 (m, 2H), 2,34-2,25 (m, 1H), 2,24-2,16 (m, 1H), 1,71-1,58 (m, 1H); MS (ESI) m/z 577,32 (M+H).

Compuesto 36



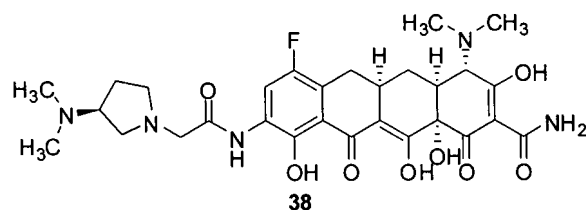
20 RMN H^1 (400 MHz, CD_3OD) δ 8,23 (d, $J = 10,4$ Hz, 1H), 5,57-5,37 (m, 1H), 4,47-4,33 (m, 2H), 4,15-3,87 (m, 2H), 3,72-3,40 (m, 1H), 3,17-2,83 (m, 12H), 2,55-2,34 (m, 2H), 2,33-2,18 (m, 2H), 1,69-1,57 (m, 1H); MS (ESI) m/z 577,37 (M+H).

Compuesto 37



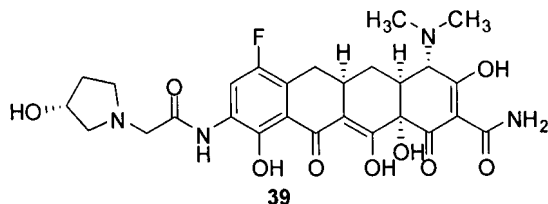
RMN H^1 (400 MHz, CD_3OD) δ 8,28 (d, $J = 10,7$ Hz, 1H), 4,08 (s, 1H), 4,00-3,91 (m, 2H), 3,09-2,57 (m, 18H), 3,26-3,18 (m, 3H), 2,49-2,34 (m, 2H), 2,35-2,06 (m, 2H), 1,72-1,59 (m, 1H); MS (ESI) m/z 602,37 ($M+H$).

Compuesto 38



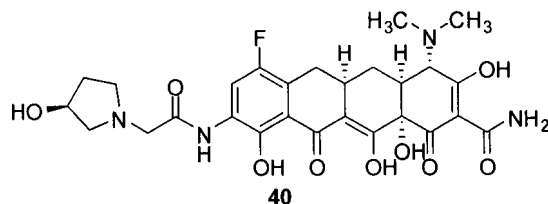
RMN H^1 (400 MHz, CD_3OD) δ 8,24 (d, $J = 11,0$ Hz, 1H), 4,46-4,32 (m, 2H), 4,26-4,16 (m, 1H), 4,08 (s, 2H), 4,00-3,72 (m, 2H), 3,18-2,91 (m, 16H), 2,68-2,56 (m, 1H), 2,51-2,39 (m, 1H), 2,34-2,24 (m, 1H), 2,23-2,17 (m, 1H), 1,70-1,57 (m, 1H); MS (ESI) m/z 602,37 ($M+H$).

Compuesto 39



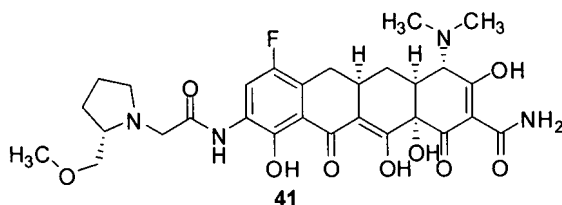
RMN H^1 (400 MHz, CD_3OD) δ 8,23 (d, $J = 11,0$ Hz, 1H), 4,62-4,54 (m, 1H), 4,48-4,24 (m, 2H), 4,08 (s, 1H), 3,99-3,69 (m, 3H), 3,50-3,40 (m, 1H), 3,17-2,90 (m, 9H), 2,44-2,11 (m, 4H), 2,10-2,00 (m, 1H), 1,69-1,56 (m, 1H); MS (ESI) m/z 575,27 ($M+H$).

Compuesto 40



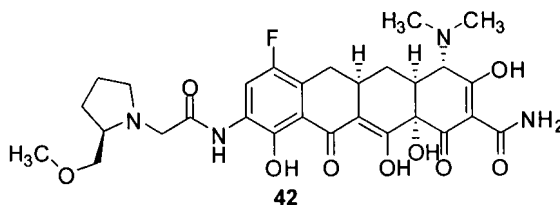
RMN H^1 (400 MHz, CD_3OD) δ 8,23 (d, $J = 11,0$ Hz, 1H), 4,62-4,54 (m, 1H), 4,50-4,38 (m, 1H), 4,37-4,27 (m, 1H), 4,10 (s, 1H), 3,99-3,70 (m, 3H), 3,50-3,40 (m, 1H), 3,24-2,84 (m, 9H), 2,40-2,11 (m, 4H), 2,10-2,01 (m, 1H), 1,70-1,57 (m, 1H); MS (ESI) m/z 575,33 ($M+H$).

Compuesto 41



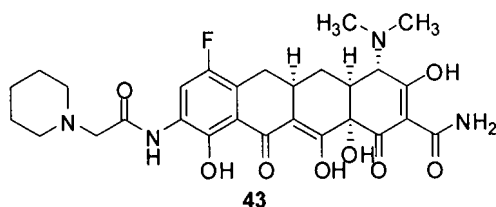
RMN H^1 (400 MHz, CD_3OD) δ 8,25 (d, $J = 11,0$ Hz, 1H), 4,54 (d, $J = 16,5$ Hz, 1H), 4,26 (d, $J = 15,9$ Hz, 1H), 4,09 (s, 1H), 3,95-3,81 (m, 2H), 3,81-3,75 (m, 1H), 3,69-3,62 (m, 1H), 3,35 (s, 3H), 3,23-2,92 (m, 9H), 2,35-2,04 (m, 6H), 1,91-1,80 (m, 1H), 1,71-1,59 (m, 1H); MS (ESI) m/z 603,35 (M+H).

Compuesto 42



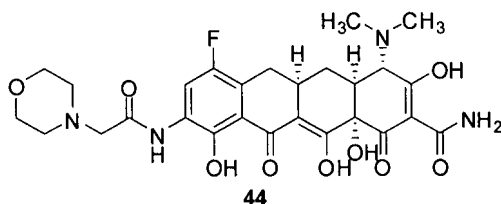
RMN H^1 (400 MHz, CD_3OD) δ 8,24 (d, $J = 11,0$ Hz, 1H), 4,55 (d, $J = 16,5$ Hz, 1H), 4,27 (d, $J = 16,5$ Hz, 1H), 4,10 (s, 1H), 3,95-3,82 (m, 2H), 3,81-3,75 (m, 1H), 3,70-3,63 (m, 1H), 3,38 (s, 3H), 3,20-2,92 (m, 9H), 2,35-2,02 (m, 6H), 1,92-1,80 (m, 1H), 1,70-1,58 (m, 1H); MS (ESI) m/z 603,41 (M+H).

Compuesto 43



RMN H^1 (400 MHz, CD_3OD) δ 8,22 (d, $J = 11,0$ Hz, 1H), 4,19 (s, 2H), 4,09 (s, 1H), 3,65-3,58 (m, 2H), 3,19-2,92 (m, 10H), 2,34-2,18 (m, 2H), 2,02-1,79 (m, 6H), 1,69-1,50 (m, 2H); MS (ESI) m/z 573,35 (M+H).

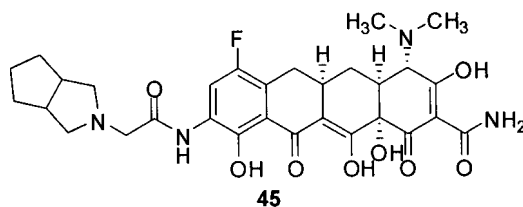
Compuesto 44



RMN H^1 (400 MHz, CD_3OD) δ 8,24 (d, $J = 11,0$ Hz, 1H), 4,28 (s, 2H), 4,03-4,00 (m, 2H), 3,94-3,81 (m, 2H), 3,68-3,55 (m, 2H), 3,20-2,88 (m, 12H), 2,36-2,18 (m, 2H), 1,71-1,57 (m, 1H); MS (ESI) m/z 575,37 (M+H).

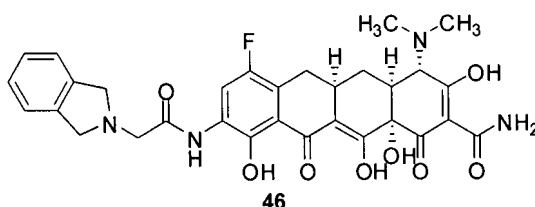
Compuesto 45

61



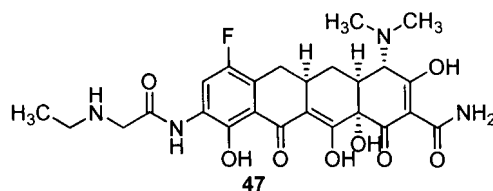
RMN H^1 (400 MHz, CD_3OD , 2:1 mezcla de diastereómeros) δ 8,25 (d + d, $J = 11,0$ Hz, 1H), 4,29, 4,24 (s + s, 2H), 4,08 (s + s, 1H), 4,01-3,92 (m + m, 3H), 3,20-2,62 (m + m, 13H), 2,35-2,16 (m + m, 3H), 1,83-1,46 (m + m, 5H); MS (ESI) m/z 599,36 (M+H).

Compuesto 46



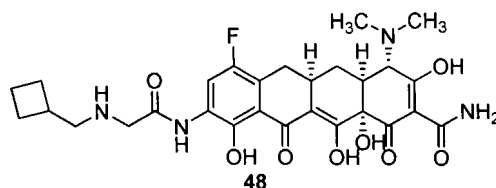
RMN H^1 (400 MHz, CD_3OD) δ 8,29 (d, $J = 11,0$ Hz, 1H), 7,41 (s, 5H), 4,50-4,37 (m, 2H), 4,05 (s, 1H), 3,95-3,81 (m, 2H), 3,40-3,37 (m, 1H), 3,24-3,15 (m, 3H), 3,10-2,70 (m, 9H), 2,36-2,25 (m, 1H), 2,25-2,16 (m, 1H), 1,72-1,59 (m, 1H); MS (ESI) m/z 607,34 (M+H).

Compuesto 47



RMN H^1 (400 MHz, CD_3OD) δ 8,15 (d, $J = 10,8$ Hz, 1 H), 4,00 (s, 1 H), 3,99 (s, 2 H), 3,10-2,87 (m, 11 H), 2,32-2,12 (m, 2 H), 1,59-1,51 (m, 1 H), 1,26 (t, $J = 7,2$ Hz, 3 H); MS (ESI) m/z 533,1 (M+H).

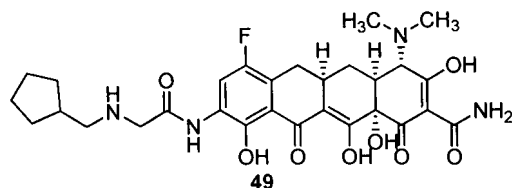
Compuesto 48



RMN H^1 (400 MHz, CD_3OD) δ 8,15 (d, $J = 11,2$ Hz, 1 H), 4,00 (s, 1 H), 3,96 (s, 2 H), 3,08-2,87 (m, 11 H), 2,70-2,61 (m, 1 H), 2,23-2,09 (m, 4 H), 1,97-1,75 (m, 4 H), 1,59-1,51 (m, 1 H); MS (ESI) m/z 572,2 (M+H).

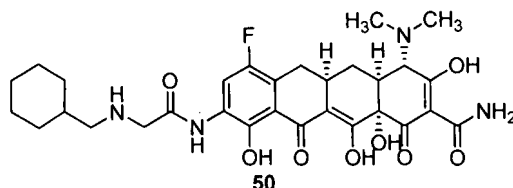
Compuesto 49

62



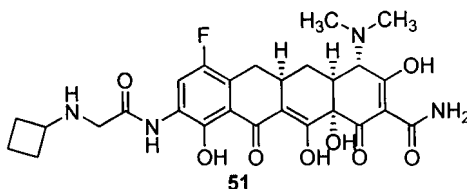
RMN H^1 (400 MHz, CD_3OD) δ 8,26 (d, $J = 10,8$ Hz, 1 H), 4,10 (s, 3 H), 3,21-2,97 (m, 11 H), 2,35-2,20 (m, 2 H), 2,15-2,05 (m, 1 H), 1,98-1,82 (m, 2 H), 1,77-1,61 (m, 5 H), 1,35-1,26 (m, 2 H); MS (ESI) m/z 587,1 ($M+H$).

5 **Compuesto 50**



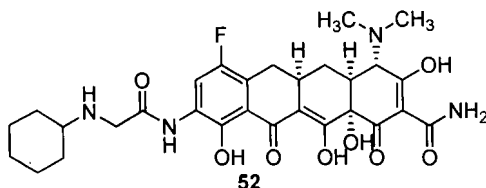
RMN H^1 (400 MHz, CD_3OD) δ 8,26 (d, $J = 10,8$ Hz, 1 H), 4,16 (s, 1 H), 4,14 (s, 2 H), 3,20-2,95 (m, 11 H), 2,32-2,20 (m, 2 H), 1,88-1,59 (m, 6 H), 1,39-1,21 (m, 4 H), 1,12-1,02 (m, 2 H); MS (ESI) m/z 601,1 ($M+H$).

10 **Compuesto 51**



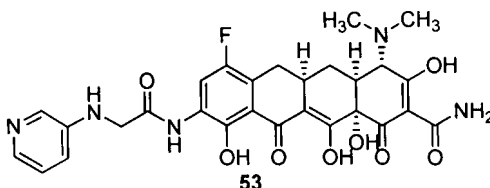
RMN H^1 (400 MHz, CD_3OD) δ 8,14 (d, $J = 10,8$ Hz, 1 H), 4,00 (s, 1 H), 3,88 (s, 2 H), 3,77-3,73 (m, 1 H), 3,09-2,87 (m, 9 H), 2,29-2,10 (m, 6 H), 1,88-1,81 (m, 2 H), 1,59-1,50 (m, 1 H); MS (ESI) m/z 559,1 ($M+H$).

15 **Compuesto 52**



RMN H^1 (400 MHz, CD_3OD) δ 8,24 (d, $J = 10,8$ Hz, 1 H), 4,10 (s, 3 H), 3,17-2,97 (m, 9 H), 2,32-2,09 (m, 4 H), 1,92-1,85 (m, 2 H), 1,75-1,63 (m, 2 H), 1,43-1,26 (m, 6 H); MS (ESI) m/z 587,2 ($M+H$).

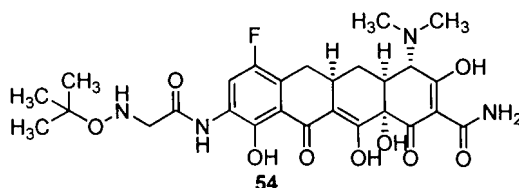
20 **Compuesto 53**



RMN H^1 (400 MHz, CD_3OD) δ 8,20 (d, $J = 11,2$ Hz, 1 H), 8,16 (d, $J = 2,4$ Hz, 1 H),

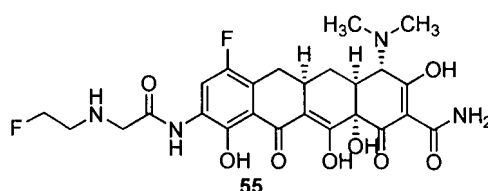
8,06 (d, $J = 5,2$ Hz, 1 H), 7,85-7,78 (m, 2 H), 4,27 (s, 2 H), 4,11 (s, 1 H), 3,18-2,98 (m, 9 H), 2,32-2,21 (m, 2 H), 1,70-1,60 (m, 1 H); MS (ESI) m/z 582,2 (M+H)

Compuesto 54



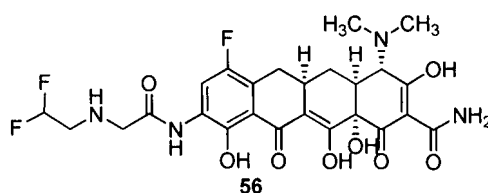
- 5 RMN H^1 (400 MHz, CD_3OD) δ 8,24 (d, $J = 11,0$ Hz, 1 H), 4,31 (s, 2 H), 4,11 (s, 1 H), 3,22-2,88 (m, 9 H), 2,36-2,16 (m, 2 H), 1,70-1,56 (m, 1 H), 1,44 (s, 9 H); MS (ESI) m/z 577,41 (M+H).

Compuesto 55



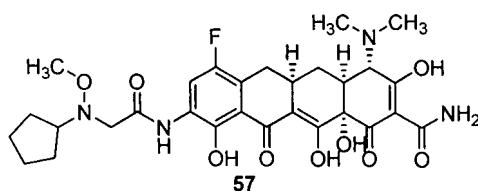
- 10 RMN H^1 (400 MHz, CD_3OD) δ 8,15 (d, $J = 10,8$ Hz, 1 H), 4,65 (t, $J = 4,8$ Hz, 2 H), 4,08 (s, 2 H), 4,00 (s, 1 H), 3,45 (t, $J = 4,4$ Hz, 1 H), 3,38 (t, $J = 5,6$ Hz, 1 H), 3,20-2,87 (m, 9 H), 2,25-2,09 (m, 2 H), 1,59-1,50 (m, 1 H); MS (ESI) m/z 551,0 (M+H).

Compuesto 56



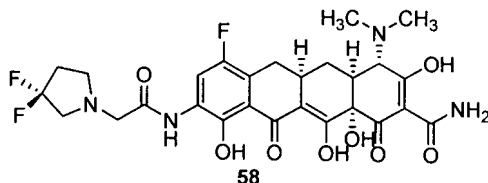
- 15 RMN H^1 (400 MHz, CD_3OD) δ 8,25 (d, $J = 11,2$ Hz, 1 H), 6,39 (tt, $J = 53,6, 3,2$ Hz, 1 H), 4,24 (s, 2 H), 4,13 (s, 1 H), 3,71 (td, $J = 15,2, 2,8$ Hz, 2 H), 3,19-2,91 (m, 9 H), 2,33-2,24 (m, 2 H), 1,70-1,60 (m, 1 H); MS (ESI) m/z 569,0 (M+H).

Compuesto 57



- 20 RMN H^1 (400 MHz, CD_3OD) δ 8,21 (d, $J = 10,8$ Hz, 1 H), 4,01 (s, 1 H), 3,85 (s, 2 H), 3,73 (s, 3 H), 3,59-3,51 (m, 1 H), 3,12-2,87 (m, 9 H), 2,23-2,12 (m, 2 H), 1,88-1,50 (m, 9 H); MS (ESI) m/z 559,1 (M+H).

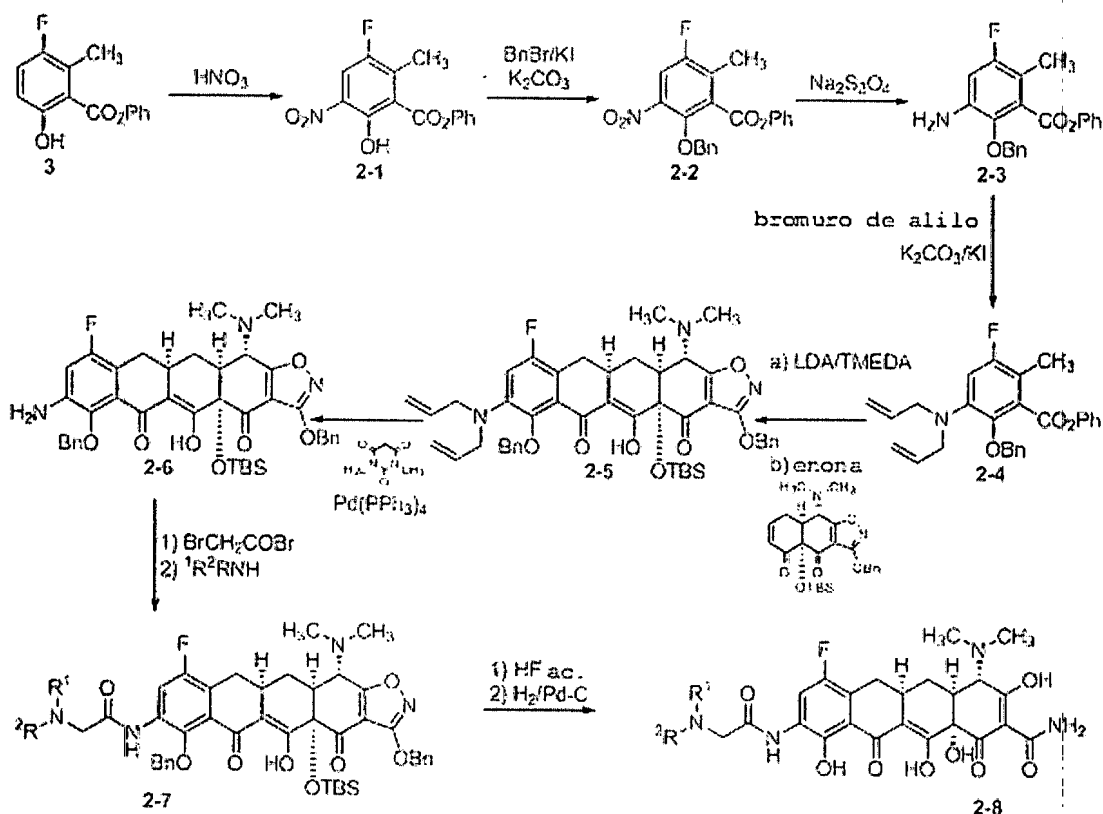
Compuesto 58



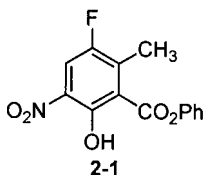
RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,24 (d, $J = 10,8$ Hz, 1 H), 4,48 (s, 2 H), 4,12 (s, 1 H), 4,10-4,07 (m, 2 H), 3,93-3,86 (m, 2 H), 3,19-2,90 (m, 9 H), 2,79-2,67 (m, 2 H), 2,37-2,21 (m, 2 H), 1,59-1,51 (m, 1 H); MS (ESI) m/z 595,0 ($\text{M}+\text{H}$).

- 5 **Ejemplo 2. Síntesis de los Compuestos de la Fórmula Estructural (I), donde R^1 y R^2 tomados junto con el nitrógeno al que están unidos forman un heteroarilo monocíclico o bicíclico.**

Esquema 2



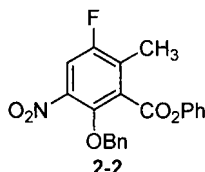
- 10 Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con el Esquema 2.
Compuesto 2-1



- 15 A un matraz de fondo redondo de 250 mL se le añadió el compuesto 3 (14,47 g, 56,30 mmoles, 1,0 equiv, bruto), bromuro de tetrabutilamonio (0,90 g, 2,80 mmoles, 0,05 equiv), 1,2-dicloroetano (60 mL), y agua (60 mL). La bicapa transparente se enfrió en un baño de agua a 20°C. Se añadió ácido nítrico (7,2 mL, 70% en peso, 112,60 mmoles, 2,0 equiv). Después de la adición, la

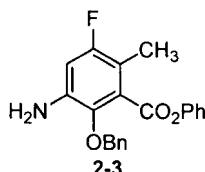
temperatura de reacción subió lentamente a 26°C. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche (19 hrs). La TLC (heptano/EtOAc = 9,5/0,5) mostró que se había completado la reacción. La capa orgánica se separó, se lavó con agua (60mL x 2) y salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó para producir el compuesto **2-1** en forma de un aceite de color pardo, que se solidificó al reposar (17,71 g, cuantitativo). El producto bruto se utilizó directamente para la siguiente etapa.

Compuesto **2-2**



A un matraz de fondo redondo de 250 mL se le añadió el compuesto **2-1** (17,7 g, 56,30 mmoles, 1,0 equiv), acetona (177 mL), carbonato de potasio anhidro (15,6 g, 113,00 mmoles, 2,0 equiv), y yoduro de potasio (0,47 g, 2,80 mmoles, 0,05 equiv). A la suspensión agitada a temperatura ambiente se le añadió bromuro de bencilo (7,03 mL, 59,10 mmoles, 1,05 equiv). La suspensión se calentó después a 56°C durante 4 hrs. TLC (heptano/EtOAc = 9/1) mostró que se había completado la reacción. El sólido se eliminó mediante filtración y se lavó con acetona (30 mL). El producto filtrado se concentró para producir una pasta. La pasta se repartió entre éter t-butilmetílico (MTBE, 120 mL) y agua (80 mL). La capa orgánica se lavó con agua (80 mL) y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró para producir el compuesto **2-2** en forma de un aceite de color pardo (21,09 g, 98%). El producto bruto se utilizó directamente para la siguiente etapa.

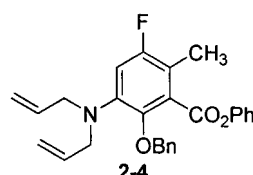
Compuesto **2-3**



A un matraz de fondo redondo de 1 L se le añadió el compuesto **2-2** (21,08 g, 55,40 mmoles, 1,0 equiv) y THF (230 mL). La solución se enfrió en un baño de agua fría a 10°C. A otro matraz de fondo redondo de 500 mL que contenía agua (230 mL), se le añadió hidrosulfito sódico (Na₂S₂O₄, 56,7 g, 276,80 mmoles, 5,0 equiv) lentamente agitando. La solución acuosa de hidrosulfito de sodio se le añadió a la solución en THF del compuesto **2-2**. La temperatura subió rápidamente de 10°C a 20,4°C después de la adición. La

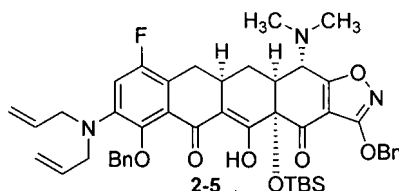
suspensión de color amarillo se agitó mientras el baño de agua fría se templaba lentamente a la temperatura ambiente durante la noche para producir una solución turbia de color naranja. La temperatura de reacción durante este período estuvo entre 15°C y 19°C. La TLC (heptano/EtOAc = 9/1) mostró que se había completado la reacción. La solución turbia de color naranja se diluyó con EtOAc (460 mL). La capa orgánica se lavó con agua (150 mL x 2) y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró a presión reducida para producir el producto bruto en forma de un aceite de color pardo. El producto bruto se purificó mediante cromatografía instantánea de gel de sílice eluyendo con heptano/EtOAc 9/1 para producir el producto deseado **2-3** (15,83 g, 80%, 3 etapas).

Compuesto **2-4**



A una solución en NMP (50 mL) de anilina **2-3** (10,02 g, 28,5 mmoles, 1 equiv) se le añadió bromuro de alilo (7,65 mL, 85,5 mmoles, 3 equiv) y carbonato de potasio (11,79 g, 85,5 mmoles, 3 equiv). Se añadió yoduro de potasio (994,8 mg, 6 mmoles, 0,2 equiv) y la mezcla de reacción se colocó en nitrógeno y se calentó a 100°C. Al cabo de 16 h, la reacción se enfrió, se diluyó con agua (60 mL), y se extrajo con EtOAc (75 mL, después 2 x 50 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (2 x 35 mL), se secaron (Na₂SO₄), se filtraron, y se concentraron para producir el producto bruto. Purificación a través de cromatografía en columna instantánea sobre gel de sílice (RediSep, 125 g, gradiente EtOAc al 1-6% en hexanos) produjo 10,97 g de **2-4** puro (89%): RMN H¹ (400 MHz, CDCl₃) δ 7,42-7,30 (m, 7 H), 7,42-7,20 (m, 1 H), 7,00 (d, *J* = 8,5 Hz, 2 H), 6,72 (d, *J* = 11,0 Hz, 1 H), 5,77-5,70 (m, 2 H), 5,20-5,12 (m, 6 H), 3,81 (d, *J* = 6,1 Hz, 4 H), 2,26 (s, 3 H); MS (ESI) *m/z* 432,34 (M+H).

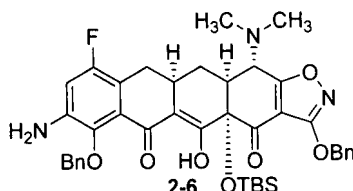
Compuesto **2-5**



Una solución en THF (6,5 mL) de **2-4** (875 mg, 2,03 mmoles, 1,25 equiv) se añadió a una solución de una solución recién preparada de LDA en THF

(0,051 M, 2,03 mmoles, 40 mL, 1,25 equiv) y TMEDA (304 μ L, 2,03 mmoles, 1,25 equiv) a -78°C . La reacción se agitó a -78°C durante 15 min. Una solución en THF (6,5 mL) de la enona (784 mg, 1,62 mmoles, 1,0 equiv) se añadió a la mezcla de reacción gota a gota, seguido de adición de una solución LHMDs (1,0 M en THF, 2,03 mL, 2,03 mmoles, 1,25 equiv). La reacción se agitó de -78°C a -10°C durante 1 h, se sofocó con NH_4Cl saturado (6 mL), y se templó a 25°C . La solución se vertió en NH_4Cl saturado (20 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 75 mL). Los extractos en EtOAc combinados se secaron (Na_2SO_4), se filtraron, y se concentraron para producir el producto bruto. La purificación mediante HPLC de fase inversa preparativa en un sistema Waters Autopurification utilizando una columna Sunfire Prep C18 OBD [5 μm , 19 x 50 mm; velocidad de flujo, 20 mL/min; Disolvente A: H_2O con HCO_2H al 0,1%; Disolvente B: CH_3CN con HCO_2H al 0,1%; volumen de inyección: 4x 3,6-4,2 mL (CH_3CN); gradiente: 88 $\rightarrow$ 100% de B a lo largo de 12 min; recogida de la fracción dirigida a la masa]. Las fracciones con el PM deseado, que eluyeron a 6,6-10,6 min, se recogieron y liofilizaron para producir 552 mg de **2-5** puro (41%): RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 16,22 (s, 1 H), 7,49-7,47 (m, 4 H), 7,37-7,31 (m, 6 H), 6,80 (d, $J = 11,0$ Hz, 1 H), 5,76-5,64 (m, 2 H), 5,35 (s, 2 H), 5,17-5,11 (m, 4 H), 4,98 (d, $J = 9,2$, 1 H), 4,87 (d, $J = 9,8$ Hz, 1 H), 3,96 (m, $J = 10,4$ Hz, 1 H), 3,83-3,71 (m, 4 H), 3,14 (dd, $J = 14,7$, 4,3 Hz, 1 H), 3,0-2,87 (m, 1 H), 2,55-2,35 (m, 9 H), 2,11 (d, $J = 14,7$ Hz, 1 H), 0,82 (s, 9 H), 0,26 (s, 3 H), 0,13 (s, 3 H); MS (ESI) m/z 820,55 ($\text{M}+\text{H}$).

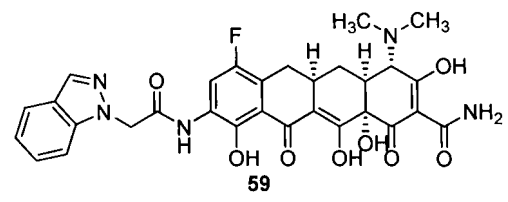
Compuesto 2-6



Una solución de **2-5** (550 mg, 0,671 mmoles, 1,0 equiv) en CH_2Cl_2 desgasificado (2,5 mL, enjuagando con 1 y 1,5 mL) se añadió en nitrógeno a través de una jeringa a un matraz secado a la llama que contenía ácido *N,N*-dimetilbarbitúrico (324 mg, 2,07 mmoles, 3,0 equiv), y Tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (56,9 mg, 0,0492 mmoles, 0,07 equiv). La solución resultante se calentó a 35°C durante 4 h, después se concentró para eliminar el disolvente. La mezcla bruta resultante se purificó a través de HPLC de fase inversa preparativa en un sistema Waters Autopurification utilizando una columna Sunfire Prep C18 OBD [5 μm , 19 x 50 mm; velocidad de flujo, 20 mL/min; Disolvente A: H_2O con HCO_2H al 0,1%; Disolvente B: CH_3CN con

HCO₂H al 0,1%; volumen de inyección: 3x 3,1 mL (CH₃CN); gradiente: 80→100% de B a lo largo de 17 min; recogida de la fracción dirigida a la masa]. Las fracciones con el PM deseado, que eluyeron a 6,1-10,1 min, se recogieron y se liofilizaron para producir 352 mg de **2-6** puro (71%): RMN H¹ (400 MHz, CDCl₃) δ 16,10 (s, 1 H), 7,51-7,43 (m, 4 H), 7,9-7,29 (m, 6 H), 6,61 (d, J = 9,8 Hz, 1 H), 5,35 (s, 2 H), 4,87 (dd, J = 22,6, 10,4 Hz, 2 H), 3,96 (d, J = 10,4 Hz, 1 H), 3,91 (s, 2 H), 3,12 (dd, J = 15,3, 10,1 Hz, 1 H), 3,04-2,92 (m, 1 H), 2,55-2,31 (m, 9 H), 2,11 (d, J = 14,7 Hz, 1 H), 0,82 (s, 9 H), 0,27 (s, 3 H), 0,12 (s, 3 H); MS (ESI) m/z 740,44 (M+H).

10 **Compuesto 59**



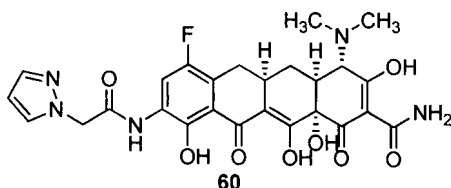
A una solución de la anilina **2-6** (30 mg, 0,041 mmoles, 1 equiv) en THF (600 µL) se le añadió bromuro de bromoacetilo (3,7 µL, 0,043 mmoles, 1,05 equiv). Al cabo de 15 minutos, se añadió indazol (53 mg, 0,45 mmoles, 10 equiv). Al cabo de 15 h la reacción se calentó a 80°C. Después de 26 h adicionales, se añadieron otros 20 mg de indazol (0,17 mmoles, 4 equiv) y la reacción se calentó a 80°C. Al cabo de 20 h, el disolvente se eliminó a vacío y la mezcla bruta resultante se secó a vacío.

El intermedio bruto anterior se transfirió a un vial de plástico en dioxano (1,2 mL) y se añadió una solución acuosa de fluoruro de hidrógeno (50%, 300 µL). Al cabo de cinco horas, la solución de reacción se diluyó con una solución acuosa de K₂HPO₄ (3,6 g en 30 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron, y se concentraron para producir el producto bruto.

Se añadió paladio sobre carbono (10%, 10 mg) a una solución del intermedio bruto anterior en dioxano:metanol (1:1, 1 mL). El matraz se equipó con un septo y se evacuó y se volvió a cargar tres veces con gas hidrógeno. El gas hidrógeno se hizo burbujear a través de la solución de reacción durante dos minutos, después la reacción se agitó en una atmósfera (balón) de gas hidrógeno durante 1,5 h. La mezcla de reacción se filtró a través de celite para eliminar el catalizador de paladio y se concentró a presión reducida. La purificación mediante HPLC de fase inversa preparativa del aceite resultante se realizó en un sistema Waters Autopurification utilizando una columna Polymerx 10 µ RP-γ 100

R [30 × 21,20 mm, 10 micras, disolvente A: HCl 0,05 N en agua, disolvente B: CH₃CN; volumen de inyección: 4,8 mL (HCl 0,05 N en agua); elución con un gradiente de 10→60% de B a lo largo de 15 min, después se mantuvo al 100% durante 5 min; recogida de la fracción dirigida a la masa]. Las fracciones con el PM deseado, que eluyeron a 14-14,65 min, se recogieron y se liofilizaron para producir 3,6 mg del compuesto **59** (15%): RMN H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ 8,71 (s, 1 H), 8,19 (d, *J* = 11,0 Hz, 1 H), 7,92-7,90 (m, 1 H), 7,72-7,57 (m, 2 H), 7,35-7,29 (m, 1 H), 5,65 (s, 2 H), 4,08 (s, 1 H), 3,16-2,92 (m, 9 H), 2,31-2,18 (m, 2 H), 1,67-1,60 (m, 1 H); MS (ESI) *m/z* 606,41 (M+H).

10 Compuesto **60**



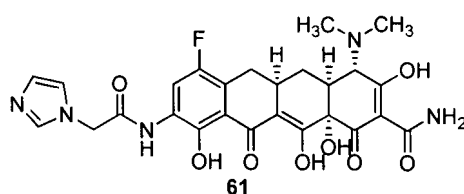
A una solución de la anilina **2-6** (22 mg, 0,030 mmoles, 1 equiv) en THF (500 µL) se le añadió bromuro de bromoacetilo (2,7 µL, 0,031 mmoles, 1,05 equiv). Al cabo de 30 minutos, se añadió pirazol (36 mg, 0,53 mmoles, 18 equiv). Al cabo de 20 min la reacción se calentó a 80°C durante 1,5 h, se enfrió a temperatura ambiente durante 15 h, después se calentó a 80°C durante 4,5 h. El disolvente se eliminó a vacío y la mezcla bruta resultante se secó a vacío.

El intermedio bruto anterior se transfirió a un vial de plástico en acetonitrilo (1,0 mL) y se añadió una solución acuosa de fluoruro de hidrógeno (50%, 200 µL). Al cabo de 20 h, la solución de reacción se diluyó con una solución acuosa de K₂HPO₄ (2,4 g en 20 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 25 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron, y se concentraron para producir el producto bruto.

Se añadió paladio sobre carbono (10%, 10 mg) a una solución del intermedio bruto anterior en dioxano:metanol (1:1, 1 mL). El matraz se equipó con un septo y se evacuó y se volvió a cargar tres veces con gas hidrógeno. El gas hidrógeno se hizo burbujear a través de la solución de reacción durante dos minutos y la reacción se agitó en una atmósfera (balón) de gas hidrógeno durante 1,5 h. La mezcla de reacción se filtró a través de celite para eliminar el catalizador de paladio y se concentró a presión reducida. La purificación mediante HPLC de fase inversa preparativa del aceite resultante se realizó en un sistema Waters Autopurification utilizando una columna Polymerx 10 µ RP-γ 100 R [30 × 21,20 mm, 10 micras, disolvente A: HCl 0,05 N en agua, disolvente B:

CH₃CN; volumen de inyección: 3,0 mL (10% CH₃CN en HCl 0,05 N en agua); elución con un gradiente de 10→60% de B a lo largo de 10 min, después se mantuvo al 100% durante 5 min; recogida de la fracción dirigida a la masa]. Las fracciones con el PM deseado, que eluyeron a 8,8-10,2 min se recogieron y se liofilizaron. El sólido de color amarillo resultante se purificó una segunda vez a través de purificación mediante HPLC de fase inversa preparativa utilizando el procedimiento anterior con un gradiente a lo largo de 20 minutos, las fracciones con el PM deseado que eluyeron a 10,7-12,4 min se recogieron y se liofilizaron para producir 8,2 mg de **60** puro (50%): RMN H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ 8,19 (d, J = 11,0 Hz, 1 H), 8,05-7,92 (m, 2 H), 6,62-6,57 (m, 1 H), 5,33 (d, J = 4,9 Hz, 2 H), 4,08 (s, 1 H), 3,16-2,90 (m, 9 H), 2,31-2,17 (m, 2 H), 1,69-1,55 (m, 1 H); MS (ESI) m/z 556,42 (M+H).

Compuesto **61**



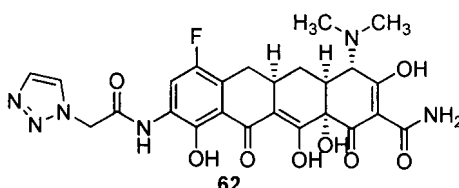
A una solución de la anilina **2-6** (23 mg, 0,032 mmoles, 1 equiv) en THF (500 μ L) se le añadió bromuro de bromoacetilo (2,9 μ L, 0,034 mmoles, 1,05 equiv). Al cabo de 30 minutos, se añadió imidazol (32 mg, 0,47 mmoles, 15 equiv) y la solución se calentó a 80°C. Al cabo de 2 h, la solución se enfrió y el disolvente se eliminó a vacío.

El intermedio bruto anterior se transfirió a un vial de plástico en dioxano (1,2 mL) y se añadió una solución acuosa de fluoruro de hidrógeno (50%, 200 μ L). Al cabo de 1,5 h, la solución de reacción se diluyó con una solución acuosa de K₂HPO₄ (2,4 g en 30 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 25 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron, y se concentraron para producir el producto bruto.

Se añadió paladio sobre carbono (10%, 8 mg) a una solución del intermedio bruto anterior en dioxano:metanol (1:1, 1 mL). El matraz se equipó con un septo y se evacuó y se volvió a cargar tres veces con gas hidrógeno. El gas hidrógeno se hizo burbujear a través de la solución de reacción y la reacción se agitó en una atmósfera (balón) de gas hidrógeno durante 1,5 h. Se añadió más catalizador de paladio y la evacuación y el rellenado con hidrógeno se realizó dos veces más a las 1,5 h y 5 h. La mezcla de reacción se filtró a través de celite para eliminar el catalizador de paladio y se concentró a presión

reducida. La purificación mediante HPLC de fase inversa preparativa del aceite resultante se realizó en un sistema Waters Autopurification utilizando una columna Polymerx 10 μ RP- γ 100 R [30 $\times$ 21,20 mm, 10 micras, disolvente A: HCl 0,05 N en agua, disolvente B: CH₃CN; volumen de inyección: 2,8 mL (HCl 0,05 N en agua); elución con un gradiente de 10 $\rightarrow$ 60% de B a lo largo de 15 min, después se mantuvo al 100% durante 5 min; recogida de la fracción dirigida a la masa]. Las fracciones con el PM deseado, que eluyeron a 7,0-7,8 min se recogieron y se liofilizaron para producir 4,1 mg de **61** puro (23%): RMN H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ 9,02 (s, 1 H), 8,17 (d, J = 11,0 Hz, 1 H), 7,67 (s, 1 H), 7,61 (s, 1 H), 5,34 (s, 2 H), 4,09 (s, 1 H), 3,18-2,90 (m, 9 H), 2,34-21,7 (m, 2 H), 1,71-1,56 (m, 1 H); MS (ESI) m/z 556,45 (M+H).

Compuesto **62**



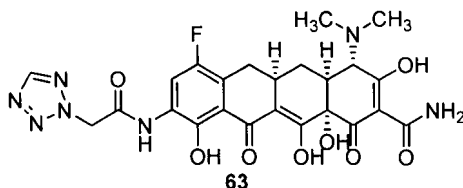
A una solución de la anilina **2-6** (20,2 mg, 0,027 mmoles, 1 equiv) en THF (500 μ L) se le añadió bromuro de bromoacetilo (2,5 μ L, 0,029 mmoles, 1,05 equiv). Al cabo de 30 minutos, se añadió 1H-1,2,3-triazol (31 μ L, 0,54 mmoles, 20 equiv) y la solución se calentó a 80°C. Al cabo de 17 h, se añadieron 31 μ L (20 equiv) adicionales de 1H-1,2,3-triazol y la solución se calentó durante 22 h. La solución se enfrió y el disolvente se eliminó a vacío.

El intermedio bruto anterior se transfirió a un vial de plástico en dioxano (1,0 mL) y se añadió una solución acuosa de fluoruro de hidrógeno (50%, 200 μ L). Al cabo de 17 h, la solución de reacción se diluyó con una solución acuosa de K₂HPO₄ (2,4 g en 20 mL) y se extrajo con EtOAc (2 $\times$ 25 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron, y se concentraron para producir el producto bruto.

Se añadió paladio sobre carbono (10%, 7 mg) a una solución del intermedio bruto anterior en dioxano:metanol (1:1, 1 mL). El matraz se equipó con un septo y se evacuó y se volvió a cargar tres veces con gas hidrógeno. El gas hidrógeno se hizo burbujear a través de la solución de reacción y la reacción se agitó en una atmósfera (balón) de gas hidrógeno durante 1,5 h. La mezcla de reacción se filtró a través de celite para eliminar el catalizador de paladio y se concentró a presión reducida. La purificación mediante HPLC de fase inversa preparativa del aceite resultante se realizó en un sistema Waters Autopurification

utilizando una columna Polymerx 10 μ RP- γ 100 R [30 $\times$ 21,20 mm, 10 micras, disolvente A: HCl 0,05 N en agua, disolvente B: CH₃CN; volumen de inyección: 2,5 mL (HCl 0,05 N en agua); elución con un gradiente de 10 $\rightarrow$ 60% de B a lo largo de 15 min, después se mantuvo al 100% durante 5 min; recogida de la fracción dirigida a la masa]. Las fracciones con el PM deseado, que eluyeron a 9,25-10,5 min se recogieron y se liofilizaron. La purificación se realizó una segunda vez como antes y las fracciones con el PM deseado, que eluyeron a 9,75-10,25 min se recogieron y se liofilizaron para producir 1,5 mg de **62** puro (10%): RMN H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ 8,24 (s, 1 H), 8,17 (d, J = 11,0 Hz, 1 H), 8,00 (s, 1 H), 5,57 (s, 2 H), 4,09 (s, 1 H), 3,16-2,92 (m, 9 H), 2,34-2,16 (m, 2 H), 1,71-1,67 (m, 1 H); MS (ESI) m/z 557,44 (M+H).

Compuesto **63**



A una solución de la anilina **2-6** (16,7 mg, 0,023 mmoles, 1 equiv) en THF (500 μ L) se le añadió bromuro de bromoacetilo (2,0 μ L, 0,024 mmoles, 1,05 equiv). Al cabo de 20 minutos, se añadió una solución de tetrazol (0,45M en CH₃CN, 500 μ L, 0,23 mmoles, 10 equiv) y la solución se calentó a 80°C. Al cabo de 4 h, se añadió carbonato de potasio (35 mg, 0,25 mmoles, 11 equiv) y la reacción se calentó durante 35 minutos. La solución se enfrió y se filtró a través de celite, y el disolvente se eliminó a vacío.

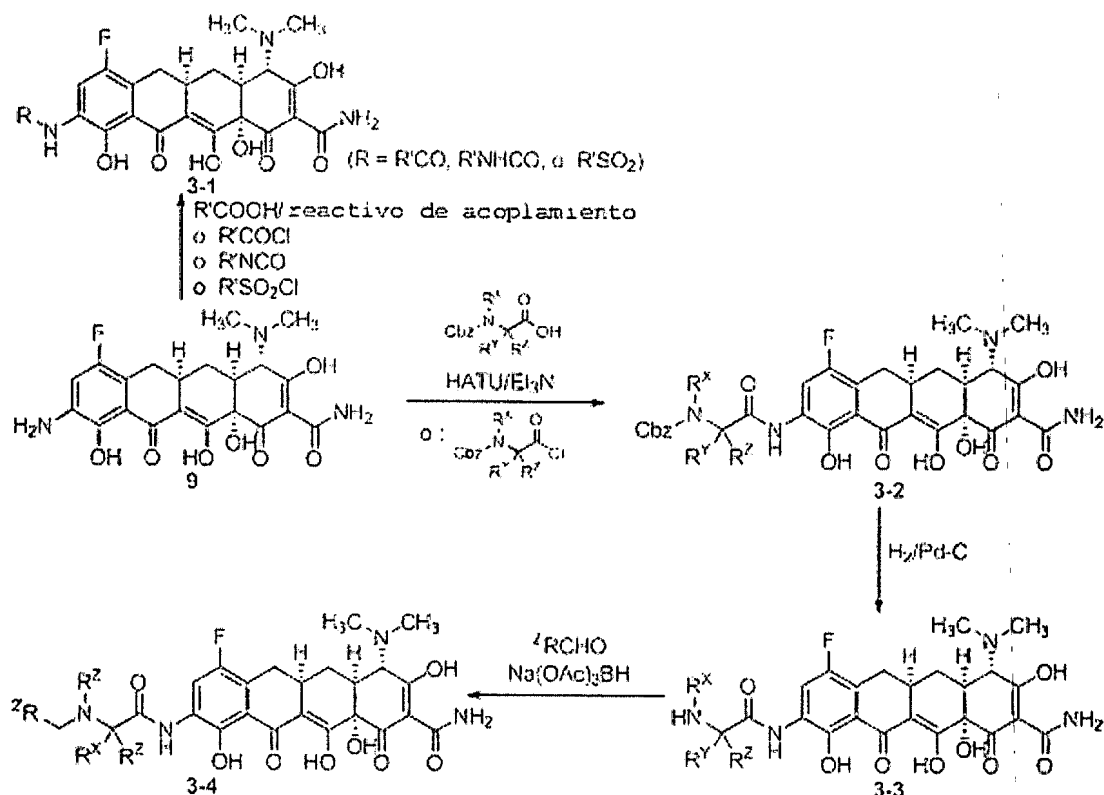
El intermedio bruto anterior se transfirió a un vial de plástico en dioxano (1,0 mL) y se añadió una solución acuosa de fluoruro de hidrógeno (50%, 200 μ L). Al cabo de 18 h, la solución de reacción se diluyó con una solución acuosa de K₂HPO₄ (2,4 g en 20 mL) y se extrajo con EtOAc (2 $\times$ 25 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron, y se concentraron para producir el producto bruto.

Se añadió paladio sobre carbono (10%, 7 mg) a una solución del intermedio bruto anterior en dioxano:metanol (1:1, 1 mL). El matraz se equipó con un septo y se evacuó y se volvió a cargar tres veces con gas hidrógeno. El gas hidrógeno se hizo burbujear a través de la solución de reacción y la reacción se agitó en una atmósfera (balón) de gas hidrógeno durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró a través de celite para eliminar el catalizador de paladio y se concentró a presión reducida. La purificación mediante HPLC de fase inversa

preparativa del aceite resultante se realizó en un sistema Waters Autopurification utilizando una columna Polymerx 10 μ RP- λ 100 R [30 $\times$ 21,20 mm, 10 micras, disolvente A: HCl 0,05 N en agua, disolvente B: CH₃CN; volumen de inyección: 2,5 mL (10% CH₃CN en HCl 0,05 N en agua); elución con un gradiente de 10 $\rightarrow$ 60% de B a lo largo de 15 min, después se mantuvo al 100% durante 5 min; recogida de la fracción dirigida a la masa]. Las fracciones con el PM deseado, que eluyeron a 11,2-12,1 min se recogieron y se liofilizaron. La purificación se realizó una segunda vez como antes con prolongando el gradiente a lo largo de 20 min. Las fracciones con el PM deseado, que eluyeron a 13,7-14,5 min se recogieron y se liofilizaron para producir 1,6 mg de **63** puro (13%): RMN H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ 8,78 (s, 1 H), 8,14 (d, J = 11,0 Hz, 1 H), 5,78 (s, 2 H), 4,07 (s, 1 H), 3,17-2,81 (m, 9 H), 2,36-2,16 (m, 2 H), 1,70-1,52 (m, 1 H); MS (ESI) m/z 558,43 (M+H).

Ejemplo 3. Síntesis de los Compuestos de la Fórmula Estructural (A), donde X es hidrógeno e Y es -NH-C(O)-heterociclilo, -NH-C(O)-heteroarilo -NH-C(O)-[C(R^D)(R^E)]₀₋₁-N(R^A)(R^B), -NH-C(O)-carbociclilo, -NH-C(O)-arilo, -NH-SO₂-alquilo C₁-C₆, -NH-SO₂-carbociclilo, -NH-SO₂-arilo, -NH-SO₂-heterociclilo o -NH-SO₂-heteroarilo.

Esquema 3

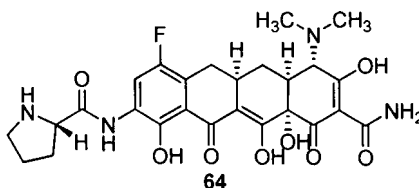


En el Esquema 3, R' representa heterociclilo, heteroarilo, carbociclilo, arilo,

alquilo C₁-C₆, o $-\text{[(C(R}^{\text{D}})(\text{R}^{\text{E}})]_{0-1}\text{-N(R}^{\text{A}})(\text{R}^{\text{B}})}$; y R^{2'} representa hidrógeno, alquilo C₁-C₆, -alquilen(C₀-C₅)-carbociclilo, -alquilen(C₀-C₅)-arilo, -alquilen(C₀-C₅)-heteroarilo, o -alquilen(C₀-C₅)-heterociclilo. Para ciertos compuestos elaborados mediante el Esquema 3 y descritos más abajo, R^Z es hidrógeno y R^X y R^Y se toman junto con los átomos de carbono y nitrógeno al que están unidos para formar un heterociclilo saturado de 4-7 miembros sustituido opcionalmente. Resultará fácilmente evidente para los expertos en la técnica, no obstante, que este Esquema 3 será también útil para sintetizar los compuestos en los que R^X, R^Y y R^Z son R^B, R^D y R^E, respectivamente, como se ha definido en la fórmula estructural (A).

Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con el Esquema 3.

Compuesto 64

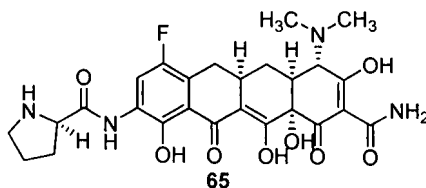


A una solución de la anilina 9 (17,0 mg, 0,038 mmoles, 1 equiv) en DMF (200 µL) se le añadió cloruro de ácido de N-benciloxycarbonil-L-prolina (1,0 M en tolueno, 57 µL, 1,5 equiv). Al cabo de 50 min la mezcla de reacción se diluyó a 3 mL con HCl 0,05 N en H₂O y se filtró para eliminar cualquier sólido. La purificación mediante HPLC de fase inversa preparativa de la solución resultante se realizó en un sistema Waters Autopurification utilizando una columna Polymerx 10 µ RP-γ 100 R [30 × 21,20 mm, 10 micras, disolvente A: HCl 0,05 N en agua, disolvente B: CH₃CN; volumen de inyección: 3,5 mL (HCl 0,05 N en agua); elución con un gradiente de 10→20% de B a lo largo de 25 min, después se mantuvo al 100% durante 5 min; recogida de la fracción dirigida a la masa]. Las fracciones con el PM deseado, que eluyeron a 27,1-28,4 min, se recogieron y se liofilizaron.

Se añadió paladio sobre carbono (10%, 10 mg) a una solución del intermedio anterior en dioxano:MeOH (1:3, 2,3 mL). El matraz se equipó con un septo y se evacuó y se volvió a cargar tres veces con gas hidrógeno. La solución de reacción se agitó en una atmósfera (balón) de gas hidrógeno durante 1,7 h, después se filtró a través de celite para eliminar el catalizador de paladio y se concentró a presión reducida. La mitad del residuo resultante se purificó a través de purificación mediante HPLC de fase inversa preparativa en un sistema Waters Autopurification utilizando una columna Polymerx 10 µ RP-γ 100 R

[30 × 21,20 mm, 10 micras, disolvente A: HCl 0,05 N en agua, disolvente B: CH₃CN; volumen de inyección: 1,8 mL (HCl 0,05 N en agua); elución con un gradiente de 0→35% de B a lo largo de 10 min, después se mantuvo al 100% durante 5 min; recogida de la fracción dirigida a la masa]. Las fracciones con el PM deseado, que eluyeron a 7,8-8,5 min, se recogieron y se liofilizaron para producir 1,9 mg del compuesto **64** (30%): RMN H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ: 8,16 (d, *J* = 11,0 Hz, 1 H), 4,59-4,56 (m, 1 H), 4,10 (s, 1 H), 3,48-3,33 (m, 2 H), 3,18-2,95 (m, 9 H), 2,59-2,50 (m, 1 H), 2,34-2,05 (m, 5 H), 1,70-1,60 (m, 1 H); MS (ESI) *m/z* 545,38 (M+H).

10 Compuesto **65**

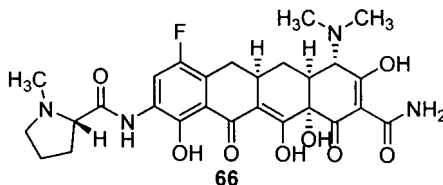


A una solución de la anilina **9** (15,7 mg, 0,035 mmoles, 1 equiv) en DMF (200 µL) se le añadió cloruro de ácido de N-Benciloxycarbonil-D-prolina (1,0 M en tolueno, 53 µL, 1,5 equiv). Al cabo de 50 min, se completó la reacción. La mezcla de reacción se diluyó a 3 mL con HCl 0,05 N en H₂O y se filtró para eliminar cualquier sólido. La purificación mediante HPLC de fase inversa preparativa de la solución resultante se realizó en un sistema Waters Autopurification utilizando una columna Polymerx 10 µ RP-γ 100 R [30 × 21,20 mm, 10 micras, disolvente A: HCl 0,05 N en agua, disolvente B: CH₃CN; volumen de inyección: 3,5 mL (HCl 0,05 N en agua); elución con un gradiente de 15→80% de B a lo largo de 10 min, después se mantuvo al 100% durante 5 min; recogida de la fracción dirigida a la masa]. Las fracciones con el PM deseado, que eluyeron a 6,95-8,10 min, se recogieron y se liofilizaron.

Se añadió paladio sobre carbono (10%, 15 mg) a una solución del intermedio anterior en dioxano:MeOH (1:3, 2,3 mL). El matraz se equipó con un septo y se evacuó y se volvió a cargar tres veces con gas hidrógeno, y la reacción se agitó en una atmósfera (balón) de gas hidrógeno durante 1,5 h. La mezcla de reacción se filtró a través de celite para eliminar el catalizador de paladio y se concentró a presión reducida. La mitad del residuo resultante se purificó a través de purificación mediante HPLC de fase inversa preparativa en un sistema Waters Autopurification utilizando una columna Polymerx 10 µ RP-γ 100 R [30 × 21,20 mm, 10 micras, disolvente A: HCl 0,05 N en agua, disolvente B: CH₃CN; volumen de inyección: 1,8 mL (HCl 0,05 N en agua); elución con un

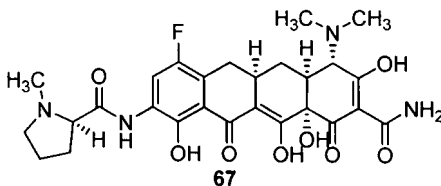
gradiente de 0→35% de B a lo largo de 10 min, después se mantuvo al 100% durante 5 min; recogida de la fracción dirigida a la masa]. Las fracciones con el PM deseado, que eluyeron a 8,35-8,85 min, se recogieron y se liofilizaron para producir 0,93 mg del compuesto **65** (24%): RMN H^1 (400 MHz, CD_3OD) δ 8,17 (d, $J = 11,0$ Hz, 1 H), 4,59-4,53 (m, 1 H), 4,09 (s, 1 H), 3,48-3,37 (m, 2 H), 3,18-2,90 (m, 9 H), 2,59-2,50 (m, 1 H), 2,34-2,05 (m, 5 H), 1,70-1,59 (m, 1 H); MS (ESI) m/z 545,37 (M+H).

Compuesto **66**



La segunda mitad de **64** bruto (0,012 mmoles, 1,0 equiv) se disolvió en DMF (500 μ L), y se añadieron sucesivamente formaldehído (solución acuosa al 37%, 5,3 μ L, 0,072 mmoles, 6 equiv), trietilamina (5,0 μ L, 0,036 mmoles, 3 equiv), y triacetoxiborohidruro de sodio (8,4 mg, 0,039 mmoles, 3,2 equiv). Al cabo de 2 h, la mezcla de reacción se diluyó a 1,8 mL con HCl 0,05 N en H_2O y se purificó a través de HPLC de fase inversa preparativa en un sistema Waters Autopurification utilizando una columna Polymerx 10 μ RP- γ 100 R [30 $\times$ 21,20 mm, 10 micras, disolvente A: HCl 0,05 N en agua, disolvente B: CH_3CN ; volumen de inyección: 1,8 mL (HCl 0,05 N en agua); gradiente: 0→30% de B a lo largo de 10 min; recogida de la fracción dirigida a la masa]. Las fracciones con el PM deseado, que eluyeron a 8,6-9,35 min, se recogieron y se liofilizaron para proporcionar una mezcla del compuesto deseado y un producto formilado en exceso. La mezcla del compuesto resultante se disolvió en una solución acuosa de HCl 4 N (1,5 mL) y se agitó durante 50 h, después se liofilizó para proporcionar 1,0 mg del compuesto **66** deseado (15%) : RMN H^1 (400 MHz, CD_3OD) δ 8,17 (d, $J = 10,4$ Hz, 1 H), 4,36 (t, $J = 8,6$ Hz, 1 H), 4,08 (s, 1 H), 3,82-3,73 (m, 1 H), 3,20-2,90 (m, 12 H), 2,73-2,68 (m, 1 H), 2,35-2,10 (m, 5 H), 1,70-1,60 (m, 1 H); MS (ESI) m/z 559,38 (M+H).

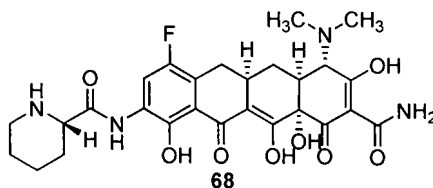
Compuesto **67**



La segunda mitad de **65** bruto (0,007 mmoles, 1,0 equiv) se disolvió en

DMF (500 μ L), y se añadieron sucesivamente formaldehído (solución acuosa al 37%, 3,1 μ L, 0,042 mmoles, 6 equiv) y TEA (3,0 μ L, 0,021 mmoles, 3 equiv), y triacetoxiborohidruro de sodio (4 mg, 0,026 mmoles, 2,6 equiv). Al cabo de 2,2 h, la mezcla de reacción se diluyó a 1,8 mL con HCl 0,05 N en H₂O y se purificó a través de HPLC de fase inversa preparativa en un sistema Waters Autopurification utilizando una columna Polymerx 10 μ RP- γ 100 R [30 $\times$ 21,20 mm, 10 micras, disolvente A: HCl 0,05 N en agua, disolvente B: CH₃CN; volumen de inyección: 2,0 mL (HCl 0,05 N en agua); gradiente: 0 $\rightarrow$ 30% de B a lo largo de 10 min; recogida de la fracción dirigida a la masa]. Las fracciones con el PM deseado, que eluyeron a 8,9-9,6 min, se recogieron y se liofilizaron para proporcionar una mezcla del compuesto deseado y un producto formilado en exceso. La mezcla del compuesto resultante se disolvió en una solución acuosa de HCl 6 N y se agitó durante 50 h, después se liofilizaron para proporcionar 1,5 mg del compuesto **67** deseado (38%) : RMN H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ 8,17 (d, J = 10,4 Hz, 1 H), 4,45-4,34 (m, 1 H), 4,08 (s, 1 H), 3,84-3,74 (m, 1 H), 3,20-2,90 (m, 12 H), 2,79-2,65 (m, 1 H), 2,33-2,05 (m, 5 H), 1,70-1,58 (m, 1 H); MS (ESI) m/z 559,40 (M+H).

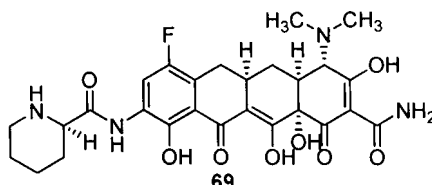
Compuesto **68**



A una solución de ácido (S)-(-)-1-Cbz-piperidinocarboxílico (34,2 mg, 0,13 mmoles, 3 equiv), y hexafluorofosfato de (2-(7-aza-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio) (50,0 mg, 0,13 mol, 3 equiv) en DMF (200 μ L) se le añadió trietilamina (18 μ L, 0,13 mmoles, 3 equiv). Al cabo de 30 min, se añadió la anilina **9** (17,5 mg, 0,039 mmoles, 1 equiv). Al cabo de 16 h, la mezcla de reacción se diluyó a 3 mL con HCl 0,05 N en H₂O y se purificó a través de HPLC de fase inversa preparativa en un sistema Waters Autopurification utilizando una columna Polymerx 10 μ RP- γ 100 R [30 $\times$ 21,20 mm, 10 micras, disolvente A: HCl 0,05 N en agua, disolvente B: CH₃CN; volumen de inyección: 3,5 mL (HCl 0,05 N en agua); elución con un gradiente de 15 $\rightarrow$ 70% de B a lo largo de 10 min, después se mantuvo al 100% durante 5 min; recogida de la fracción dirigida a la masa]. Las fracciones con el PM deseado, que eluyeron a 9,07-10,0 min, se recogieron y se liofilizaron. Se añadió paladio sobre carbono (10%, 4 mg) a una solución de esta espuma en dioxano:MeOH (1:3, 1,2 mL). El matraz se equipó con un septo y

se evacuó y se volvió a cargar tres veces con gas hidrógeno. La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera (balón) de gas hidrógeno durante 1,5 h, después se filtró a través de celite para eliminar el catalizador de paladio y se concentró a presión reducida. La purificación mediante HPLC de fase inversa preparativa del aceite resultante se realizó en un sistema Waters Autopurification utilizando una columna Polymerx 10 μ RP- γ 100 R [30 $\times$ 21,20 mm, 10 micras, disolvente A: HCl 0,05 N en agua, disolvente B: CH₃CN; volumen de inyección: 2,0 mL (HCl 0,05 N en agua); elución con un gradiente de 0 $\rightarrow$ 35% de B a lo largo de 10 min, después se mantuvo al 100% durante 5 min; recogida de la fracción dirigida a la masa]. Las fracciones con el PM deseado, que eluyeron a 8,15-8,58 min, se recogieron y se liofilizaron para producir 0,75 mg del compuesto **68** (4%): RMN H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ 8,15 (d, J = 11,0 Hz, 1 H), 4,12-4,06 (m, 2 H), 3,48-3,40 (m, 2 H), 3,20-2,90 (m, 9 H), 2,36-2,18 (m, 3 H), 2,02-1,90 (m, 2 H), 1,82-1,60 (m, 4 H); MS (ESI) m/z 559,37 (M+H).

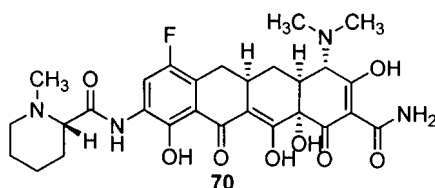
15 Compuesto **69**



A una solución de ácido (*R*)-(+)-1-Cbz-piperidinocarboxílico (35,0 mg, 0,13 mmoles, 3 equiv), y hexafluorofosfato de (2-(7-aza-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio) (50,0 mg, 0,13 mol, 3 equiv) en DMF (200 μ L) se le añadió TEA (18 μ L, 0,13 mmoles, 3 equiv). Al cabo de 30 min, se añadió la anilina **9** (16,6 mg, 0,037 mmoles, 1 equiv). Al cabo de 16 h, la mezcla de reacción se diluyó a 3 mL con HCl 0,05 N en H₂O y se purificó a través de HPLC de fase inversa preparativa en un sistema Waters Autopurification utilizando una columna Polymerx 10 μ RP- γ 100 R [30 $\times$ 21,20 mm, 10 micras, disolvente A: HCl 0,05 N en agua, disolvente B: CH₃CN; volumen de inyección: 3,5 mL (HCl 0,05 N en agua); elución con un gradiente de 10 $\rightarrow$ 50% de B a lo largo de 10 min, después se mantuvo al 100% durante 5 min; recogida de la fracción dirigida a la masa]. Las fracciones con el PM deseado, que eluyeron a 12,1-12,9 min, se recogieron y se liofilizaron. Se añadió paladio sobre carbono (10%, 5 mg) a una solución de esta espuma en dioxano:MeOH (1:3, 800 μ L). El matraz se equipó con un septo y se evacuó y se volvió a cargar tres veces con gas hidrógeno. La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera (balón) de gas hidrógeno durante 1,75 h, después se filtró a través de celite para eliminar el catalizador de paladio y se

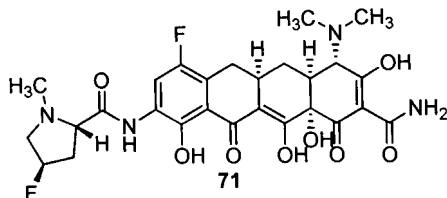
concentró a presión reducida. La purificación mediante HPLC de fase inversa preparativa del aceite resultante se realizó en un sistema Waters Autopurification utilizando una columna Polymerx 10 μ RP- γ 100 R [30 $\times$ 21,20 mm, 10 micras, disolvente A: HCl 0,05 N en agua, disolvente B: CH₃CN; volumen de inyección: 2,0 mL (HCl 0,05 N en agua); elución con un gradiente de 0 $\rightarrow$ 35% de B a lo largo de 10 min, después se mantuvo al 100% durante 5 min; recogida de la fracción dirigida a la masa]. Las fracciones con el PM deseado, que eluyeron a 8,75-9,16 min, se recogieron y se liofilizaron para producir 0,55 mg del compuesto **69** (3%): RMN H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ 8,16 (d, J = 11,0 Hz, 1 H), 4,13-4,06 (m, 2 H), 3,50-3,43 (m, 2 H), 3,20-2,90 (m, 9 H), 2,38-2,18 (m, 3 H), 2,04-1,88 (m, 2 H), 1,83-1,60 (m, 4 H); MS (ESI) m/z 559,38 (M+H).

Compuesto **70**



A una solución de compuesto **68** (0,0138 mmoles, 1 equiv) en DMF (750 μ L), se le añadieron formaldehído (solución acuosa al 37%, 6,2 μ L, 0,083 mmoles, 6 equiv), TEA (5,8 μ L, 0,041 mmoles, 3 equiv), y triacetoxiborohidruro de sodio (11 mg, 0,051 mmoles, 3,7 equiv) sucesivamente. Al cabo de 17 h, la mezcla de reacción se concentró para eliminar la amina y se añadió HCl acuoso 6 N (500 μ L). Al cabo de 19 días, la solución de reacción se purificó a través de HPLC de fase inversa preparativa en un sistema Waters Autopurification utilizando una columna Polymerx 10 μ RP- γ 100 R [30 $\times$ 21,20 mm, 10 micras, disolvente A: HCl 0,05 N en agua, disolvente B: CH₃CN; volumen de inyección: 2,5 mL (HCl 0,05 N en agua); gradiente: 15 $\rightarrow$ 50% de B a lo largo de 15 min; recogida de la fracción dirigida a la masa]. Las fracciones con el PM deseado, que eluyeron a 5,75-6,2 min, se recogieron y se liofilizaron para proporcionar 2,4 mg del compuesto deseado **70** (31%): RMN H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ 8,16 (d, J = 11,0 Hz, 1 H), 4,08-4,04 (m, 1 H), 3,59-3,53 (m, 1 H), 3,20-3,10 (m, 5 H), 3,06-2,96 (m, 5 H), 2,90m (s, 3 H), 2,36-2,25 (m, 2 H), 2,11-2,05 (m, 1 H), 2,02-1,94 (m, 2 H), 1,90-1,74 (m, 2 H), 1,71-1,58 (m, 2 H); MS (ESI) m/z 573,33 (M+H).

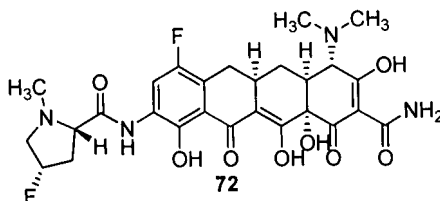
Compuesto **71**



Al Compuesto **9** (20 mg, 0,045 mmoles, 1,0 equiv) en THF se le añadieron Na_2CO_3 (9,5 mg, 0,089 mmoles, 2,0 equiv), (4R)-4-fluoro-1-metil-L-prolina (9,8 mg, 0,067 mmoles, 1,5 equiv) y HATU (34,6 mg, 0,047 mmoles, 2,0 equiv). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. El análisis LC-MS indicó que la sustancia de partida se consumió completamente. Se añadió a la mezcla HCl/MeOH (1 mL, 4 N) a 0°C y se agitó durante 2 min. La mezcla se concentró a vacío, el residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa para proporcionar el producto **71** (6,1 mg): RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,18 (d, $J = 10,8$ Hz, 1 H), 5,51 (d, $J = 51,6$ Hz, 1 H), 4,76-4,72 (m, 1 H), 4,22-4,16 (m, 1 H), 4,10 (s, 1 H), 3,74-3,63 (m, 1 H), 3,21-2,97 (m, 14 H), 2,35-2,21 (m, 2 H), 1,69-1,60 (m, 1 H); MS (ESI) m/z 577,1 ($\text{M}+\text{H}$).

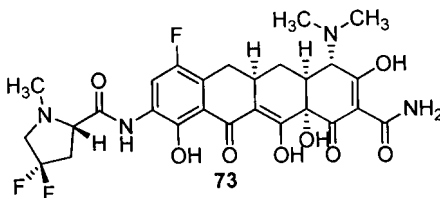
Los Compuestos **72** y **73** se prepararon de un modo similar al compuesto **71** utilizando los aminoácidos correspondientes.

15 Compuesto **72**



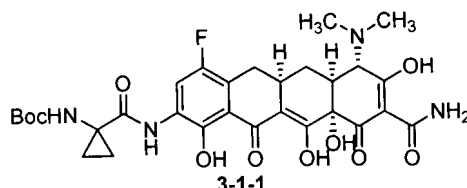
Preparado de un modo similar al compuesto **71**: RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,16 (d, $J = 10,8$ Hz, 1 H), 5,48 (d, $J = 51,2$ Hz, 1 H), 4,60-4,56 (m, 1 H), 4,11 (s, 1 H), 4,05-3,98 (m, 1 H), 3,67-3,54 (m, 1 H), 3,24-2,96 (m, 13 H), 2,55-2,44 (m, 1 H), 2,34-2,22 (m, 2 H), 1,70-1,66 (m, 1 H); MS (ESI) m/z 577,1 ($\text{M}+\text{H}$).

Compuesto **73**



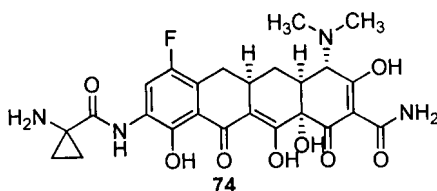
Preparado de un modo similar al compuesto **71**: RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,18 (d, $J = 10,8$ Hz, 1 H), 4,76-4,71 (m, 1 H), 4,17-4,12 (m, 1 H), 4,09 (s, 1 H), 3,96-3,86 (m, 1 H), 3,67-3,53 (m, 1 H), 3,55-3,53 (m, 1 H), 3,25-2,73 (m, 12 H), 2,33-2,19 (m, 2 H), 1,68-1,59 (m, 1 H); MS (ESI) m/z 595,3 ($\text{M}+\text{H}$).

Compuesto 3-1-1



Se agitaron ácido 1-(Boc-amino)ciclopropanocarboxílico (67,4 mg, 0,335 mmoles), hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (127 mg, 0,335 mmoles), y trietilamina (0,078 mL, 0,56 mmoles) en DMF (1 mL) durante 30 minutos. Se añadió el Compuesto 9 (50 mg, 0,112 mmoles). Después de agitar durante la noche, la mezcla de reacción se purificó directamente mediante purificación mediante HPLC de fase inversa preparativa en un sistema Waters Autopurification utilizando una columna Polymerx 10 μ RP- γ 100 R [30 $\times$ 21,20 mm, 10 micras, disolvente A: HCl 0,05 N, disolvente B: CH₃CN, elución con un gradiente de 0 $\rightarrow$ 50% de B a lo largo de 10 min; recogida de la fracción dirigida a la masa]. Las fracciones con el PM deseado se recogieron y se liofilizaron. La sustancia se volvió a purificar mediante purificación mediante HPLC de fase inversa preparativa en un sistema Waters Autopurification utilizando una columna Polymerx 10 μ RP- γ 100 R [30 $\times$ 21,20 mm, 10 micras, disolvente A: HCl 0,05 N, disolvente B: CH₃CN, elución con un gradiente de 0 $\rightarrow$ 100% de B a lo largo de 15 min; recogida de la fracción dirigida a la masa]. Las fracciones con el PM deseado se recogieron y se liofilizaron. Esto produjo 42 mg del compuesto 3-1-1 (59%, ~80% puro) que se utilizó sin purificación adicional. MS (ESI) *m/z* 631,41 (M+H).

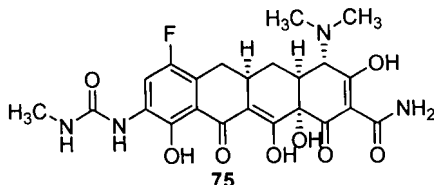
Compuesto 74



El compuesto 3-1-1 (42 mg, 0,067 mmoles, ~80% puro) se agitó en HCl 4 M en 1,4-dioxano (5 mL) durante la noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se purificó mediante purificación mediante HPLC de fase inversa preparativa en un sistema Waters Autopurification utilizando una columna Polymerx 10 μ RP- γ 100 R [30 $\times$ 21,20 mm, 10 micras, disolvente A: HCl 0,05 N, disolvente B: CH₃CN, elución con un gradiente de 0 $\rightarrow$ 50% de B a lo largo de 10 min; recogida de la fracción dirigida a la masa]. Las fracciones con el PM deseado se recogieron y se liofilizaron. La sustancia se disolvió en MeOH (1 mL),

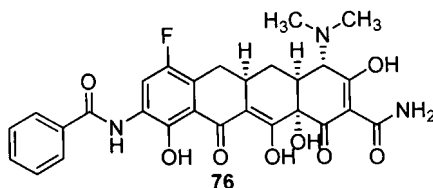
y la solución se añadió gota a gota a éter dietílico (200 mL) agitado vigorosamente. El sólido resultante se recogió mediante filtración en un lecho de Celite. Este se lavó con éter dietílico (3 veces), y el sólido se disolvió en MeOH y se concentró a presión reducida. La sustancia se liofilizó, produciendo 25,8 mg del compuesto **74**: RMN H^1 (400 MHz, CD_3OD con 1 gota DCl) δ 8,00 (d, $J = 7,0$ Hz, 1 H), 4,05 (s, 1 H), 3,20-2,85 (m, 9 H), 2,36-2,06 (m, 2 H), 1,70-1,52 (m, 3 H), 1,35-1,22 (m, 2 H); MS (ESI) m/z 531,33 ($M+H$).

Compuesto **75**



A una suspensión en diclorometano (5 mL) del compuesto **9** (0,260 g, 0,50 mmoles, 1,0 equiv) a rt se le añadió trietilamina (0,139 mL, 1,00 mmoles, 2,0 equiv). La reacción se agitó a rt hasta que se formó una solución transparente. Se añadió isocianato de metilo (89,4 μ L, 1,50 mmoles, 3,0 equiv) a la mezcla de reacción gota a gota. La reacción se dejó agitando a 25°C durante 1 h. Se añadió isocianato de metilo adicional (45 μ L, 0,75 mmoles, 1,5 equiv) y se agitó durante la noche. La LCMS indicó que todavía estaba presente la sustancia de partida. El disolvente se eliminó a vacío para producir **75** bruto. El producto bruto se purificó mediante HPLC en una columna Polymerx 10 μ RP- γ 100 R [30 $\times$ 21,20 mm, 10 micras, disolvente A: HCl 0,05 N, disolvente B: CH_3CN , muestra en 2,0 mL (HCl 0,05 N), elución con un gradiente de 15 $\rightarrow$ 65% de B a lo largo de 15 min, recogida de la fracción dirigida a la masa] para producir el producto deseado **75** en forma de un sólido de color amarillo (80 mg, 31,7%): RMN H^1 (400 MHz, CD_3OD) δ 8,12 (d, $J = 11,4$ Hz, 1 H), 4,07 (s, 1 H), 3,04 (s, 3 H), 2,96 (s, 3 H), 3,13 -2,93 (m, 3 H), 2,77 (s, 3 H), 2,27-2,15 (m, 2 H), 1,69-1,57 (m, 1 H); MS (ESI) m/z 505,41 ($M+H$).

Compuesto **76**

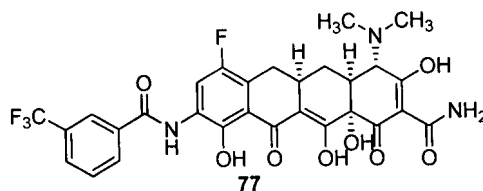


Al Compuesto **9** (20 mg, 0,045 mmoles, 1,0 equiv) en THF se le añadieron Na_2CO_3 (9,5 mg, 0,089 mmoles, 2,0 equiv) y 0,1 mL de una solución de cloruro de benzoilo (54 μ L en 1 mL de THF, 0,047 mmoles, 1,05 equiv). La mezcla de

reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El análisis LC-MS indicó que la sustancia de partida se consumió completamente. Se añadió HCl/MeOH (1 mL, 4 N) a la mezcla a 0°C y se agitó durante 2 min. La mezcla se concentró a vacío, el residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa para proporcionar el producto **76** (5,5 mg): RMN H^1 (400 MHz, CD_3OD) δ 8,23 (d, J = 10,8 Hz, 1 H), 7,97 (d, J = 7,6 Hz, 2 H), 7,66-7,54 (m, 3 H), 4,11 (s, 1 H), 3,21-2,90 (m, 9 H), 2,37-2,24 (m, 2 H), 1,72-1,66 (m, 1 H); MS (ESI) m/z 552,1 (M+H).

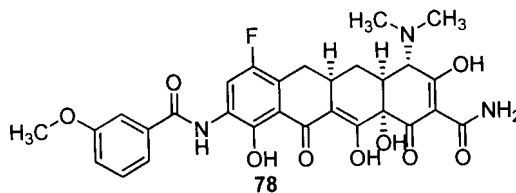
Los Compuestos **77** – **83** se prepararon de un modo similar al compuesto **76** utilizando los cloruros de ácido correspondientes.

10 Compuesto **77**



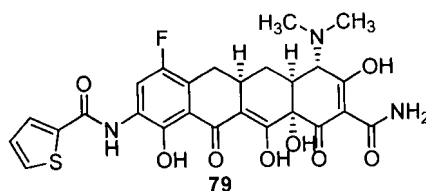
RMN H^1 (400 MHz, CD_3OD) δ 8,25 (s, 1 H), 8,21 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 8,14 (d, J = 10,4 Hz, 1 H), 7,92 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,76 (t, J = 8,0 Hz, 1 H), 4,08 (s, 1 H), 3,21-2,89 (m, 9 H), 2,35-2,22 (m, 2 H), 1,71-1,61 (m, 1 H); MS (ESI) m/z 620,1 (M+H).

15 Compuesto **78**



RMN H^1 (400 MHz, CD_3OD) δ 8,10 (d, J = 10,8 Hz, 1 H), 7,41-7,33 (m, 3 H), 7,09-7,07 (m, 1 H), 4,00 (s, 1 H), 3,78 (s, 3 H), 3,12-2,86 (m, 9 H), 2,23-2,13 (m, 2 H), 1,60-1,50 (m, 1 H); MS (ESI) m/z 582,1 (M+H).

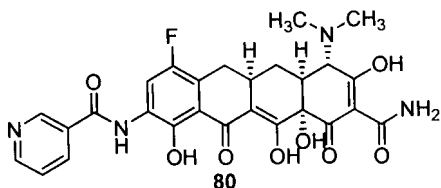
20 Compuesto **79**



RMN H^1 (400 MHz, CD_3OD) δ 8,12 (d, J = 10,8 Hz, 1 H), 7,89 (d, J = 3,2 Hz, 1 H), 7,78 (d, J = 4,8 Hz, 1 H), 7,22 (t, J = 8,8 Hz, 1 H), 4,10 (s, 1 H), 3,20-2,98 (m, 9 H), 2,36-2,20 (m, 2 H), 1,68-1,61 (m, 1 H); MS (ESI) m/z 558,1 (M+H).

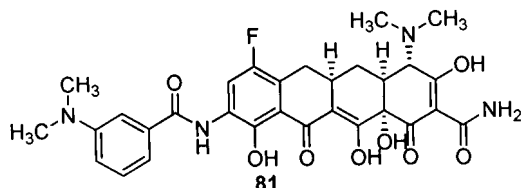
25 Compuesto **80**

84



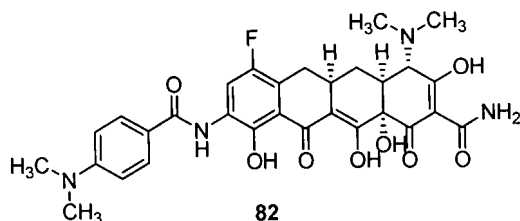
RMN H^1 (400 MHz, CD_3OD) δ 9,34 (s, 1 H), 9,04-9,00 (m, 2 H), 8,20-8,15 (m, 2 H), 4,07 (s, 1 H), 3,27-2,94 (m, 9 H), 2,34-2,18 (m, 2 H), 1,68-1,59 (m, 1 H); MS (ESI) m/z 553,1 (M+H).

5 Compuesto 81



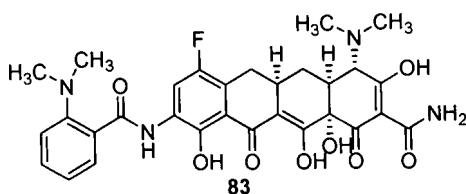
RMN H^1 (400 MHz, CD_3OD) δ 8,13-8,06 (m, 2 H), 7,98 (d, $J = 7,6$ Hz, 1 H), 7,77 (d, $J = 7,2$ Hz, 1 H), 7,67 (t, $J = 8,0$ Hz, 1 H), 4,01 (s, 1 H), 3,26 (s, 6 H), 3,14-2,83 (m, 9 H), 2,27-2,13 (m, 2 H), 1,64-1,52 (m, 1 H); MS (ESI) m/z 595,1 (M+H).

10 Compuesto 82



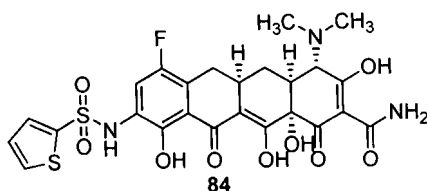
RMN H^1 (400 MHz, CD_3OD) δ 8,08 (d, $J = 10,8$ Hz, 1 H), 7,98 (d, $J = 8,4$ Hz, 2 H), 7,49 (d, $J = 8,4$ Hz, 2 H), 4,02 (s, 1 H), 3,19 (s, 6 H), 3,12-2,88 (m, 9 H), 2,24-2,13 (m, 2 H), 1,60-1,51 (m, 1 H); MS (ESI) m/z 595,1 (M+H).

15 Compuesto 83



RMN H^1 (400 MHz, CD_3OD) δ 8,19-8,14 (m, 2 H), 8,05 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H), 7,91-7,89 (m, 1 H), 7,76-7,74 (m, 1 H), 4,12 (s, 1 H), 3,32 (s, 6 H), 3,21-2,96 (m, 9 H), 2,41-1,98 (m, 2 H), 1,72-1,59 (m, 1 H); MS (ESI) m/z 595,0 (M+H).

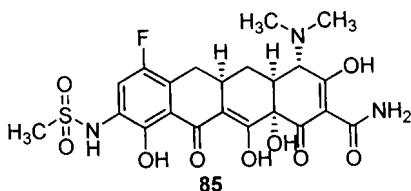
20 Compuesto 84



Al Compuesto **9** (20 mg, 0,045 mmoles, 1,0 equiv) en THF se le añadieron DIEA (11,5 mg, 0,089 mmoles, 2,0 equiv) y cloruro de 2-tiofenosulfonilo (12,2 mg, 0,067 mmoles, 1,5 equiv). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. El análisis LC-MS indicó que la sustancia de partida se consumió completamente. Se añadió HCl/MeOH (1 mL, 4 N) a la mezcla a 0°C y se agitó durante 2 min. La mezcla se concentró a vacío, el residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa para proporcionar el compuesto **84** (2,0 mg): RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,75 (dd, $J = 5,2, 1,2$ Hz, 1 H), 7,59 (d, $J = 2,8$ Hz, 1 H), 7,52 (d, $J = 10,4$ Hz, 1 H), 7,09 (t, $J = 4,4$ Hz, 1 H), 4,07 (s, 1 H), 3,11-2,92 (m, 9 H), 2,30-2,18 (m, 2 H), 1,68-1,58 (m, 1 H); MS (ESI) m/z 593,9 (M+H).

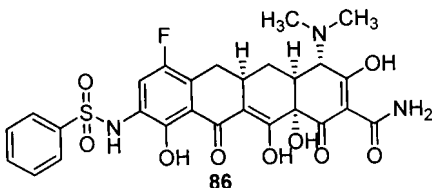
Los Compuestos **85** – **87** se prepararon de un modo similar al compuesto **84** utilizando los cloruros de sulfonilo correspondientes.

Compuesto **85**



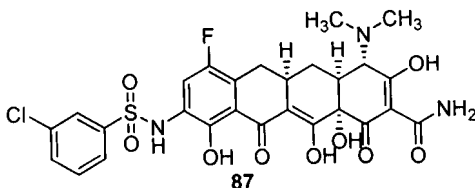
RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,44 (d, $J = 10,0$ Hz, 1 H), 4,10 (s, 1 H), 3,21-2,90 (m, 12 H), 2,34-2,22 (m, 2 H), 1,67-1,61 (m, 1 H); MS (ESI) m/z 526,1 (M+H).

Compuesto **86**



RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,82 (d, $J = 7,6$ Hz, 2 H), 7,58-7,46 (m, 4 H), 4,07 (s, 1 H), 3,10-2,92 (m, 9 H), 2,35-2,25 (m, 2 H), 1,65-1,55 (m, 1 H); MS (ESI) m/z 552,1 (M+H).

Compuesto **87**

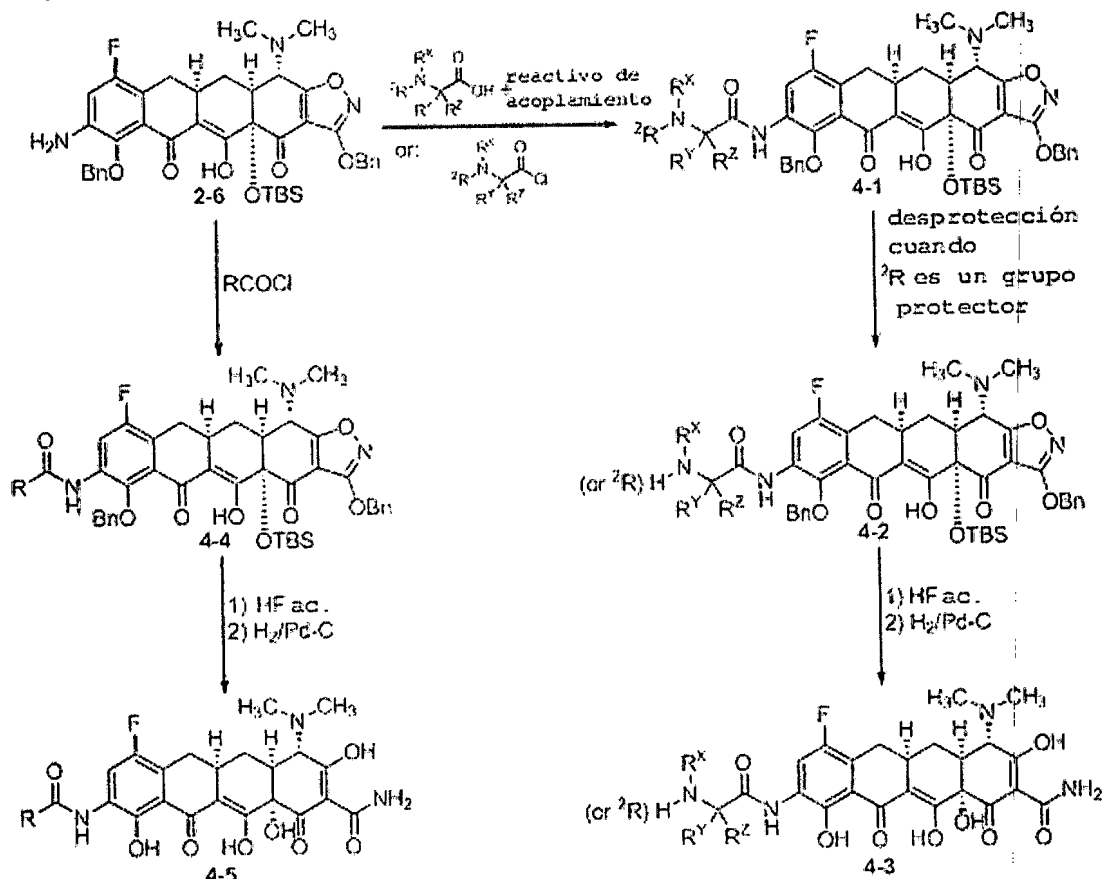


RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,72 (t, $J = 5,6$ Hz, 1 H), 7,62 (d, $J = 7,6$ Hz, 1 H), 7,50 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H), 7,41-7,38 (m, 2 H), 3,97 (s, 1 H), 3,03-2,82 (m, 9 H), 2,19-2,06 (m, 2 H), 1,53-1,50 (m, 1 H); MS (ESI) m/z 622,1 (M+H).

Ejemplo 4, Síntesis de los Compuestos de la Fórmula Estructural (I),

donde X es hidrógeno e Y es -NH-C(O)-heterociclilo o -NH-C(O)-heteroarilo

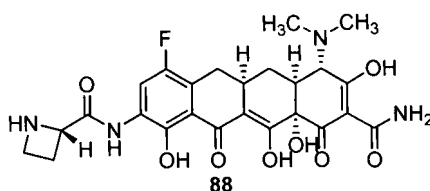
Esquema 4



En el Esquema 4, R representa heteroarilo y R² es R^A como se define en la Fórmula Estructural (A). Para ciertos compuestos elaborados mediante el Esquema 4 y descritos más abajo, R² es hidrógeno y R^x y R^y se toman junto con los átomos de carbono y nitrógeno a los que están unidos respectivamente para formar un heterociclilo saturado de 4-7 miembros sustituido opcionalmente. Resultará fácilmente evidente para los expertos en la técnica, no obstante, que este Esquema 4 será también útil para sintetizar los compuestos en los que R^x, R^y y R^z son R^B, R^D y R^E, respectivamente, como se define en la fórmula estructural (A).

Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con el Esquema 4.

Compuesto 88



15

A una suspensión de ácido 1-Fmoc-L-azetidino-2-carboxílico (135 mg, 0,42 mmoles, 2,9 equiv), y hexafluorofosfato de (2-(7-aza-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio) (164 mg, 0,43 mol, 3 equiv) en THF (1,5 mL) se le

añadió trietilamina (60 μ L, 0,43 mmoles, 3 equiv). Al cabo de 30 min, se añadió la anilina **2-6** (106 mg, 0,14 mmoles, 1 equiv). Al cabo de 18 h, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. La HPLC de fase inversa preparativa del aceite resultante se realizó en un sistema Waters Autopurification utilizando una columna Sunfire Prep C18 OBD [5 μ m, 19 x 50 mm; velocidad de flujo, 20 mL/min; Disolvente A: H₂O con HCO₂H al 0,1%; Disolvente B: CH₃CN con HCO₂H al 0,1%; volumen de inyección: 3 x 2,0 mL (CH₃CN); gradiente: 80→100% de B a lo largo de 15 min; recogida de la fracción dirigida a la masa]. Las fracciones con el PM deseado, que eluyeron a 10,35-12,0 min, se recogieron y se liofilizaron para proporcionar 131 mg de un polvo de color amarillo.

A una solución del intermedio anterior en CH₂Cl₂ (2 mL) se le añadió piperidina (500 μ L). Al cabo de 30 min, la solución de reacción se vertió en tampón fosfato acuoso de pH 7 y se extrajo con EtOAc (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron, y se concentraron a presión reducida. La purificación del aceite bruto resultante a través de cromatografía en columna instantánea sobre gel de sílice (Sílice, 5 g, gradiente de EtOAc de 0 a 5 a 10 a 50% en hexano) proporcionó 47,6 mg del intermedio.

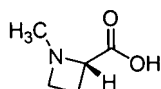
La mitad del intermedio anterior (24 mg) se disolvió en acetonitrilo (1 mL), y se añadió una solución acuosa de HF (50%, 200 μ L). Al cabo de 18,5 h, la solución de reacción se vertió en una solución acuosa de K₂HPO₄ (2,5 g en 20 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 25 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron, y se concentraron a presión reducida.

Se añadió paladio sobre carbono (10%, 12,5 mg) a una solución del intermedio anterior en dioxano:MeOH (1:1, 1 mL). El matraz se equipó con un septo y se evacuó y se volvió a cargar tres veces con gas hidrógeno. El gas hidrógeno se hizo burbujear a través de la solución de reacción durante tres minutos, y la mezcla de reacción se agitó en una atmósfera (balón) de gas hidrógeno durante 4,5 h. La mezcla de reacción se filtró a través de celite para eliminar el catalizador de paladio y se concentró a presión reducida. La purificación mediante HPLC de fase inversa preparativa del aceite resultante se realizó en un sistema Waters Autopurification utilizando una columna Polymerx 10 μ RP- γ 100 R [30 x 21,20 mm, 10 micras, disolvente A: HCl 0,05 N en agua, disolvente B: CH₃CN; volumen de inyección: 3,0 mL (HCl 0,05 N en agua); elución con un gradiente de 0→30% de B a lo largo de 10 min, después se mantuvo al 100% durante 5 min; recogida de la fracción dirigida a la masa]. Las fracciones con el PM deseado, que eluyeron a 9,8-11,25 min, se recogieron y se

lioofilizaron. El polvo impuro resultante se purificó a través de HPLC de fase inversa preparativa como antes con elución con un gradiente de 15→50% de B a lo largo de 12 min, después se mantuvo al 100% durante 3 min; recogida de la fracción dirigida a la masa. Las fracciones con el PM deseado, que eluyeron a 5 6,5-8,0 min, se recogieron y se liofilizaron para producir 2,0 mg del compuesto **88** (5%): RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,25 (d, $J = 11,0$ Hz, 1 H), 5,29-5,24 (m, 1 H), 4,20-4,11 (m, 1 H), 4,09 (s, 1 H), 3,19-2,89 (m, 10 H), 2,69-2,56 (m, 1 H), 2,33-2,19 (m, 2 H), 1,68-1,56 (m, 1 H); MS (ESI) m/z 531,30 (M+H).

ácido *N*-metil-L-azetidino-2-carboxílico

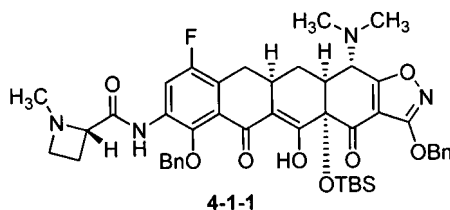
10



A una suspensión de ácido L-azetidino-2-carboxílico (290 mg, 2,87 mmoles, 1 equiv) en MeOH (3,6 mL), se le añadió una solución acuosa de formaldehído (37%, 235 μL , 3,15 mmoles, 1,1 equiv) y paladio sobre carbono (10%, 76 mg). El matraz se equipó con un septo y se evacuó y se volvió a cargar 15 tres veces con gas hidrógeno. La reacción se agitó en una atmósfera (balón) de gas hidrógeno durante 19 h, y se filtró a través de celite para eliminar el catalizador de paladio. La solución resultante se concentró a presión reducida, se concentró en tolueno tres veces y se secó a vacío para proporcionar ácido *N*-metil-L-azetidino-2-carboxílico: RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 4,50 (t, $J = 9,5$ Hz, 1 H), 3,96 (dt, $J = 4,3, 9,8$ Hz, 1 H), 3,81 (q, $J = 9,8$ Hz, 1 H), 2,86 (s, 3 H), 2,71-2,60 (m, 1 H), 2,50-2,38 (m, 1 H).

20

Compuesto **4-1-1**

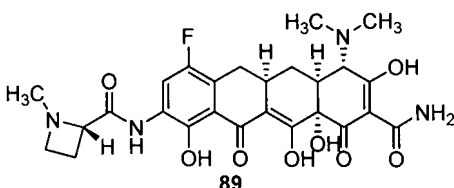


4-1-1

A una suspensión de anilina **2-6** (302 mg, 0,408 mmoles, 1 equiv) y ácido 25 *N*-metil-L-azetidino-2-carboxílico (148 mg, 1,28 mmoles, 3,1 equiv) en CH_2Cl_2 (6 mL) se le añadieron tetrafluoroborato de *O*-(benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (395 mg, 1,23 mmoles, 3 equiv) y DIEA (285 μL , 1,64 mmoles, 4 equiv). Al cabo de 16,5 h, la solución de color naranja resultante se concentró a presión reducida y se purificó a través de HPLC de fase inversa preparativa en 30 un sistema Waters Autopurification utilizando una columna Sunfire Prep C18 OBD [5 μm , 19 $\times$ 50 mm; velocidad de flujo, 20 mL/min; Disolvente A: H_2O con HCO_2H al 0,1%; Disolvente B: CH_3CN con HCO_2H al 0,1%; volumen de

inyección: 4 x 2,5-3,0 mL (CH₃CN); gradiente: 50→90% de B a lo largo de 15 min; recogida de la fracción dirigida a la masa]. Dos grupos de fracciones con el PM deseado, que eluyeron a 4,6-6,5 min y 6,5-9,4 min, se recogieron separadamente y se liofilizaron para proporcionar 147 mg de **4-1-1** (43%): RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 16,04 (s, 1 H), 10,10 (s, 1 H), 8,48 (d, *J* = 11,0 Hz, 1 H), 7,54-7,48 (m, 4 H), 7,40-7,32 (m, 5 H), 5,36 (s, 2 H), 4,99 (d, *J* = 9,8 Hz, 1 H), 4,90 (d, *J* = 9,8 Hz, 1 H), 3,96 (d, *J* = 10,4 Hz, 1 H), 3,54 (t, *J* = 7,9 Hz, 1 H), 3,39-3,34 (m, 1 H), 3,25-3,19 (m, 1 H), 3,05-2,92 (m, 2 H), 2,58-2,36 (m, 10 H), 2,23-2,06 (m, 4 H), 0,81 (s, 9 H), 0,28 (s, 3 H), 0,11 (s, 3 H); MS (ESI) *m/z* 837,37 (M+H).

Compuesto 89



A una solución de **4-1-1** (147 mg, 0,175 mmoles, 1 equiv) en dioxano (3,5 mL) se le añadió una solución acuosa de HF (50%, 750 µL). Al cabo de 4 h, la solución de reacción se vertió en una solución acuosa de K₂HPO₄ (9 g en 90 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron, y se concentraron a presión reducida para proporcionar 128,4 mg de una espuma bruta de color amarillo.

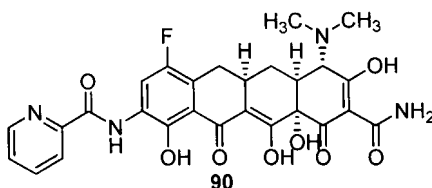
El producto de la desprotección con HF (144 mg, 0,199 mmoles, 1 equiv) se disolvió en dioxano:MeOH (1:1, 4 mL), y se añadió paladio sobre carbono (10%, 43,5 mg). El matraz se equipó con un septo y se evacuó y se volvió a cargar tres veces con gas hidrógeno. El gas hidrógeno se hizo burbujear a través de la solución de reacción durante tres minutos, y la mezcla de reacción se agitó en una atmósfera (balón) de gas hidrógeno durante 3,25 h. La mezcla de reacción se filtró a través de celite para eliminar el catalizador de paladio y se concentró a presión reducida. La HPLC preparativa de fase inversa de este aceite se realizó en un sistema Waters Autopurification utilizando una columna Polymerx 10 µ RP-γ 100 R [30 x 21,20 mm, 10 micras, disolvente A: HCl 0,05 N en agua, disolvente B: CH₃CN; volumen de inyección: 2 x 3,2 mL (HCl 0,05 N en agua); gradiente: 10→35% de B a lo largo de 20 min; recogida de la fracción dirigida a la masa]. Las fracciones con el PM deseado, que eluyeron a 6,10-8,40 min y 6,9-9,4 min, respectivamente para cada ronda, se combinaron. El pH de la solución a 0°C se ajustó (pH 1,8 a pH 7,4) a través de adición gota a gota de una

solución acuosa de NaOH 0,5 M (aproximadamente 7,8 mL) y se controló cuidadosamente con un medidor de pH electrónico. La solución acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 60 mL) y las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron, y se concentraron a presión reducida para proporcionar 79,7 mg del compuesto **89** en forma de la base libre (0,146 mmoles, 73%). Este sólido de color amarillo se disolvió en MeOH (3 mL), y se añadió MeSO₃H (19 µL, 0,292 mmoles, 2 equiv). La solución se concentró a presión reducida, se secó a vacío, y se liofilizó en agua para proporcionar 105 mg de **89** en forma de la sal dimesilato. RMN H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ 8,22 (d, *J* = 11,0 Hz, 1 H), 5,16 (t, *J* = 8,6 Hz, 1 H), 4,21-4,12 (m, 1 H), 4,09-4,02 (m, 2 H), 3,17-2,85 (m, 10 H), 2,68 (s, 6 H, mesilato H), 2,64-2,59 (m, 1 H), 2,34-2,15 (m, 2 H), 1,70-1,58 (m, 1 H); MS (ESI) *m/z* 545,18 (M+H).

Procedimientos Generales para la Preparación de los Compuestos **90** - **94**

A una solución de la anilina **2-6** (1 equiv) en THF (0,05-0,09M) se le añadió un cloruro de ácido (3 equiv). La solución de reacción se filtró a través de celite y se concentró a presión reducida. El aceite resultante se disolvió en dioxano (1 mL) y se añadió una solución acuosa de HF (50%, 200 µL). Una vez completada, la reacción se vertió en una solución acuosa de K₂HPO₄ (2,6 g en 30 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 25 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron, y se concentraron a presión reducida. Se añadió paladio sobre carbono (10%) a una solución de este aceite bruto en dioxano:MeOH (1:1, 1 mL). El matraz se equipó con un septo y se evacuó y se volvió a cargar tres veces con gas hidrógeno, y después la solución se desgasificó con hidrógeno burbujeante durante 2 minutos. La reacción se agitó en una atmósfera (balón) de gas hidrógeno durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró a través de celite para eliminar el catalizador de paladio y se concentró a presión reducida. Los productos brutos se purificaron mediante HPLC de fase inversa preparativa.

Compuesto **90**

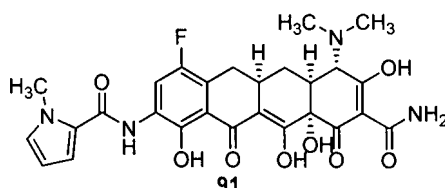


30

Preparado mediante el procedimiento general anterior con los siguientes reactivos: la anilina **2-6** (21,1 mg, 0,028 mmoles, 1 equiv), hidrocloreto de cloruro de picolinoilo (15,8 mg, 0,088, 3 equiv), con trietilamina (11,7 µL, 0,084 mmoles,

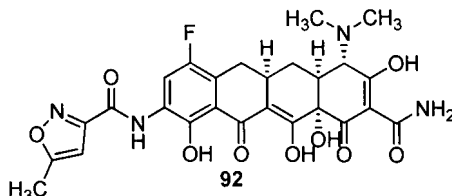
3 equiv), y Pd-C al 10% (10 mg), proporcionaron un aceite bruto. La HPLC de fase inversa preparativa del producto bruto se realizó en un sistema Waters Autopurification utilizando una columna Polymerx 10 μ RP- γ 100 R [30 $\times$ 21,20 mm, 10 micras, disolvente A: HCl 0,05 N en agua, disolvente B: CH₃CN; volumen de inyección: 2,5 mL (HCl 0,05 N en agua); gradiente: 10 $\rightarrow$ 60% de B a lo largo de 20 min; recogida de la fracción dirigida a la masa]. Las fracciones con el PM deseado, que eluyeron a 14,8-16,4 min, se recogieron y se liofilizaron para proporcionar 5,8 mg del compuesto deseado **90** (37%): RMN H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ 8,73-8,69 (m, 1 H), 8,58-8,52 (m, 1 H), 8,27-8,21 (m, 1 H), 8,08-8,00 (m, 1 H), 7,66-7,60 (m, 1 H), 4,09 (s, 1 H), 3,29-2,92 (m, 9 H), 2,38-2,18 (m, 2 H), 1,72-1,60 (m, 1 H); MS (ESI) m/z 553,27 (M+H).

Compuesto **91**



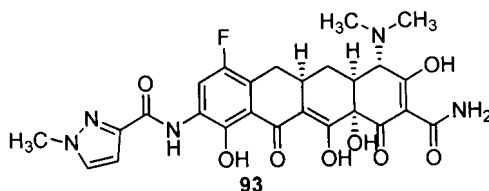
Preparado mediante el procedimiento general anterior con los siguientes reactivos: anilina **2-6** (31,0 mg, 0,042 mmoles, 1 equiv), cloruro de 1-metilpirrol-2-carbonilo (22 mg, 0,15 mmoles, 3 equiv), y Pd-C al 10% (10 mg). La HPLC preparativa de fase inversa del producto bruto se realizó en un sistema Waters Autopurification utilizando una columna Polymerx 10 μ RP- γ 100 R [30 $\times$ 21,20 mm, 10 micras, disolvente A: HCl 0,05 N en agua, disolvente B: CH₃CN; volumen de inyección: 2,0 mL (HCl 0,05 N en agua); gradiente: 20 $\rightarrow$ 70% de B a lo largo de 20 min; recogida de la fracción dirigida a la masa]. Las fracciones con el PM deseado se recogieron y se liofilizaron y se volvieron a purificar a través del mismo sistema con el gradiente: 10 $\rightarrow$ 60% de B a lo largo de 20 min. Las fracciones con el PM deseado, que eluyeron a 15,5-16,5 min, se recogieron y se liofilizaron para proporcionar 2,5 mg del compuesto deseado **91** (11%): RMN H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ 8,20 (d, J = 11,6 Hz, 1 H), 6,98-6,86 (m, 2 H), 6,17-6,10 (m, 1 H), 4,08 (s, 1 H), 3,94 (s, 3 H), 3,19-2,90 (m, 9 H), 2,33-2,18 (m, 2 H), 1,80-1,56 (m, 1 H); MS (ESI) m/z 555,32 (M+H).

Compuesto **92**



Preparado mediante el procedimiento general anterior con los siguientes reactivos: anilina **2-6** (31,0 mg, 0,042 mmoles, 1 equiv), cloruro de 5-metilisoxazolo-3-carbonilo (19,0 mg, 0,13 mmoles, 3 equiv), y Pd-C al 10% (10 mg). La HPLC preparativa de fase inversa del producto bruto se realizó en un sistema Waters Autopurification utilizando una columna Polymerx 10 μ RP- γ 100 R [30 $\times$ 21,20 mm, 10 micras, disolvente A: HCl 0,05 N en agua, disolvente B: CH₃CN; volumen de inyección: 2,8 mL (HCl 0,05 N en agua); gradiente: 10 $\rightarrow$ 60% de B a lo largo de 20 min; recogida de la fracción dirigida a la masa]. Las fracciones con el PM deseado, que eluyeron a 14,5-15,5 min, se recogieron y se liofilizaron para proporcionar 4,0 mg del compuesto deseado **92** (17%): RMN H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ 8,32 (d, J = 11,0 Hz, 1 H), 6,59 (s, 1 H), 4,09 (s, 1 H), 3,19-2,90 (m, 9 H), 2,52 (s, 3 H), 2,34-2,18 (m, 2 H), 1,71-1,58 (m, 1 H); MS (ESI) m/z 557,26 (M+H).

Compuesto **93**

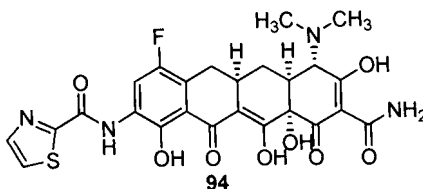


15

Preparado mediante el procedimiento general anterior con los siguientes reactivos: anilina **2-6** (30,0 mg, 0,041 mmoles, 1 equiv), cloruro de 1-metil-1H-pirazolo-3-carbonilo (16,8 mg, 0,12 mmoles, 3 equiv), y Pd-C al 10% (20 mg). La HPLC preparativa de fase inversa del producto bruto se realizó en un sistema Waters Autopurification utilizando una columna Polymerx 10 μ RP- γ 100 R [30 $\times$ 21,20 mm, 10 micras, disolvente A: HCl 0,05 N en agua, disolvente B: CH₃CN; volumen de inyección: 3,2 mL (HCl 0,05 N en agua); gradiente: 10 $\rightarrow$ 60% de B a lo largo de 20 min; recogida de la fracción dirigida a la masa]. Las fracciones con el PM deseado, que eluyeron a 12,5-14,5 min, se recogieron y se liofilizaron para proporcionar 11,2 mg del compuesto deseado **93** (49%): RMN H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ 8,38 (d, J = 11,0 Hz, 1 H), 7,68 (s, 1 H), 6,82-6,76 (m, 1 H), 4,09 (s, 1 H), 3,99 (s, 3 H), 3,16-2,90 (m, 9 H), 2,31-2,16 (m, 2 H), 1,70-1,56 (m, 1 H); MS (ESI) m/z 556,31 (M+H).

25

Compuesto **94**

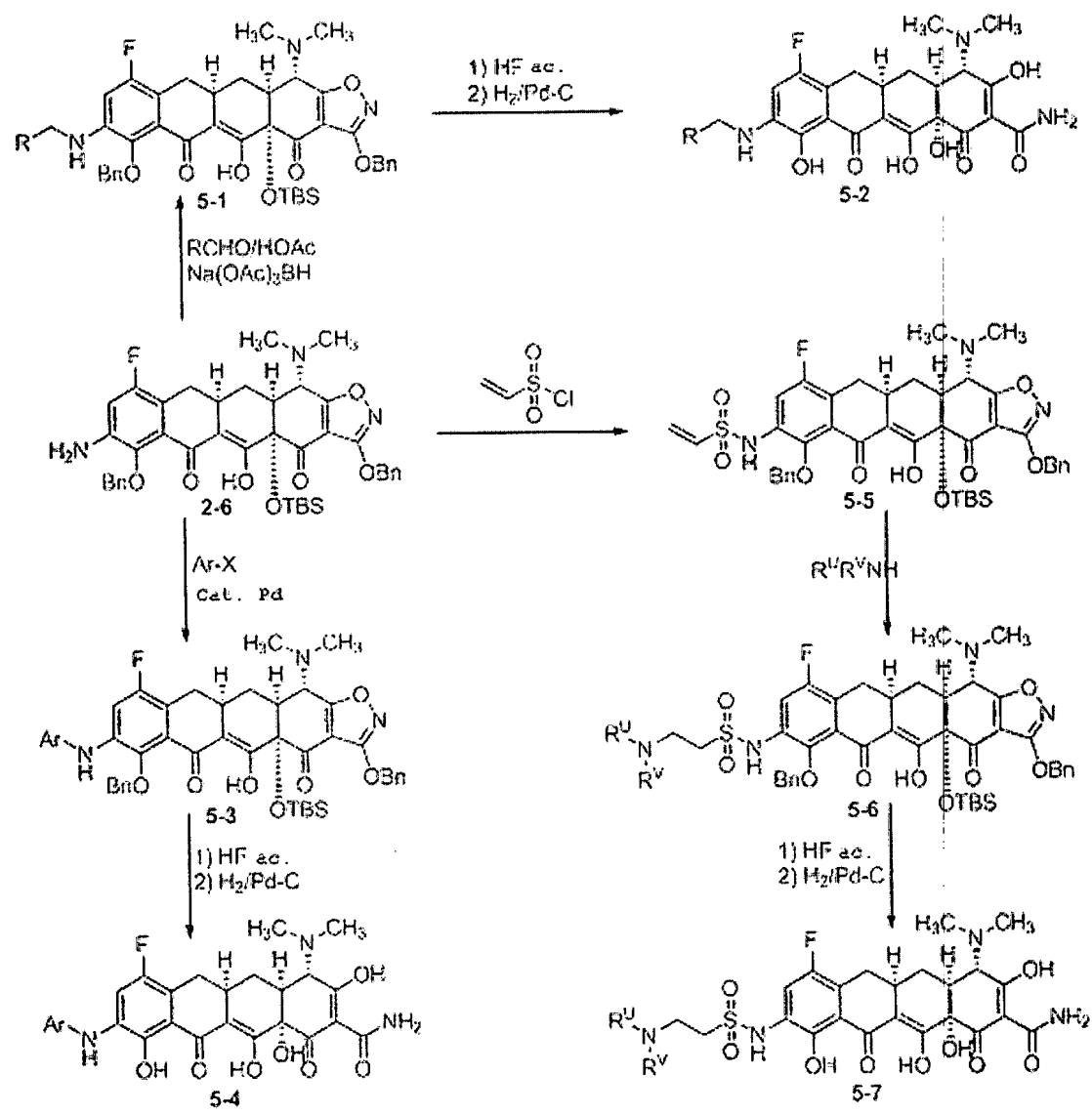


30

Preparado mediante el procedimiento general anterior con los siguientes reactivos: anilina **2-6** (30,0 mg, 0,041 mmoles, 1 equiv), cloruro de 1,3-tiazolo-2-carbonilo (17,8 mg, 0,12 mmoles, 3 equiv), y Pd-C al 10% (15 mg). La HPLC preparativa de fase inversa del producto bruto se realizó en un sistema Waters Autopurification utilizando una columna Polymerx 10 μ RP- γ 100 R [30 $\times$ 21,20 mm, 10 micras, disolvente A: HCl 0,05 N en agua, disolvente B: CH₃CN; volumen de inyección: 3,2 mL (HCl 0,05 N en agua); gradiente: 10 $\rightarrow$ 60% de B a lo largo de 20 min; recogida de la fracción dirigida a la masa]. Las fracciones con el PM deseado, que eluyeron a 14,6-17,0 min, se recogieron y se liofilizaron para proporcionar 5,4 mg del compuesto deseado **94** (23%): RMN H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ 8,38 (d, J = 11,0 Hz, 1 H), 8,02 (d, J = 3,0 Hz, 1 H), 7,95 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 4,09 (s, 1 H), 3,20-2,90 (m, 9 H), 2,34-2,17 (m, 2 H), 1,70-1,56 (m, 1 H); MS (ESI) m/z 559,23 (M+H).

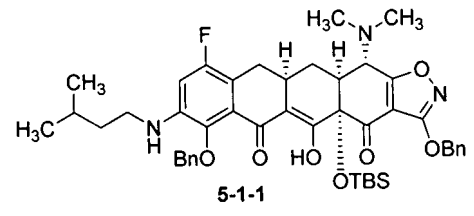
Ejemplo 5. Síntesis de los Compuestos de la Fórmula Estructural (A),
donde Y es -N(R^A)(R^B), o -NH-SO₂-(CH₂)₂-N(R^A)(R^B).

Esquema 5



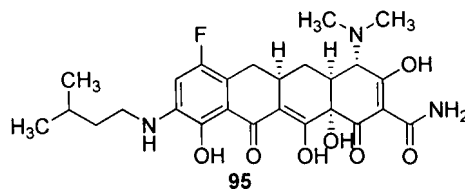
En el Esquema 5, R representa -alquilo C₁-C₆, -alquilen(C₀-C₅)-carbociclilo, -alquilen(C₀-C₅)-arilo, -alquilen(C₀-C₅)-heterociclilo, -alquilen(C₀-C₅)-heteroarilo, -alquilen(C₁-C₃)-N(R^A)(R^B); Ar representa un grupo arilo o heteroarilo; y R^U y R^V son R^A y R^B, respectivamente, como se define en la Fórmula Estructural (B).

Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con el Esquema 5.
Compuesto 5-1-1



El compuesto 2-6 (150 mg, 0,203 mmoles, 1,0 equiv) se disolvió en 1,2-dicloroetano (3 mL). Se añadieron HOAc (58,1 µL, 1,01 mmoles, 5 equiv.) e isovaleraldehído (32,9 µL, 0,304 mmoles, 1,5 equiv). La mezcla se agitó durante 1 h. Se añadió Na(OAc)₃BH (129 mg, 0,609 mmoles, 3,0 equiv) y la mezcla

Compuesto 95



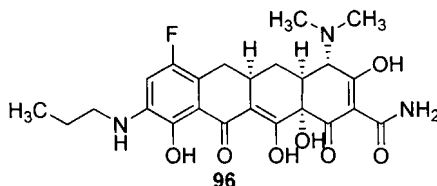
Se añadió HF acuoso (0,3 mL, 48-50%) a una solución en CH₃CN (1,5 mL) de **5-1-1** (250 mg bruto) en un vial de plástico a 25°C. La reacción se agitó a 25°C durante 18 hrs. La mezcla resultante se vertió en una solución acuosa (10 mL) de K₂HPO₄ (2 g). La solución se extrajo con EtOAc (3 x 15 mL).

10

15

25

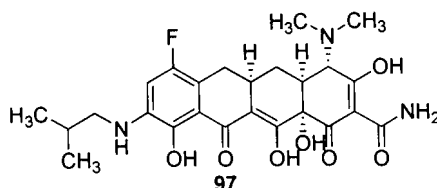
Compuesto 96



30

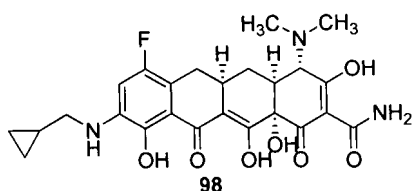
1 H), 2,27-2,20 (m, 1 H), 1,82-1,72 (m, 2 H), 1,71-1,60 (m, 1 H), 1,05 (t, $J = 7,4$ Hz, 3 H); MS (ESI) m/z 490,32 (M+H).

Compuesto 97



- 5 RMN H^1 (400 MHz, CD_3OD) δ 7,34 (d, $J = 9,2$ Hz, 1 H), 4,10 (s, 1 H), 3,34 (t, $J = 7,8$ Hz, 2 H), 3,04 (s, 3 H), 2,96 (s, 3 H), 3,24 -2,95 (m, 11 H), 2,33 (t, $J = 13,7$ Hz, 1 H), 2,27-2,20 (m, 1 H), 2,11-1,98 (m, 1 H), 1,71-1,60 (m, 1 H), 1,08 (d, $J = 6,9$ Hz, 6 H); MS (ESI) m/z 504,46 (M+H).

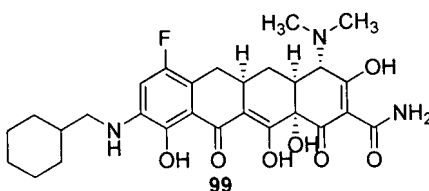
Compuesto 98



10

RMN H^1 (400 MHz, CD_3OD) δ 7,43 (d, $J = 8,7$ Hz, 1 H), 4,10 (s, 1 H), 3,34 (t, $J = 7,8$ Hz, 2 H), 3,04 (s, 3 H), 2,96 (s, 3 H), 3,28 -2,95 (m, 11 H), 2,41-2,31 (m, 1 H), 2,27-2,20 (m, 1 H), 2,11-1,98 (m, 1 H), 1,72-1,60 (m, 1 H), 1,20-1,11 (m, 1 H), 0,74-0,68 (m, 2 H), 0,43-0,38 (m, 2 H); MS (ESI) m/z 502,40 (M+H).

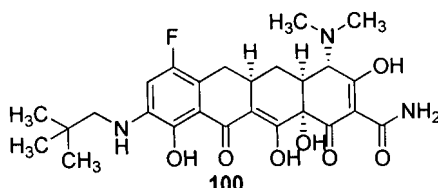
- 15 Compuesto 99



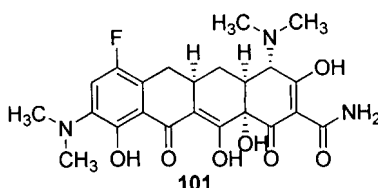
RMN H^1 (400 MHz, CD_3OD) δ 6,97-6,89 (m, 1 H), 4,07 (s, 1 H), 3,34 (t, $J = 7,8$ Hz, 2 H), 3,03 (s, 3 H), 2,95 (s, 3 H), 3,14-2,92 (m, 11 H), 2,30-2,15 (m, 2 H), 1,89-1,59 (m, 7 H), 1,38-1,20 (m, 3 H), 1,11-1,00 (m, 2 H); MS (ESI) m/z 544,50 (M+H).

20

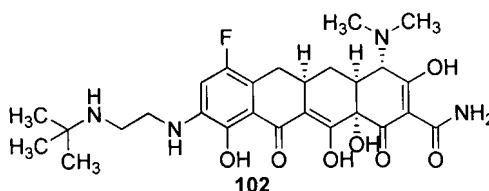
Compuesto 100



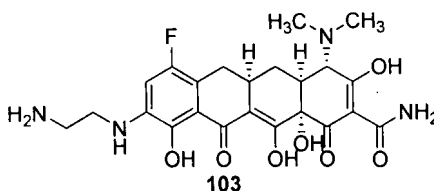
- 25 RMN H^1 (400 MHz, CD_3OD) δ 6,83 (d, $J = 10,5$ Hz, 1 H), 4,06 (s, 1 H), 3,34 (t, $J = 7,8$ Hz, 2 H), 3,03 (s, 3 H), 2,95 (s, 3 H), 3,11 -2,93 (m, 5 H), 2,27-2,14 (m, 2 H), 1,67-1,57 (m, 1 H), 1,04 (s, 9 H); MS (ESI) m/z 518,48 (M+H).

Compuesto **101**

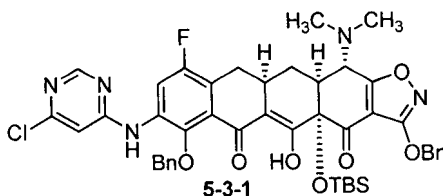
RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,46-7,42 (m, 1 H), 4,15 (s, 1 H), 3,33 (s, 6 H), 3,04 (s, 3 H), 2,96 (s, 3 H), 3,17 -2,95 (m, 3 H), 2,44-2,34 (m, 1 H), 2,29-2,22 (m, 1 H), 1,71-1,60 (m, 1 H); MS (ESI) m/z 476,29 (M+H).

Compuesto **102**

Preparado de un modo similar a **95** utilizando $\text{tBuN}(\text{Cbz})\text{CH}_2\text{CHO}$: RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 6,72 (d, $J = 11,0$ Hz, 1 H), 4,07 (s, 1 H), 3,54-3,46 (m, 2 H), 3,26-3,19 (m, 2 H), 3,03 (s, 3 H), 2,95 (s, 3 H), 3,14-2,92 (m, 3 H), 2,23-2,14 (m, 2 H), 1,67-1,55 (m, 1 H), 1,38 (s, 9 H); MS (ESI) m/z 547,51 (M+H).

Compuesto **103**

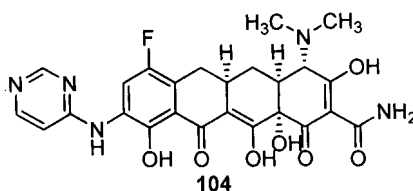
El compuesto **103** también se aisló a partir de la preparación de **102**: RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 6,71 (d, $J = 11,0$ Hz, 1 H), 4,07 (s, 1 H), 3,47 (t, $J = 6,0$ Hz, 2 H), 3,17 (t, $J = 6,0$ Hz, 2 H), 3,03 (s, 3 H), 2,95 (s, 3 H), 3,13-2,92 (m, 3 H), 2,23-2,12 (m, 2 H), 1,66-1,54 (m, 1 H); MS (ESI) m/z 491,42 (M+H).

Compuesto **5-3-1**

Un recipiente que contenía la anilina **2-6** (18,2 mg, 0,024 mmoles, 1 equiv), Pd_2dba_3 (3,0 mg, 0,0033 mmoles, 0,13 equiv), Xantphos (3,4 mg, 0,0059 mmoles, 0,25 equiv), K_3PO_4 (40 mg, 0,188 mmoles, 7,8 equiv) y 4,6-dicloropirimidina (6,5 mg, 0,044 mmoles, 1,8 equiv) se evacuó y se volvió a cargar con gas nitrógeno tres veces. Se añadió dioxano (500 μL), y la mezcla de reacción se agitó vigorosamente y se calentó a 80°C durante 4,5 h. La mezcla de

reacción se filtró a través de celite y se concentró a presión reducida. La HPLC preparativa de fase inversa del aceite de color amarillo resultante se realizó en un sistema Waters Autopurification utilizando una columna Sunfire Prep C18 OBD [5 μ m, 19 $\times$ 50 mm; velocidad de flujo, 20 mL/min; Disolvente A: H₂O con HCO₂H al 0,1%; Disolvente B: CH₃CN con HCO₂H al 0,1%; volumen de inyección: 1,8 mL (CH₃CN); gradiente: 80 $\rightarrow$ 100% de B a lo largo de 15 min; recogida de la fracción dirigida a la masa]. Las fracciones con el PM deseado, que eluyeron a 9,2-9,8 min, se recogieron y se liofilizaron para proporcionar 7,5 mg del compuesto **5-3-1** (37%). RMN H¹ (400 MHz, CDCl₃) δ 15,97 (s, 1 H), 8,48 (s, 1 H), 8,33 (d, J = 5,5 Hz, 1 H), 7,52-7,46 (m, 2 H), 7,40-7,28 (m, 8 H), 7,07 (s, 1 H), 6,11 (s, 1 H), 5,34 (s, 2 H), 4,97 (d, J = 11,6 Hz, 1 H), 4,88 (d, J = 11,0 Hz, 1 H), 3,95 (d, J = 10,4 Hz, 1 H), 3,28-3,19 (m, 1 H), 3,09-2,98 (m, 1 H), 2,61-2,54 (m, 1 H), 2,54-2,39 (m, 8 H), 2,16 (d, J = 14,6 Hz, 1 H), 0,83 (s, 9 H), 0,28 (s, 3 H), 0,14 (s, 3 H); MS (ESI) m/z 852,57 (M+H).

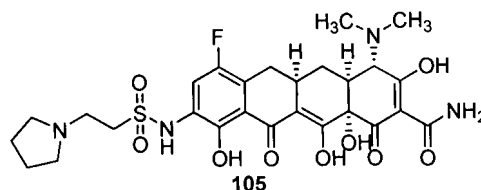
15 Compuesto **104**



A una solución de **5-3-1** (7,5 mg, 0,0088 mmoles, 1 equiv) en dioxano (1,4 mL) se le añadió una solución acuosa de HF (50%, 200 μ L). Al cabo de 15,5 h, la solución de reacción se vertió en una solución acuosa de K₂HPO₄ (2,4 g en 20 mL) y se extrajo con EtOAc (2 $\times$ 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron, y se concentraron a presión reducida. Se añadió paladio sobre carbono (10%, 10 mg) a una solución de este aceite en dioxano:MeOH (1:1, 1 mL). El matraz se equipó con un septo y se evacuó y se volvió a cargar tres veces con gas hidrógeno. El gas hidrógeno se hizo burbujear a través de la solución de reacción durante tres minutos, y la mezcla de reacción se agitó en una atmósfera (balón) de gas hidrógeno durante 2,5 h. La mezcla de reacción se filtró a través de celite para eliminar el catalizador de paladio y se concentró a presión reducida. Purificación mediante HPLC de fase inversa preparativa del aceite resultante se realizó en un sistema Waters Autopurification utilizando una columna Polymerx 10 μ RP- γ 100 R [30 $\times$ 21,20 mm, 10 micras, disolvente A: HCl 0,05 N en agua, disolvente B: CH₃CN; volumen de inyección: 2,0 mL (HCl 0,05 N en agua); elución con un gradiente de 10 $\rightarrow$ 50% de B a lo largo de 10 min, después se mantuvo al 100% durante 5 min; recogida de la

fracción dirigida a la masa]. Las fracciones con el PM deseado, que eluyeron a 6,90-7,80 min, se recogieron y se liofilizaron para proporcionar 2,2 mg de **104** (48%). RMN H^1 (400 MHz, CD_3OD) δ 8,83 (s, 1 H), 8,37-8,25 (m, 1 H), 8,18-8,05 (m, 1 H), 7,30-7,20 (m, 1 H), 4,10 (s, 1 H), 3,20-2,90 (m, 9 H), 2,40-2,29 (m, 1 H), 2,27-2,19 (m, 1 H), 1,72-1,58 (m, 1 H); MS (ESI) m/z 526,31 (M+H).

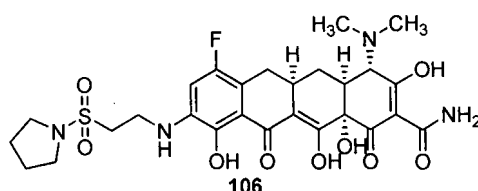
Compuesto **105**



A una solución de la anilina **2-6** (30,0 mg, 0,041 mmoles, 1 equiv) en 1,2-dicloroetano (500 μ L) se le añadieron piridina (16,3 μ L, 0,20 mmoles, 5 equiv) y cloruro de 2-cloroetanosulfonilo (21 μ L, 0,20 mmoles, 5 equiv). El recipiente de reacción se selló y se calentó a 45°C. Al cabo de una hora, la reacción era un gel sólido de color amarillo, y se añadieron otros 500 μ L de 1,2-dicloroetano para formar una suspensión y la reacción se selló y se calentó a 45°C. Al cabo de 18,5 h se añadió pirrolidina (68 μ L, 0,82 mmoles, 20 equiv) y la reacción se calentó a 45°C durante 2,5 horas. La solución se vertió en tampón fosfato acuoso de pH 7 (8 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 25 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron, y se concentraron a presión reducida. A una solución de este aceite bruto en CH_3CN (1,8 mL) se le añadió una solución acuosa de HF (50%, 300 μ L). Al cabo de 15 h, la solución de reacción se vertió en una solución acuosa de K_2HPO_4 (3,6 g en 30 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 15 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron, y se concentraron a presión reducida. Se añadió paladio sobre carbono (10%, 8,4 mg) a una solución de este aceite en dioxano:MeOH (1:1, 1,2 mL). El matraz se equipó con un septo y se evacuó y se volvió a cargar tres veces con gas hidrógeno, y la mezcla de reacción se agitó en una atmósfera (balón) de gas hidrógeno durante 1,5 h. Se añadieron otros 10 mg de catalizador de paladio y la reacción se evacuó y se volvió a cargar con gas hidrógeno como antes. Al cabo de 6 h, la mezcla de reacción se filtró a través de celite para eliminar el catalizador de paladio y se concentró a presión reducida. La purificación mediante HPLC de fase inversa preparativa del aceite resultante se realizó en un sistema Waters Autopurification utilizando una columna Polymerx 10 μ RP- γ 100 R [30 x 21,20 mm, 10 micras, disolvente A: HCl 0,05 N en agua, disolvente B: CH_3CN ; volumen de inyección: 3,5 mL (HCl 0,05 N en agua); elución con un

gradiente de 0→100% de B a lo largo de 10 min, después se mantuvo al 100% durante 5 min; recogida de la fracción dirigida a la masa]. Dos grupos de fracciones con el PM deseado, que eluyeron a 6,3-7,1 min y 8,7-9,3 min, se recogieron separadamente y se liofilizaron para proporcionar 9,7 mg del compuesto bruto **105**. La purificación a través de HPLC de fase inversa preparativa con elución con un gradiente de 20→70% de B a lo largo de 20 min; recogida de la fracción dirigida a la masa] proporcionó 3,3 mg de **105** puro (13%): RMN H^1 (400 MHz, CD_3OD) δ 7,44 (d, $J = 9,8$ Hz, 1 H), 4,09 (s, 1 H), 3,79-3,65 (m, 4 H), 3,63-3,56 (m, 2 H), 3,18-2,90 (m, 11 H), 2,35-2,26 (m, 1 H), 2,26-2,10 (m, 3 H), 2,10-1,96 (m, 2 H), 1,69-1,59 (m, 1 H); MS (ESI) m/z 609,36 (M+H).

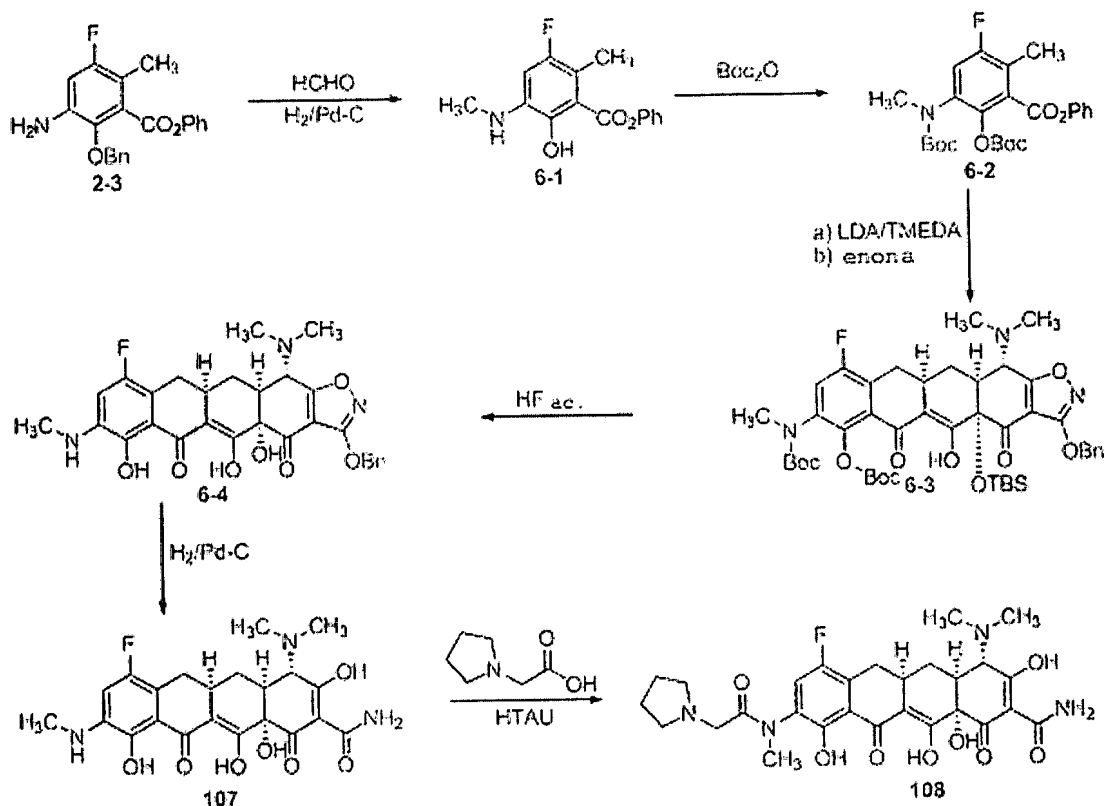
Compuesto **106**



El compuesto **106** (1,7 mg, 7%) también se aisló a partir de la preparación del compuesto **105**: RMN H^1 (400 MHz, CD_3OD) δ 6,71 (d, $J = 11,0$ Hz, 1 H), 4,06 (s, 1 H), 3,67-3,60 (m, 2 H), 3,38-3,33 (m, 4 H), 3,09-2,90 (m, 9 H), 2,24-2,13 (m, 2 H), 1,95-1,91 (m, 5 H), 1,90-1,85 (m, 1 H), 1,68-1,55 (m, 1 H); MS (ESI) m/z 609,36 (M+H).

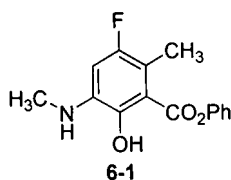
Ejemplo 6. Síntesis de los Compuestos **107** y **108**

Esquema 6



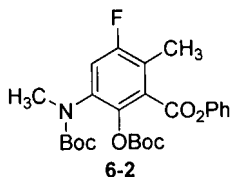
Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con el Esquema 6.

Compuesto 6-1



- 5 El Compuesto 2-3 (5,0 g, 14,25 mmoles, 1,0 equiv) en MeOH (20 mL) se añadió a una solución acuosa de HCHO (2,3 g, 37%, 28,50 mmoles, 2,0 equiv) y paladio sobre carbono (0,5 g, 10% en peso). La reacción se purgó con hidrógeno y se agitó en H₂ (balón) a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y se concentró para proporcionar 1,3 g del
- 10 compuesto 6-1 bruto en forma de un sólido de color amarillo.

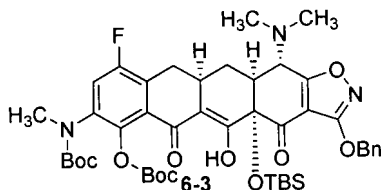
Compuesto 6-2



- 15 Al compuesto 6-1 (0,9 g, 3,27 mmoles, 1,0 equiv) en DCM se le añadió Boc₂O (2,14 g, 9,81 mmoles, 3,0 equiv) gota a gota. Se añadió DMAP (135 mg, 15% en peso) a la mezcla y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró. El compuesto bruto se purificó mediante

5

Compuesto 6-3



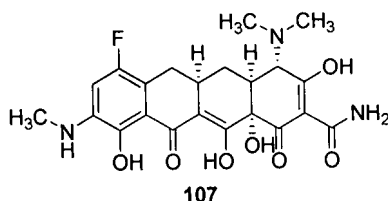
10

15

20

25

Compuesto 107

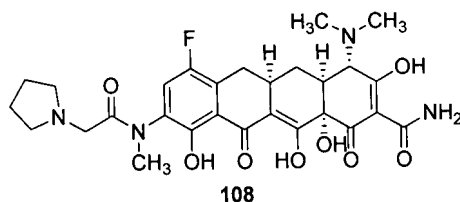


El Compuesto **6-3** (120 mg, 0,14 mmoles) se disolvió en THF (5 mL) y se

añadió gota a gota HF acuoso (40%, 2 mL). La solución de color amarillo se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La solución de color rojo oscuro resultante se añadió lentamente a una solución acuosa de K_2HPO_4 agitando. El pH de la mezcla se ajustó con una solución acuosa de K_2HPO_4 a aproximadamente 8. La mezcla de color amarillo se extrajo con EtOAc dos veces. Los extractos en EtOAc combinados se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron para producir el producto bruto.

El compuesto bruto anterior (120 mg, bruto, ~0,14 mmoles, 1,0 equiv) se disolvió en MeOH de grado HPLC (10 mL) y se añadió Pd-C al 10% (25 mg, 0,03 mmoles, 0,2 equiv). La mezcla se purgó con hidrógeno haciendo burbujear hidrógeno agitando suavemente con durante 5 min. La reacción se agitó después vigorosamente en un balón de hidrógeno a temperatura ambiente durante 2 hr. El análisis LC-MS indicó que se había completado la reacción. El catalizador se separó mediante filtración y la mezcla se concentró, el residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa para proporcionar el compuesto **107** deseado (50 mg, 78%) en forma de un sólido de color amarillo. RMN H^1 (400 MHz, CD_3OD) δ 7,462 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H), 4,14 (s, 1 H), 3,21-2,93 (m, 9 H), 3,10 (s, 3 H), 2,38-2,25 (m, 2 H), 1,68-1,62 (m, 1 H); MS (ESI) m/z 462,2 (M+H).

Compuesto **108**



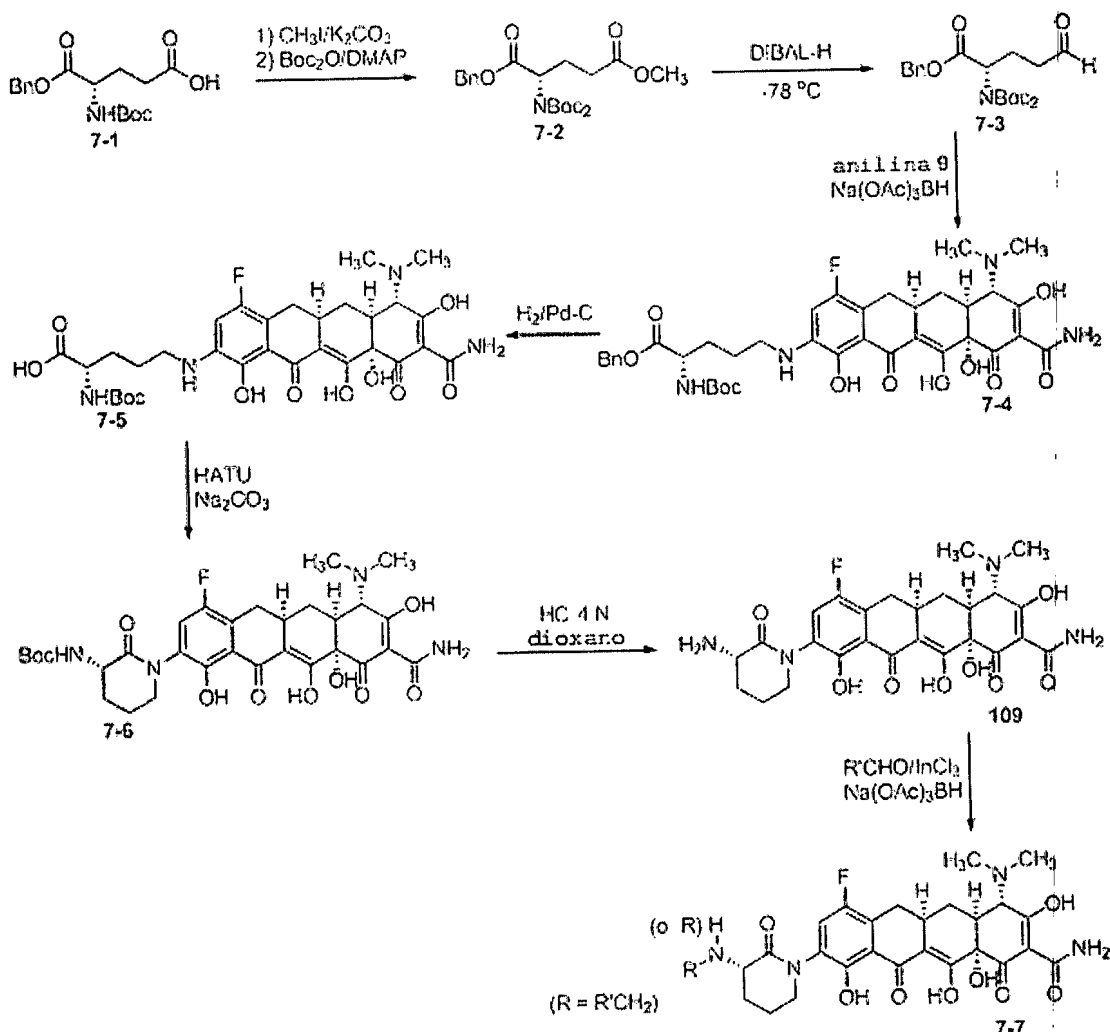
20

Al compuesto **107** (15 mg, 0,033 mmoles, 1,0 equiv) en THF (2 mL) se le añadieron ácido pirrolidin-1-il-acético (10,2 mg, 0,066 mmoles, 2,0 equiv), Na_2CO_3 (10,2 mg, 0,066 mmoles, 2,0 equiv) y HATU (25,5 mg, 0,066 mmoles, 2,0 equiv). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. El análisis LC-MS indicó la que se había completado la reacción. La mezcla de reacción se concentró a vacío, el producto bruto se purificó mediante HPLC de fase inversa para proporcionar el compuesto **108** deseado (2,1 mg) en forma de un sólido de color amarillo. RMN H^1 (400 MHz, CD_3OD) δ 7,44-7,40 (m, 1 H), 4,02-3,97 (m, 2 H), 3,83-3,76 (m, 1 H), 3,60-3,58 (m, 2 H), 3,15 (d, $J = 6,4$ Hz, 3 H), 3,03-2,83 (m, 11 H), 2,31-2,13 (m, 2 H), 2,03-1,85 (m, 4 H), 1,61-1,52 (m, 1 H); MS (ESI) m/z 572,9 (M+H).

30

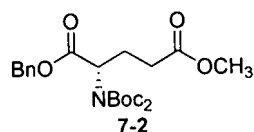
Ejemplo 7. Síntesis de los Compuestos 109-112

Esquema 7



Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con el Esquema 7.

Compuesto 7-2

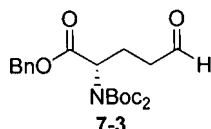


5 A éster 1-bencílico de ácido Boc-L-glutámico (**7-1**) (3,00 g, 8,89 mmoles, 1,0 eq) en DMF (20 mL) a rt se le añadieron carbonato de potasio (1,84 g, 13,33 mmoles, 1,5 eq) y metilo yoduro (0,67 mL, 10,74 mmoles, 1,2 eq). La mezcla se diluyó con EtOAc (200 mL), se lavó con agua (200 mL), bicarbonato de sodio acuoso saturado (100 mL x 2), y salmuera (100 mL x 1). La solución en EtOAc se
10 secó sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío: R_f 0,33 (20% EtOAc/hexano).

Se añadieron Boc_2O (2,91 g, 13,33 mmoles, 1,5 eq), DMAP (54 mg, 0,44 mmoles, 0,05 eq), y DIEA (3,10 mL, 17,80 mmoles, 2 eq) al intermedio anterior en acetonitrilo (20 mL). La solución se agitó a rt durante 60 hrs, se añadió a bicarbonato de sodio acuoso saturado (100 mL), y se extrajo con EtOAc (100 mL
15 x 1, 50 mL x 2). Los extractos en EtOAc se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio, y se concentraron a vacío para producir el producto deseado **7-2** en

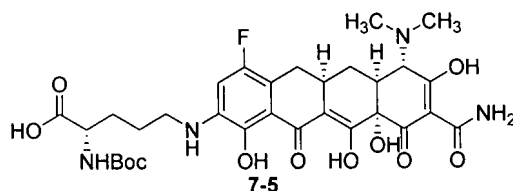
forma de un líquido descolorido (cuantitativo): R_f 0,45 (20% EtOAc/hexano); RMN H^1 (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,25-7,35 (m, 5 H), 5,14 (s, 2 H), 4,95 (dd, $J = 4,9, 9,8$ Hz, 1 H), 3,65 (s, 3 H), 2,43-2,52 (m, 1 H), 2,37-2,42 (m, 2 H), 2,15-2,25 (m, 1 H), 1,42 (s, 18 H); MS (ESI) m/z 452,3 (M+H).

5 Compuesto 7-3



Al compuesto 7-2 (8,89 mmoles, 1 eq) en éter dietílico anhidro (40 mL) a -78°C se le añadió DIBAL-H (12,33 mL, 1 M/hexano, 12,33 mmoles, 1,25 eq) gota a gota. La reacción se agitó a -78°C durante 2 hrs. Se añadió DIBAL-H adicional (1,20 mL, 1 M/hexano, 1,20 mmoles). La reacción se agitó a -78°C durante otra hora y se sofocó con HOAc (2,80 mL) a -78°C. La reacción se templó a rt y se añadió a carbonato de sodio acuoso al 10% (75 mL). La mezcla se agitó durante 15 min y se extrajo con cloruro de metileno (200 mL x 1, 50 mL x 2). Los extractos en cloruro de metileno se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio, y se concentraron a vacío para producir el producto deseado 7-3 (cuantitativo): R_f 0,40 (20% EtOAc/hexano); RMN H^1 (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,75 (s, 1 H), 7,25-7,35 (m, 5 H), 5,14 (s, 2 H), 4,87-4,92 (m, 1 H), 2,45-2,65 (m, 3 H), 2,12-2,22 (m, 1 H), 1,42 (s, 18 H); MS (ESI) m/z 422,3 (M+H).

Compuesto 7-5



20

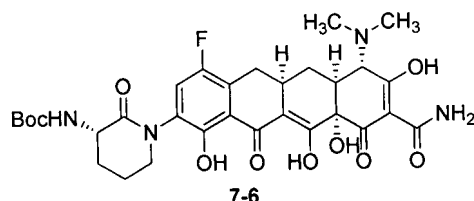
A la anilina 9 (90 mg, 0,20 mmoles, sal bis-HCl, 1 eq) en DMF anhidra (2 mL) se le añadieron el aldehído 7-3 (101 mg, 0,24 mmoles, 1,2 eq), trietilamina (0,028 mL, 0,20 mmoles, 1 eq), y $Na(OAc)_3BH$ (64 mg, 0,30 mmoles, 1,5 eq). La solución se agitó a rt durante 1 hr y se añadió lentamente a éter dietílico (50 mL) agitando rápidamente. El sólido de color amarillo se recogió, se lavó con más éter dietílico (5 mL x 3), y se secó a vacío para proporcionar el intermedio 7-4.

El intermedio 7-4 se disolvió en dioxano/metanol (5 mL, 1:4 v/v, que contenía HCl 0,1 N). Se añadió Pd-C al 10% (85 mg, 0,04 mmoles, 0,2 eq). La mezcla se purgó con hidrógeno y se agitó a 1 atm hidrógeno a rt durante 1 hr. El catalizador se filtró con un pequeño lecho de Celite y se lavó con metanol (2 mL x 3). El producto filtrado se concentró a vacío. El producto bruto se purificó

30

mediante HPLC preparativa de fase inversa utilizando metanol y HCl 0,05 N/agua como fases móviles. El secado libre produjo la mayoría del producto desprotegido con Boc en forma de un sólido de color pardo (25 mg, 22%, 2 etapas), que se volvió a proteger mediante tratamiento con Boc₂O (11 mg, 0,050 mmoles, 1,1 eq) y DIEA (0,039 mL, 0,22 mmoles, 5 eq) en THF/agua (5 mL, 1:1 v/v) a rt durante 1 hr. La concentración produjo el producto deseado **7-5** en forma de un sólido de color amarillo: MS (ESI) *m/z* 663,2 (M+H), que se utilizó directamente en las etapas subsiguientes sin purificación adicional.

Compuesto **7-6**

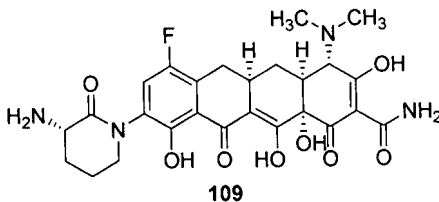


10

A una suspensión de compuesto **7-5** (0,044 mmoles, 1 eq) y carbonato de sodio (7 mg, 0,066 mmoles, 1,5 eq) en THF a rt se le añadió HATU (20 mg, 0,053 mmoles, 1,2 eq). La mezcla se agitó rápidamente a rt durante 2 hrs. Se añadió metanol (5 mL). Los sólidos se separaron mediante filtración. El producto filtrado se concentró a presión reducida para producir **7-6** bruto en forma de un sólido de color amarillo: MS (ESI) *m/z* 645,1 (M+H).

15

Compuesto **109**

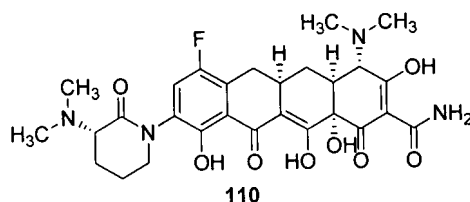


El Compuesto **7-6** (0,044 mmoles) se trató con HCl/dioxano 4 N (5 mL) a rt durante la noche y se concentró a vacío. El residuo se volvió a disolver en metanol (1 mL) y se añadió gota a gota a éter dietílico (50 mL) agitando rápidamente. Los precipitados de color amarillo se recogieron, se lavaron con más éter dietílico (5 mL x 3), y se secaron a vacío para proporcionar **109** bruto en forma de un sólido de color pardo.

Una quinta parte del producto bruto anterior se purificó mediante HPLC de fase inversa para producir **109** puro en forma de un sólido de color amarillo (1,5 mg, 31%): RMN H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ 7,36 (d, 9,2 Hz, 1 H), 4,09-4,15 (m, 1 H), 4,08 (s, 1 H), 3,70-3,80 (m, 1 H), 3,58-3,68 (m, 1 H), 2,90-3,50 (m, 12 H), 2,30-2,45 (m, 2 H), 2,10-2,25 (m, 3 H), 1,95-2,10 (m, 1 H), 1,58-1,70 (m, 1 H); MS (ESI) *m/z* 545,1 (M+H).

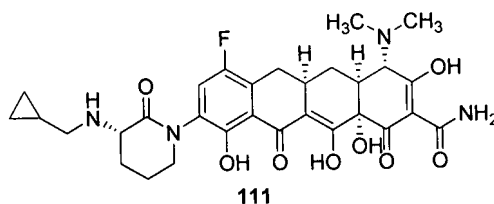
30

Compuesto 110



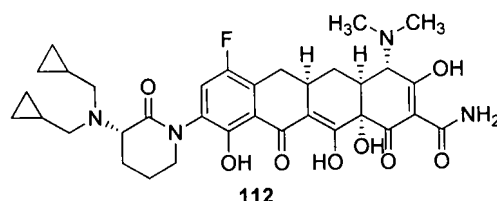
A 2/5 de **109** bruto (0,018 mmoles, 1 eq) en DMF (1 mL) se le añadieron formaldehído acuoso (0,007 mL, 36,5%/agua, 0,094 mmoles, 5 eq), InCl_3 (0,4 mg, 0,002 mmoles, 0,1 eq), y $\text{Na(OAc)}_3\text{BH}$ (15 mg, 0,071 mmoles, 4 eq). La reacción se agitó a rt durante 2 hrs y se sofocó con HCl 0,5 N/metanol (1 mL). La solución se añadió gota a gota a éter dietílico (100 mL) agitando rápidamente. Los precipitados se recogieron, se lavaron con más éter dietílico (2 mL x 4), y se purificaron mediante HPLC de fase inversa para proporcionar el compuesto **110** deseado en forma de un sólido de color amarillo (1,8 mg, 18%): RMN H^1 (400 MHz, CD_3OD) δ 7,7,44 (d, $J = 9,1$ Hz, 1 H), 4,37 (dd, $J = 6,1, 11,6$ Hz, 1 H), 4,09 (s, 1 H), 3,60-3,75 (m, 2 H), 2,92-3,50 (m, 15 H), 2,86 (s, 3 H), 2,10-2,50 (m, 6 H), 1,60-1,72 (m, 1 H); MS (ESI) m/z 573,3 (M+H).

Compuesto 111



A 2/5 de **109** bruto (0,018 mmoles, 1 eq) en DMF (1 mL) se le añadieron ciclopropanocarboxaldehído (1,4 μL , 0,018 mmoles, 1 eq), InCl_3 (0,4 mg, 0,002 mmoles, 0,1 eq), y $\text{Na(OAc)}_3\text{BH}$ (6 mg, 0,028 mmoles, 1,5 eq). La reacción se agitó a rt durante la noche y se sofocó con HCl 0,5 N/metanol (1 mL). La solución se añadió gota a gota a éter dietílico (100 mL) agitando rápidamente. Los precipitados se recogieron, se lavaron con más éter dietílico (2 mL x 4), y se purificaron mediante HPLC de fase inversa para proporcionar el compuesto **111** deseado en forma de un sólido de color amarillo (1,3 mg, 12%): RMN H^1 (400 MHz, CD_3OD) δ 7,38 (d, $J = 9,2$ Hz, 1 H), 4,22 (dd, $J = 6,1, 11,6$ Hz, 1 H), 4,09 (d, 1 H), 3,60-3,78 (m, 2 H), 2,85-3,50 (m, 12 H), 2,00-2,50 (m, 6 H), 1,60-1,72 (m, 1 H), 1,10-1,20 (m, 1 H), 0,70-0,75 (m, 2 H), 0,40-0,50 (m, 2 H); MS (ESI) m/z 599,4 (M+H).

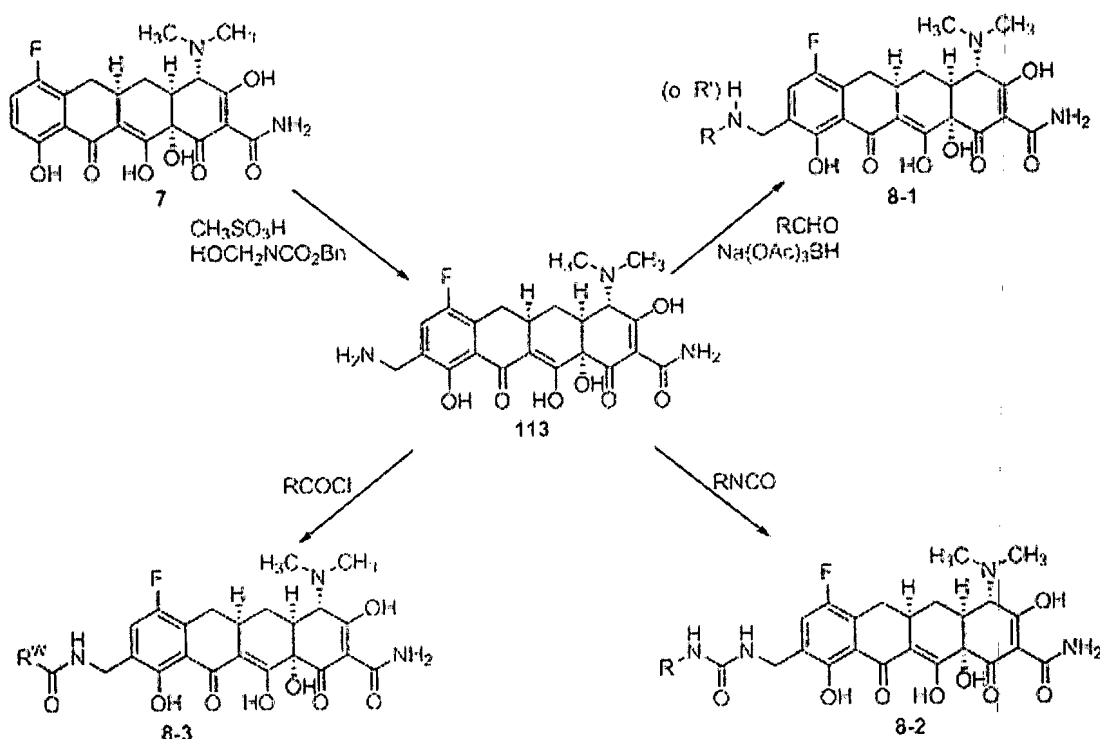
Compuesto 112



El producto **112** desalquilado también se aisló a partir de la preparación del compuesto **111** (1,0 mg, sólido de color amarillo, 9%): RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,42 (d, $J = 9,2$ Hz, 1 H), 4,70-4,80 (m, 1 H), 4,09 (s, 1 H), 3,55-3,80 (m, 3 H), 2,95-3,50 (m, 13 H), 2,10-2,50 (m, 6 H), 1,55-1,75 (m, 1 H), 1,20-1,30 (m, 2 H), 0,68-0,90 (m, 4 H), 0,38-0,58 (m, 4 H); MS (ESI) m/z 653,3 ($\text{M}+\text{H}$).

Ejemplo 8. Síntesis de los Compuestos de Estructural Formula (A), donde Y es -alquilen($\text{C}_1\text{-C}_4$)- $\text{N}(\text{R}^{\text{A}})(\text{R}^{\text{B}})$, o -alquilen($\text{C}_1\text{-C}_4$)- $\text{N}(\text{R}^{\text{F}})\text{-C}(\text{O})\text{-}[\text{C}(\text{R}^{\text{D}})(\text{R}^{\text{E}})]_{0-4}\text{-N}(\text{R}^{\text{A}})(\text{R}^{\text{B}})$,

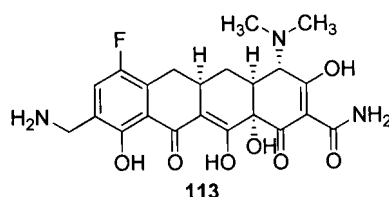
10 **Esquema 8**



En el Esquema 8, R y R' son R^{B} y R^{A} , respectivamente, como se define en la Fórmula Estructural (A) y R^{W} representa $\text{-}[\text{C}(\text{R}^{\text{D}})(\text{R}^{\text{E}})]_{1-4}\text{-N}(\text{R}^{\text{A}})(\text{R}^{\text{B}})$.

Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con el Esquema 8.

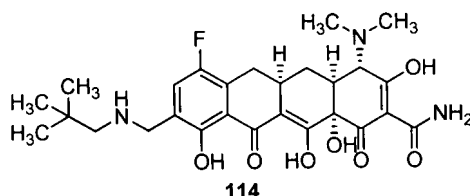
15 **Compuesto 113**



Se añadió N-(hidroximetil)carbamato de bencilo (92 mg, 0,51 mmoles, 2,0

equiv) a una solución en TFA/CH₃SO₃H (1 mL/1 mL) del compuesto **7** (110 mg, 0,25 mmoles) a 25°C. La reacción se agitó a 25°C durante 30 min. Purificación mediante HPLC de fase inversa preparativa en un sistema Waters Autopurification utilizando una columna Phenomenex Polymerx 10 µ RP-1 100A [10 µm, 150 × 21,20 mm; velocidad de flujo, 20 mL/min; Disolvente A: HCl 0,05 N; Disolvente B: CH₃CN; volumen de inyección: 4,0 mL (HCl 0,05 N/agua); gradiente: 0→30% de B a lo largo de 20 min; recogida de la fracción dirigida a la masa]. Las fracciones con el PM deseado se recogieron y se liofilizaron para producir 23 mg de **113** puro: RMN H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ 7,47 (d, *J* = 9,2 Hz, 1 H), 4,16 (s, 2 H), 4,13 (s, 1 H), 3,21-2,94 (m, 3 H), 3,06 (s, 3 H), 2,97 (s, 3), 2,37-2,22 (m, 2 H), 1,70-1,58 (m, 1 H); MS (ESI) *m/z* 462,26 (M+H).

Compuesto **114**

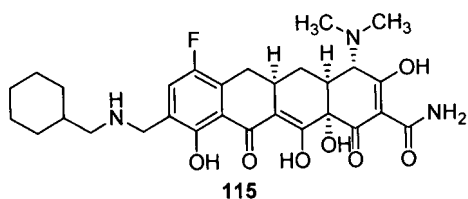


Se añadió Et₃N (2 µL, 0,0136 mmoles, 2,0 equiv) a una mezcla de **113** (3 mg, 0,0065 mmoles) y pivaldehído (0,8 µL, 0,00715 mmoles, 1,1 equiv) en DMF (0,1 mL) a 25°C. La reacción se agitó a 25°C durante 15 min. Se añadieron NaBH(OAc)₃ (3 mg, 0,013 mmoles) y HOAc (2 µL) a la mezcla resultante. La reacción se agitó a 25°C durante 1 h. Purificación mediante HPLC de fase inversa preparativa en un sistema Waters Autopurification utilizando una columna Phenomenex Polymerx 10 µ RP-1 100A [10 µm, 150 × 21,20 mm; velocidad de flujo, 20 mL/min; Disolvente A: HCl 0,05 N; Disolvente B: CH₃CN; volumen de inyección: 4,0 mL (HCl 0,05 N/agua); gradiente: 0→100% de B a lo largo de 15 min; recogida de la fracción dirigida a la masa]. Las fracciones con el PM deseado se recogieron y se liofilizaron para producir 1 mg de **114**: RMN H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ 7,52 (d, *J* = 9,1 Hz, 1 H), 4,30 (s, 2 H), 4,09 (s, 1 H), 3,23-2,93 (m, 5 H), 3,04 (s, 3 H), 2,95 (s, 3 H), 2,40-2,19 (m, 2 H), 1,71-1,60 (m, 1 H), 1,05 (s, 9 H); MS (ESI) *m/z* 532,27 (M+H).

Los Compuestos **115** - **118** se prepararon de un modo similar al compuesto **114** utilizando los aldehídos correspondientes.

30 Compuesto **115**

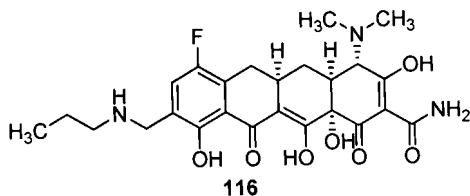
110



115

RMN H^1 (400 MHz, CD_3OD) δ 7,51 (d, $J = 8,8$ Hz, 1 H), 4,25 (s, 2 H), 4,10 (s, 1 H), 3,25-2,90 (m, 5 H), 3,05 (s, 3 H), 2,96 (s, 3 H), 2,40-2,21 (m, 2 H), 1,90-1,60 (m, 7 H), 1,42-0,95 (m, 5 H); MS (ESI) m/z 558,31 (M+H).

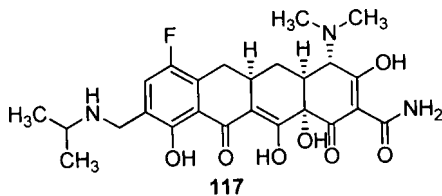
5 Compuesto 116



116

RMN H^1 (400 MHz, CD_3OD) δ 7,50 (d, $J = 9,0$ Hz, 1 H), 4,24 (s, 2 H), 4,09 (s, 1 H), 3,25-2,90 (m, 5 H), 3,07 (s, 3 H), 2,94 (s, 3 H), 2,40-2,21 (m, 2 H), 1,82-1,58 (m, 3 H), 1,01 (t, $J = 6,7$ Hz, 3 H); MS (ESI) m/z 504,22 (M+H).

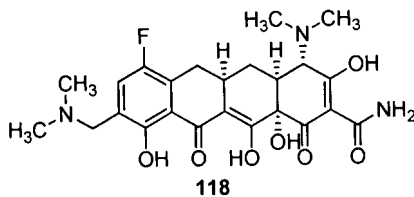
10 Compuesto 117



117

RMN H^1 (400 MHz, CD_3OD) δ 7,51 (d, $J = 8,9$ Hz, 1 H), 4,23 (s, 2 H), 4,09 (s, 1 H), 3,25-2,92 (m, 4), 3,02 (s, 3 H), 2,95 (s, 3 H), 2,40-2,19 (m, 2 H), 1,71-1,60 (m, 1 H), 1,40 (d, $J = 7,0$ Hz, 6 H); MS (ESI) m/z 504,23 (M+H).

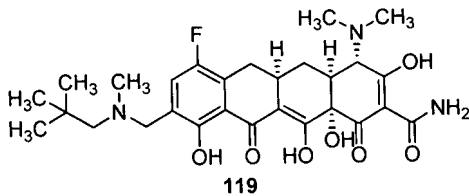
15 Compuesto 118



118

RMN H^1 (400 MHz, CD_3OD) δ 7,54 (d, $J = 9,1$ Hz, 1 H), 4,37 (s, 2 H), 4,10 (s, 1 H), 3,20-2,85 (m, 3 H), 3,05 (s, 3 H), 2,97 (s, 3 H), 2,91 (s, 3 H), 2,90 (s, 3 H), 2,42-2,20 (m, 2 H), 1,72-1,60 (m, 1 H); MS (ESI) m/z 490,19 (M+H).

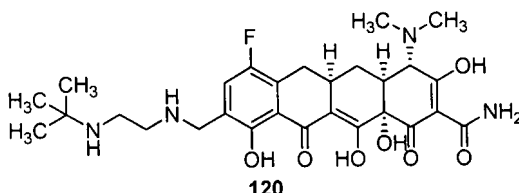
20 Compuesto 119



119

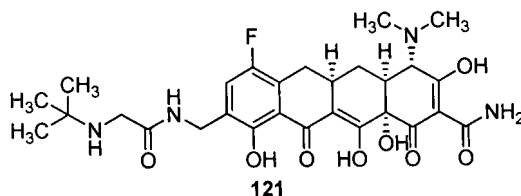
Preparado a partir del compuesto **114** mediante alquilación reductiva utilizando formaldehído en condiciones similares: RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,57 (d, $J = 9,1$ Hz, 1 H), 4,61 (d, $J = 12,8$ Hz, 1 H), 4,27 (dd, $J = 12,8, 6,4$ Hz, 1 H), 4,10 (s, 1 H), 3,25-2,90 (m, 5), 3,03 (s, 3 H), 2,96 (s, 3 H), 2,95 (s, 3 H), 2,42-2,33 (m, 1 H), 2,29-2,20 (m, 1 H), 1,72-1,61 (m, 1 H), 1,10 (d, $J = 6$ Hz, 9 H); MS (ESI) m/z 546,30 ($\text{M}+\text{H}$).

Compuesto **120**



Preparado de un modo similar a **114** mediante alquilación reductiva de **113** con $t\text{-Bu-N}(\text{Cbz})\text{-CH}_2\text{CHO}$ seguido de hidrogenación: RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,59 (d, $J = 8,6$ Hz, 1 H), 4,38 (s, 2 H), 4,09 (s, 1 H), 3,60-2,95 (m, 7 H), 3,03 (s, 3 H), 2,96 (s, 3 H), 2,41-2,30 (m, 1 H), 2,28-2,20 (m, 1 H), 1,72-1,60 (m, 1 H), 1,44 (s, 9 H); MS (ESI) m/z 561,31 ($\text{M}+\text{H}$).

Compuesto **121**



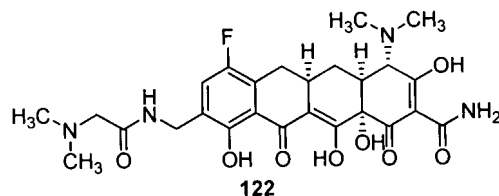
15

Se añadió hidrocloreto de cloruro de 2- t -butilaminoacetilo (5,8 mg, 0,031 mmoles, 1,2 equiv) a una solución en DMF solución (0,2 mL) de **113** (12 mg, 0,026 mmoles) a 25°C. La reacción se agitó a 25°C durante 30 min. La mezcla de reacción se diluyó con HCl 0,05 N (2 mL) y se inyectó en un sistema Waters Autopurification equipado con una columna Phenomenex Polymerx 10 μ RP-1 100A [10 μm , 150 $\times$ 21,20 mm; velocidad de flujo, 20 mL/min; Disolvente A: HCl 0,05 N; Disolvente B: CH_3CN ; gradiente: 0 $\rightarrow$ 100% de B a lo largo de 15 min; recogida de la fracción dirigida a la masa]. Las fracciones con el PM deseado se recogieron y se liofilizaron para producir 3,0 mg de **121** puro: RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,34 (d, $J = 9,6$ Hz, 1 H), 4,46 (s, 2 H), 4,08 (s, 1 H), 3,81 (s, 2 H), 3,18-2,92 (m, 3 H), 3,03 (s, 3 H), 2,96 (s, 3 H), 2,32-2,18 (m, 2 H), 1,69-1,60 (m, 1 H), 1,38 (s, 9 H); MS (ESI) m/z 575,30 ($\text{M}+\text{H}$).

25

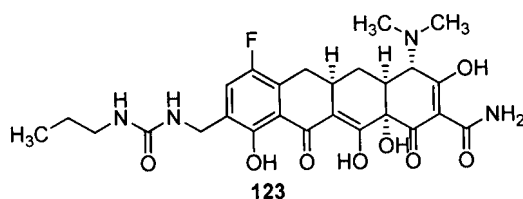
Compuesto **122**

112



Preparado de un modo similar al compuesto **121**: RMN H^1 (400 MHz, CD_3OD) δ 7,33 (d, $J = 9,9$ Hz, 1 H), 4,46 (s, 2 H), 4,08 (s, 1 H), 4,00 (s, 2 H), 3,23-2,91 (m, 3), 3,04 (s, 3 H), 2,97 (s, 3 H), 2,95 (s, 6 H), 2,32-2,18 (m, 2 H), 1,70-1,58 (m, 1 H); MS (ESI) m/z 547,23 ($M+H$).

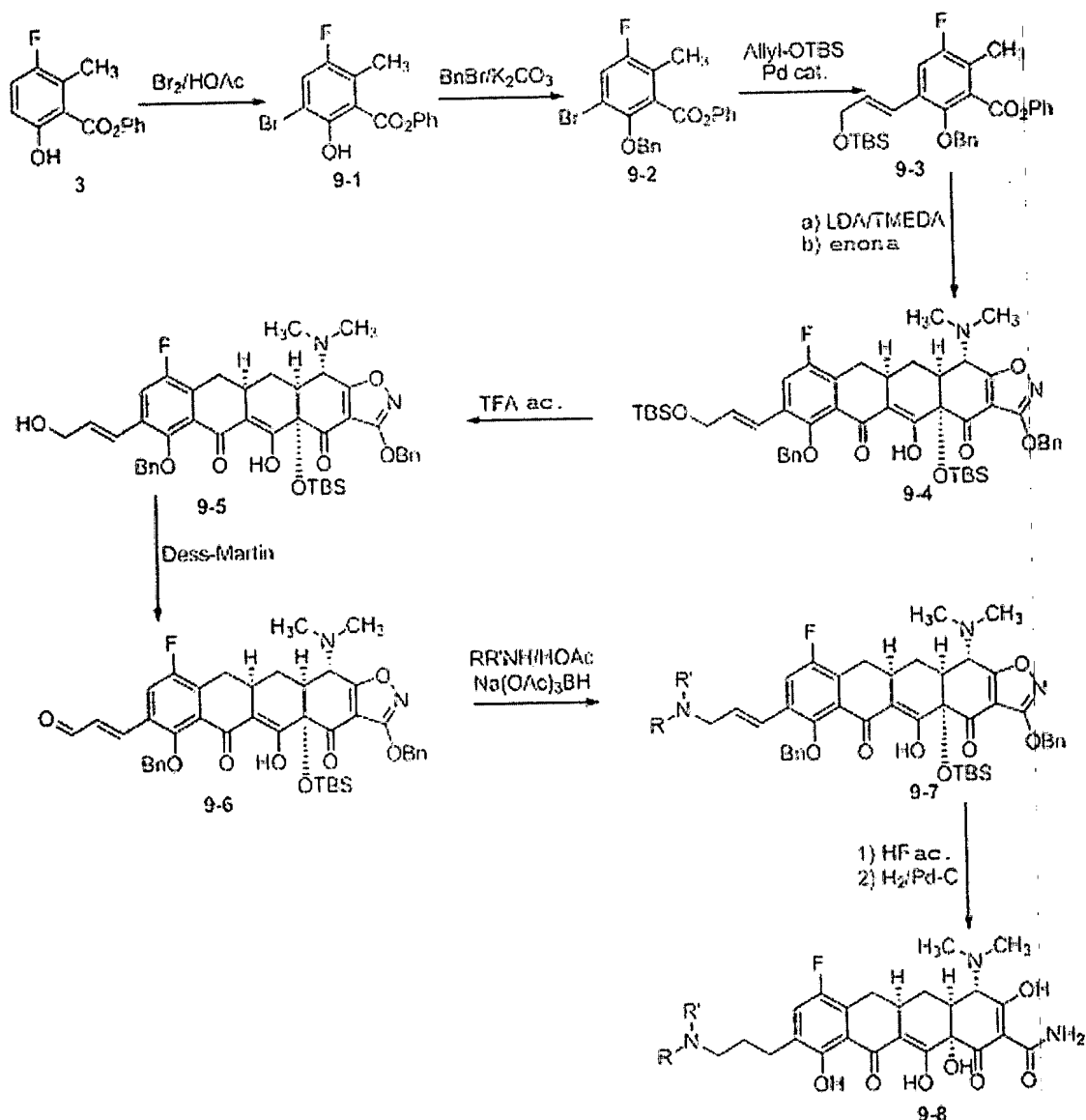
Compuesto 123



Preparado de un modo similar a **121** utilizando isocianato de n-propilo: RMN H^1 (400 MHz, CD_3OD) δ 7,24 (d, $J = 9,8$ Hz, 1 H), 4,31 (s, 2 H), 4,08 (s, 1 H), 3,18-2,93 (m, 3 H), 3,10 (t, $J = 6,7$ Hz, 2 H), 3,03 (s, 3 H), 2,96 (s, 3 H), 2,32-2,18 (m, 2 H), 1,69-1,58 (m, 1 H), 1,55-1,46 (m, 2 H), 0,92 (t, $J = 6,7$ Hz, 3 H); MS (ESI) m/z 584,01 ($M+H$).

Ejemplo 9. Síntesis de los Compuestos de la Fórmula Estructural (A), donde Y es $-(CH_2)_3-N(R^A)(R^B)$.

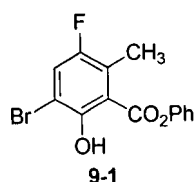
Esquema 9



En el Esquema 9, R y R' son R^{A} y R^{B} respectivamente, como se define en la Fórmula Estructural (A).

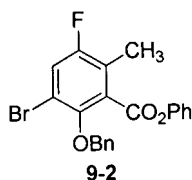
Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con el Esquema 9.

5 Compuesto 9-1



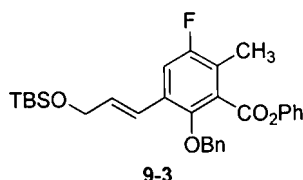
Se añadió Br_2 (2,7 mL, 52,0 mmoles, 1,2 equiv) a una solución de 3 (10,6 g, 43,3 mmoles) en ácido acético (100 mL) a 25°C . La reacción se agitó a 25°C durante 12 h. La mezcla resultante se añadió gota a gota a agua con hielo (400 mL). La mezcla se dejó templando a 25°C a lo largo de 1 h. La suspensión resultante se filtró a través de un lecho de Celite. El sólido se lavó con EtOAc. La capa orgánica combinada se secó (Na_2SO_4) y se concentró para producir 14 g de 9-1 bruto.

Compuesto 9-2



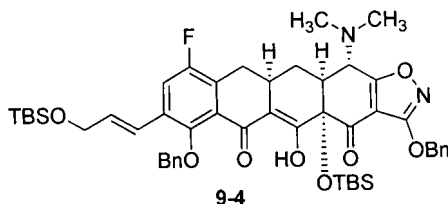
Se añadieron carbonato de potasio (8,9 g, 64,5 mmoles, 1,5 equiv) y bromuro de bencilo (11,5 mL, 96,8 mmoles, 2,25 equiv) a una solución en acetona (100 mL) de **9-1** bruto (14 g, 43 mmoles) a 25°C. La reacción se agitó a 25°C durante 12 h y se concentró. La mezcla resultante se repartió entre H₂O y EtOAc. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. Los extractos en EtOAc combinados se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron para producir **9-2** bruto. La cromatografía instantánea sobre gel de sílice (hexanos/EtOAc 100:1 a 30:1) produjo 15,4 g del compuesto **9-2** (87% para 2 etapas).

Compuesto 9-3



Se añadieron Pd(OAc)₂ (227 mg, 1,0 mmoles, 0,2 equiv) y P(O-Tol)₃ (462 mg, 1,5 mmoles, 0,3 equiv) a una solución en DMF (10 mL) de **9-2** (2,1 g, 5,06 mmoles). La reacción se purgó con N₂ durante 5 min. Se añadieron Et₃N (3,5 mL, 25,3 mmoles, 5 equiv) y aliloxi-t-butildimetilsilano (2,2 mL, 10,1 mmoles, 2 equiv) a la reacción. La reacción se calentó a 88°C y se agitó a 88°C durante 5 h. La reacción se dejó enfriando a 25°C y se sofocó con H₂O. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc. Los extractos en EtOAc combinados se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron para producir **9-3** bruto. La cromatografía instantánea sobre gel de sílice (hexanos/EtOAc 100:0 a 100:1) produjo 1,2 g del compuesto **9-3** (47%).

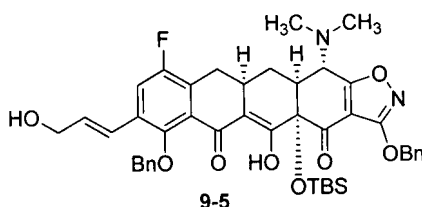
Compuesto 9-4



Se añadió n-BuLi (1,3 mL, 2,07 mmoles, 5,5 equiv) a una solución en THF (5 mL) de diisopropilamina (0,3 mL, 2,07 mmoles, 5,5 equiv) a 0°C. La reacción se agitó a 0°C durante 30 min y se enfrió a -78°C. Se añadió TMEDA (0,8 mL, 5,64 mmoles, 15 equiv) a la mezcla. A la solución resultante se le añadió una

solución en THF (5 mL) de **9-3** (475 mg, 0,94 mmoles, 2,5 equiv). La reacción se agitó a -78°C durante 10 min. Se añadió una solución en THF (5 mL) de la enona (181 mg, 0,376 mmoles) a la reacción a -78°C. La reacción se agitó a -78°C durante 30 min y se dejó templando a 25°C a lo largo de 1 h, se sofocó con NH₄Cl saturado, y se extrajo con EtOAc. Los extractos en EtOAc combinados se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron para producir el producto bruto. Purificación mediante HPLC de fase inversa preparativa en un sistema Waters Autopurification utilizando una columna Sunfire Prep C18 OBD [5 µm, 19 × 50 mm; velocidad de flujo, 20 mL/min; Disolvente A: H₂O con HCO₂H al 0,1%; Disolvente B: CH₃CN con HCO₂H al 0,1%; volumen de inyección: 4,0 mL (CH₃CN); gradiente: 100→100% de B a lo largo de 15 min; recogida de la fracción dirigida a la masa]. Las fracciones con el PM deseado se recogieron y se concentraron en un RotaVap a 25°C para eliminar la mayoría del acetonitrilo. La solución en su mayor parte acuosa resultante se extrajo con EtOAc. Los extractos en EtOAc combinados se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron para producir 200 mg de **9-4** (59%).

Compuesto **9-5**



Se añadió TFA (0,5 mL) a una solución en THF/H₂O (2 mL/0,5 mL) de **9-4** a 25°C. La reacción se agitó a 25°C durante 1 h. La reacción se sofocó con una solución sat. de NaHCO₃. La reacción se extrajo con EtOAc. Los extractos en EtOAc combinados se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron para producir **9-5** bruto. Purificación mediante HPLC de fase inversa preparativa en un sistema Waters Autopurification utilizando una columna Sunfire Prep C18 OBD [5 µm, 19 × 50 mm; velocidad de flujo, 20 mL/min; Disolvente A: H₂O con HCO₂H al 0,1%; Disolvente B: CH₃CN con HCO₂H al 0,1%; volumen de inyección: 4,0 mL (CH₃CN); gradiente: 80→100% de B a lo largo de 15 min; recogida de la fracción dirigida a la masa]. Las fracciones con el PM deseado se recogieron y se concentraron en un RotaVap a 25°C para eliminar la mayoría del acetonitrilo. La solución en su mayor parte acuosa resultante se extrajo con EtOAc. Los extractos en EtOAc combinados se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron para producir 80 mg de **9-5** (46%).

Compuesto **9-6**



5

Compuesto 9-7-1



10

15

20

25



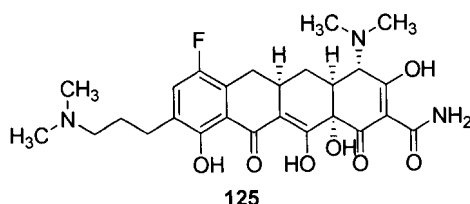
Se añadió HF acuoso (0,3 mL, 48%) a una solución en CH₃CN (2 mL) de **9-7-1** (6 mg, 0,007 mmoles) en un tubo de polipropileno a 25°C. La reacción se agitó a 25°C durante 18 h. La mezcla resultante se vertió en una solución acuosa de K₂HPO₄ (2 g, disuelto en 15 mL de agua). La mezcla se extrajo con EtOAc.

5 Los extractos en EtOAc combinados se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron para producir producto desililado bruto.

Se añadió paladio sobre carbono (2 mg, 10% en peso) a una solución de HCl/MeOH (0,5N, 2 mL) del producto desililado bruto. La reacción se purgó con hidrógeno y se agitó en H₂ (balón) a 25°C durante 4 h. La mezcla de reacción se
10 filtró a través de un pequeño tapón de Celite. El producto filtrado se concentró para producir el producto bruto. Purificación mediante HPLC de fase inversa preparativa en un sistema Waters Autopurification utilizando una columna Phenomenex Polymerx 10 µ RP-1 100A [10 µm, 150 × 21,20 mm; velocidad de flujo, 20 mL/min; Disolvente A: HCl 0,05 N/agua; Disolvente B: CH₃CN; volumen
15 de inyección: 4,0 mL (HCl 0,05 N/agua); gradiente: 0→50% de B a lo largo de 7 min, 50→100% a lo largo de 3 min, y 100% a lo largo de 5 min; recogida de la fracción dirigida a la masa]. Las fracciones con el PM deseado, que eluyeron a 6,4-8,2 min, se recogieron y se liofilizaron para producir 1,5 mg del compuesto **124**: RMN H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ 7,28 (d, *J* = 9,7 Hz, 1 H), 4,08 (s, 1 H), 3,71-
20 3,63 (m, 2 H), 3,32-2,95 (m, 7 H), 3,04 (s, 3 H), 2,96 (s, 3 H), 2,81-2,73 (m, 2 H), 2,32-1,98 (m, 8 H), 1,70-1,59 (m, 1 H); MS (ESI) *m/z* 544,18 (M+H).

Los Compuestos **125** – **127** se prepararon de un modo similar al compuesto **124** utilizando las aminas correspondientes en la etapa de aminación reductiva.

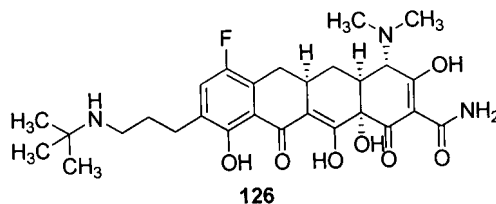
25 **Compuesto 125**



RMN H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ 7,28 (d, *J* = 9,7 Hz, 1 H), 4,08 (s, 1 H), 3,25-2,94 (m, 5 H), 3,04 (s, 3 H), 2,96 (s, 3 H), 2,89 (s, 6 H), 2,80-2,70 (m, 2 H), 2,32-2,18 (m, 2 H), 2,10-2,00 (m, 2 H), 1,70-1,58 (m, 1 H); MS (ESI) *m/z* 518,26 (M+H).

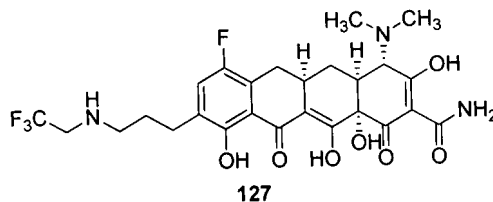
30 **Compuesto 126**

118



RMN H^1 (400 MHz, CD_3OD) δ 7,27 (d, $J = 9,6$ Hz, 1 H), 4,08 (s, 1 H), 3,20-2,93 (m, 5 H), 3,04 (s, 3 H), 2,96 (s, 3 H), 2,82-2,72 (m, 2 H), 2,33-2,19 (m, 2 H), 2,04-1,94 (m, 2 H), 1,70-1,58 (m, 2 H), 1,37 (s, 9 H); MS (ESI) m/z 546,20 (M+H).

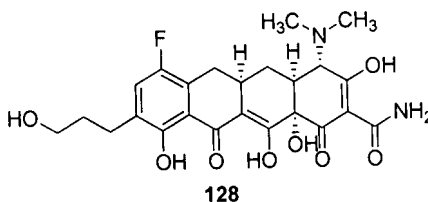
5 **Compuesto 127**



RMN H^1 (400 MHz, CD_3OD) δ 7,28 (d, $J = 9,7$ Hz, 1 H), 4,09 (s, 1 H), 4,04 (q, $J = 9,0$ Hz, 2 H), 3,25-2,95 (m, 5 H), 3,04 (s, 3 H), 2,97 (s, 3 H), 2,84-2,75 (m, 2 H), 2,32-2,20 (m, 2 H), 2,13-2,03 (m, 2 H), 1,70-1,58 (m, 1 H); MS (ESI) m/z 572,22 (M+H).

10

Compuesto 128

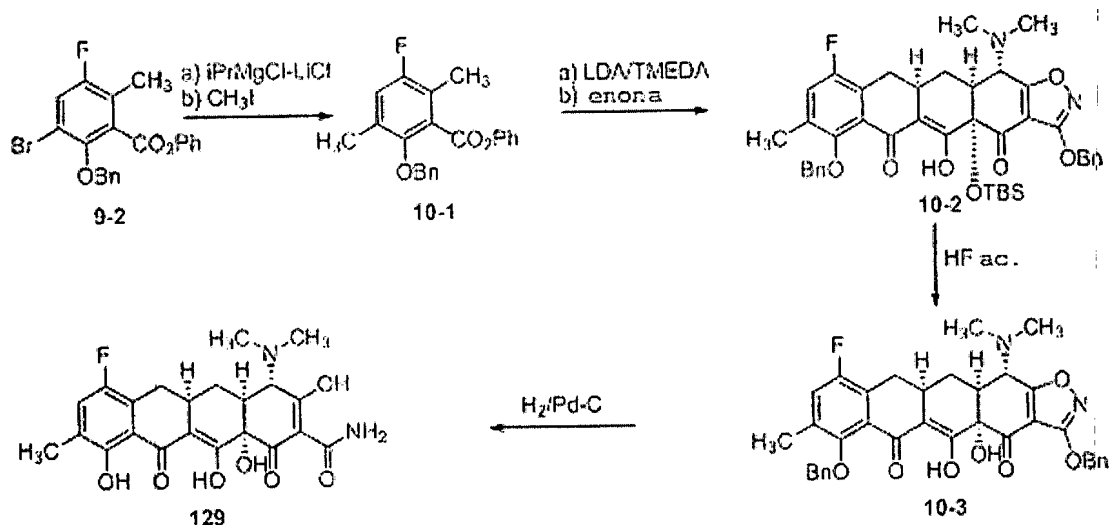


El Compuesto **128** se preparó a partir del compuesto **9-5** mediante tratamiento con HF seguido de hidrogenación en condiciones similares: RMN H^1 (400 MHz, CD_3OD) δ 7,21 (d, $J = 9,87$ Hz, 1 H), 4,07 (s, 1 H), 3,63-3,57 (m, 2 H), 3,20-2,90 (m, 5 H), 3,04 (s, 3 H), 2,96 (s, 3 H), 2,75-2,68 (m, 2 H), 2,32-2,17 (m, 2 H), 1,89-1,79 (m, 2 H), 1,70-1,57 (m, 1 H), 1,25 (d, $J = 7,2$ Hz, 1 H); MS (ESI) m/z 491,18 (M+H).

15

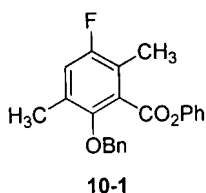
Ejemplo 10. Síntesis de Compuesto 129

20 *Esquema 10*



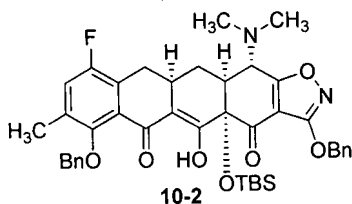
Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con el Esquema 10.

Compuesto 10-1



- 5 Se añadió $i\text{PrMgCl} \cdot \text{LiCl}$ (0,68 mL, 1,2 M, 0,82 mmoles, 2 equiv) a una solución en THF (5 mL) de **9-2** (170 mg, 0,41 mmoles) a 0°C . La reacción se agitó a 0°C durante 30 min. Se añadió MeI (0,2 mL, 1,64 mmoles, 4 equiv) a la mezcla de reacción. La reacción se agitó a 0°C durante 30 min y se dejó templando a 25°C a lo largo de 1 h. La reacción se sofocó con una solución de
- 10 NH_4Cl y se extrajo con EtOAc. Los extractos en EtOAc combinados se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron para producir **10-1** bruto. La cromatografía instantánea sobre gel de sílice (30:1 hexanos/EtOAc) produjo 31 mg del compuesto **10-1** (22%).

Compuesto 10-2

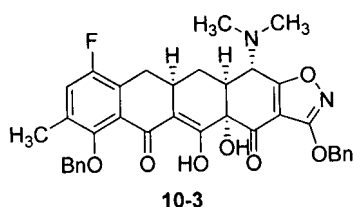


15

- Una solución en THF (1 mL) de **10-1** (31 mg, 0,088 mmoles, 1,7 equiv) se añadió a una solución en THF (1 mL) de LDA (0,13 mL, 1,3 M, 0,176 mmoles, 3,3 equiv) y TMEDA (39 μL , 0,26 mmoles, 4,9 equiv). La reacción se agitó a -78°C durante 10 min. Se añadió una solución en THF (1 mL) de la enona (26 mg, 0,053 mmoles) a la reacción a -78°C . La reacción se agitó a -78°C durante
- 20 30 min y se dejó templando a 25°C a lo largo de 1 h, se sofocó con una solución

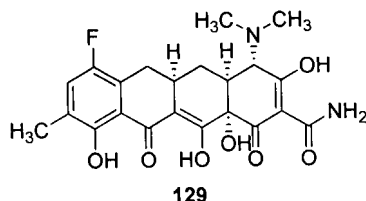
saturada de NH_4Cl , y se extrajo con EtOAc. Los extractos en EtOAc combinados se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron para producir **10-2** bruto. Purificación mediante HPLC de fase inversa preparativa en un sistema Waters Autopurification utilizando una columna Sunfire Prep C18 OBD [5 μm , 19 $\times$ 50 mm; velocidad de flujo, 20 mL/min; Disolvente A: H_2O con HCO_2H al 0,1%; Disolvente B: CH_3CN con HCO_2H al 0,1%; volumen de inyección: 4,0 mL (CH_3CN); gradiente: 80 $\rightarrow$ 100% de B a lo largo de 15 min; recogida de la fracción dirigida a la masa]. Las fracciones con el PM deseado se recogieron y se concentraron en un RotaVap a 25°C para eliminar la mayoría del acetonitrilo. La solución en su mayor parte acuosa resultante se extrajo con EtOAc. Los extractos en EtOAc combinados se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron para producir 10 mg de **10-2** (26%).

Compuesto 10-3



Se añadió HF acuoso (0,3 mL, 48%) a una solución en CH_3CN (2 mL) de **10-2** (6 mg, 0,008 mmoles) en un tubo de polipropileno a 25°C. La reacción se agitó a 25°C durante 18 h. La mezcla resultante se vertió en una solución acuosa de K_2HPO_4 (2 g, disuelto en 15 mL de agua). La mezcla se extrajo con EtOAc. Los extractos en EtOAc combinados se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron para producir **10-3** bruto.

Compuesto 129

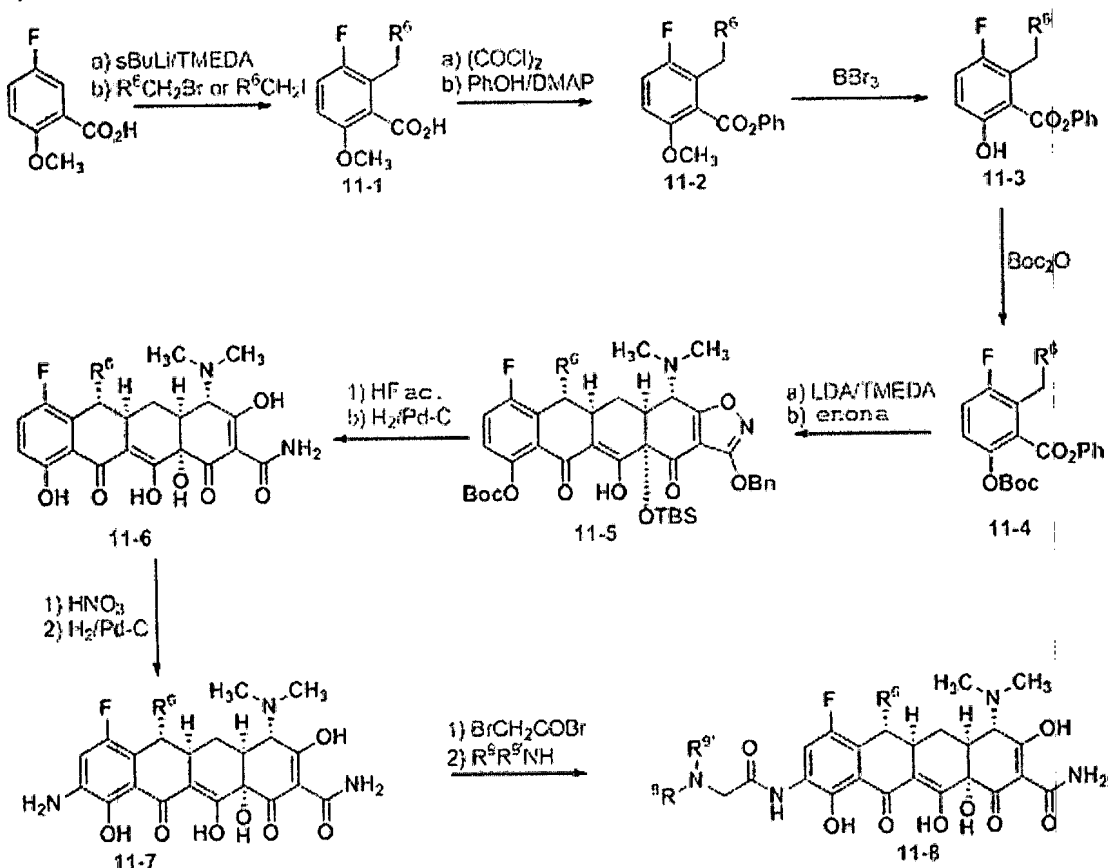


Se añadió paladio sobre carbono (2 mg, 10% en peso) a una solución de HCl/MeOH (0,5N, 2 mL) de **10-3** bruto. La reacción se purgó con hidrógeno y se agitó en H_2 (balón) a 25°C durante 4 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un pequeño tapón de Celite. El producto filtrado se concentró para producir el producto bruto. Purificación mediante HPLC de fase inversa preparativa en un sistema Waters Autopurification utilizando una columna Phenomenex Polymerx 10 μ RP-1 100A [10 μm , 150 $\times$ 21,20 mm; velocidad de flujo, 20 mL/min; Disolvente A: HCl 0,05 N/agua; Disolvente B: CH_3CN ; volumen de inyección:

4,0 mL (HCl 0,05 N/agua); gradiente: 0→70% de B a lo largo de 7 min, 70→100% a lo largo de 3 min, y 100% a lo largo de 5 min; recogida de la fracción dirigida a la masa]. Las fracciones con el PM deseado se recogieron y se liofilizaron para producir 1,5 mg del compuesto **129**: RMN H^1 (400 MHz, CD_3OD) δ 7,19 (d, $J = 9,7$ Hz, 1 H), 4,07 (s, 1 H), 3,20-2,93 (m, 3 H), 3,03 (s, 3 H), 2,96 (s, 3 H), 2,31-2,17 (m, 2 H), 2,22 (s, 3 H), 1,69-1,58 (m, 1 H); MS (ESI) m/z 447,23 (M+H).

Ejemplo 11. Síntesis de los Compuestos 130-132

Esquema 11

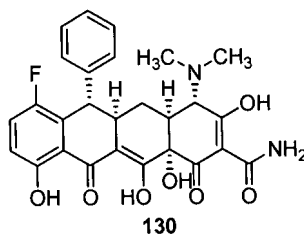


10

En el Esquema 11, R^6 , R^9 , y $R^{9'}$ son X, R^B , y R^A , respectivamente, como se define en la Fórmula Estructural (A).

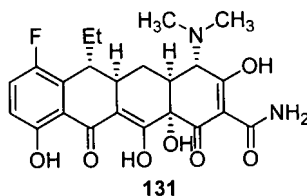
Los Compuestos 130 – 132 se prepararon de acuerdo con el Esquema 11.

Compuesto **130**

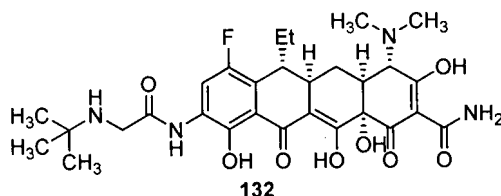


15

Compuesto **131**

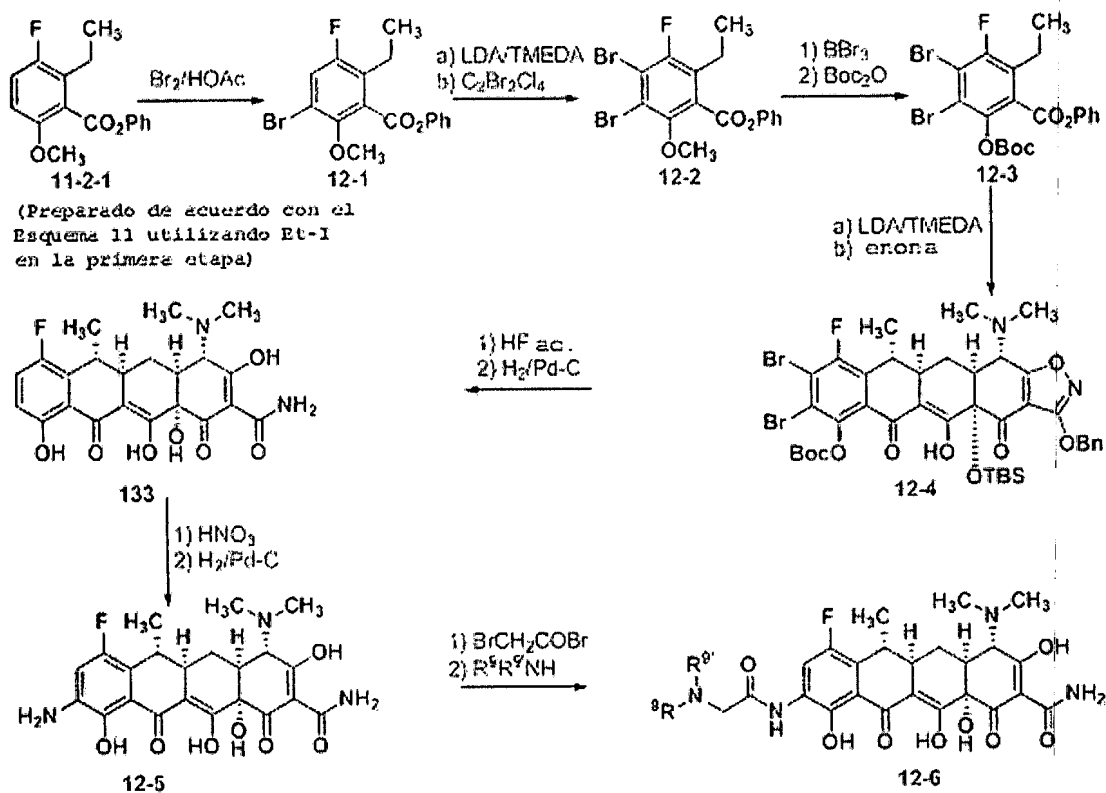


Compuesto 132



Ejemplo 12. Síntesis de los Compuestos 133-135

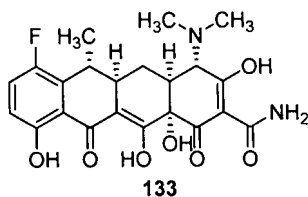
5 Esquema 12



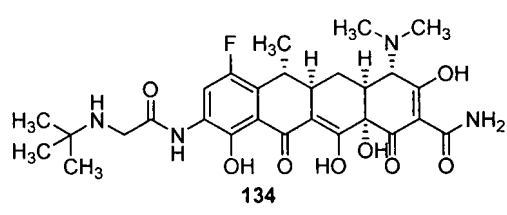
En el Esquema 12, R⁹ y R^{9'} son R^B, y R^A, respectivamente, como se define en la Fórmula Estructural (A).

Los Compuestos 133 – 135 se prepararon de acuerdo con el Esquema 12.

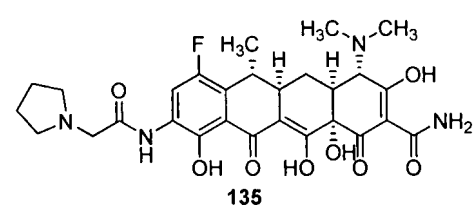
10 Compuesto 133



Compuesto 134



Compuesto 135



Ejemplo 13

5 Se estudiaron las actividades antibacterianas para los compuestos de la invención de acuerdo con los siguientes protocolos.

Análisis de Concentración Inhibidora Mínima

Se descongelaron cepas bacterianas congeladas y se subcultivaron en caldo Mueller Hinton (MHB) u otro medio apropiado (*Streptococcus* requiere sangre y *Haemophilus* requiere hemina y NAD). Después de incubar durante la noche, las cepas se subcultivaron en Agar Mueller Hinton y de nuevo se incubaron durante la noche. Se observaron las colonias en busca de una morfología de colonia adecuada y de carencia de contaminación. Las colonias aisladas se seleccionaron para preparar un inóculo de partida equivalente a un patrón McFarland 0,5. El inóculo de partida se diluyó 1:125 utilizando MHB para su uso adicional. Los compuestos de ensayo se prepararon mediante dilución en agua estéril a una concentración final de 5,128 mg/mL. Los antibióticos (almacenados congelados, descongelados y utilizados en las 3 horas siguientes a la descongelación) y los compuestos se diluyeron adicionalmente a las concentraciones de trabajo deseadas.

Los análisis se realizaron como sigue. Se añadieron 50 µL de MHB a los pocillos 2 – 12 de una placa de 96 pocillos. Se añadieron 100 µL de antibióticos apropiadamente diluidos al pocillo 1. Se separaron 50 µL de antibióticos del pocillo 1 y se añadieron al pocillo 2 y los contenidos del pocillo 2 se mezclaron pipeteando arriba y abajo cinco veces. Se separaron 50 µL de la mezcla del pocillo 2 y se añadieron al pocillo 3 y se mezclaron como antes. Las diluciones seriadas se continuaron de la misma manera hasta el pocillo 12. Se separaron 50 µL del pocillo 12 de manera que todos contuvieran 50 µL. Después se añadieron 50 µL del inóculo de trabajo a todos los pocillos de ensayo. Se preparó un pocillo de control del crecimiento añadiendo 50 µL de inóculo de trabajo y 50 µL de MHB

a un pocillo vacío. Después las placas se incubaron a 37C durante la noche, se separaron de la incubadora y se leyó cada pocillo en un espejo de lectura de placa. Se registró la concentración más baja (CIM) de compuesto de ensayo que inhibía el crecimiento de la bacteria.

5 **Ejemplo:**

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
[Abt]	32	16	8	4	2	1	0,5	0,25	0,125	0,06	0,03	0,015
crecim.	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+

[abt] = concentración de antibiótico en el pocillo

crecim = crecimiento bacteriano (turbidez)

Interpretación: CIM = 2 µg/mL

10 Protocolo para Determinar la Concentración del Inóculo (Recuento de Viables)

Se pipetearon 90 µL de NaCl al 0,9% estéril en los pocillos 2-6 de una placa de microtitulación de 96 pocillos. Se pipetearon 50 µl del inóculo en el pocillo 1. Se separaron 10 µL del pocillo 1 y se añadieron al pocillo 2 seguido de mezclado. Se separaron 10 µL del pocillo dos y se mezclaron con el contenido del pocillo 3 y así sucesivamente creando diluciones seriadas hasta el pocillo 6. Se separaron 10 µL de cada pocillo y se aplicaron sobre una placa de agar apropiada. La placa se colocó en una incubadora con CO₂ durante la noche. Se contaron las colonias de las aplicaciones que contienen colonias evidentes. El recuento de viables se calculó multiplicando el número de colonias por el factor de dilución.

Aplicación del Pocillo	1	2	3	4	5	6
Factor de Dilución	10 ²	10 ³	10 ⁴	10 ⁵	10 ⁶	10 ⁷

Cepas Bacterianas

Se examinaron 15 cepas bacterianas, enumeradas más abajo, en análisis de concentración inhibidora mínima (CIM).

ID	Organismo	Fuente	Resistencia	Coment.	Gram Rx
SA100	<i>S. aureus</i>	ATCC 13709	MSSA	cepa Smith (modelo animal)	positivo
SA101	<i>S. aureus</i>	ATCC 29213	MSSA	control	positivo
SA158	<i>S. aureus</i>	MR, SK75	resistente a tet: tetK (eflujo)		positivo
SA161	<i>S. aureus</i>	Micromyx, LLC	resistente a tet: tet(M) protección ribosomal		positivo
EF103	<i>E. faecalis</i>	ATCC 29212	intermedio/resistente a tet - mecanismo no especificado	control	positivo
EF159	<i>E. faecalis</i>	MR, DS160	resistente a tet:tetM (protecc. rib)	cip-R, ery-I	positivo
SP106	<i>S. pneumoniae</i>	ATCC 49619	wt	control	positivo
SP160	<i>S. pneumoniae</i>	MR, 54	resistente a tet:tet M (protecc. rib)	pen-R, ery-R	positivo
EC107	<i>E. coli</i>	ATCC 25922	wt	control	negativo

129

131

EC155	<i>E. coli</i>	MR, 10	resistente a tet:tetA (eflujo)		negativo
KP109	<i>K. pneumoniae</i>	ATCC 13883	wt		negativo
KP153	<i>K. pneumoniae</i>	MR, 1	resistente a tet:tetA (eflujo)	cip-R, gen-R	negativo
EC108	<i>E. cloacae</i>	ATCC 13047	wt		negativo
AB110	<i>A. baumannii</i>	ATCC 19606	wt		negativo
PA111	<i>P. aeruginosa</i>	ATCC 27853	wt	control	negativo

MSSA = *S. aureus* susceptible a meticilina
wt = tipo salvaje
ATCC = Colección Cultivos Tipo Americana
MR = Marilyn Roberts, Universidad de Washington
tet = tetraciclina
cip = ciprofloxacina
R = resistente
gen = gentamicina
ery = eritromicina
pen = penicilina

130

132

Resultados

Los valores de la concentración inhibidora mínima (CIM) para los compuestos de la invención se proporcionan en las Tablas 1a, 1b, 2a , 2b y 3.

Comp. ID	CIM (ug/mL)							
	SA101	SA100	SA161	SA158	EF103	EF159	SP106	SP160
11	0,125	0,25	0,25	0,0625	0,0625	0,125	≤0,0156	≤0,0156
12	≤0,0156	≤0,0156	0,125	0,5	≤0,0156	0,0625	≤0,0156	≤0,0156
13	≤0,0156	≤0,0156	0,0625	0,25	≤0,0156	0,0625	≤0,0156	≤0,0156
14	0,5	0,25	0,5	0,25	0,125	0,25	0,03	0,125
15	0,5	0,5	0,5	0,25	0,5	0,5	0,016	0,016
16	0,125	0,25	0,25	0,5	0,0625	0,0625	≤0,0156	≤0,0156
17	0,25	0,5	1	2	0,25	1	0,0625	0,0625
18	0,0625	≤0,0156	0,0625	0,125	≤0,0156	0,0313	≤0,0156	≤0,0156
19	0,125	0,25	0,25	0,25	≤0,0156	0,125	≤0,0156	≤0,0156
20	≤0,0156	0,25	0,25	0,5	≤0,0156	0,0625	≤0,0156	≤0,0156
21	0,25	0,25	0,5	4	0,125	1	≤0,0156	0,0625
22	1	1	2	4	2	4	0,5	1
23	≤0,0156	0,5	0,125	0,25	≤0,0156	0,0313	≤0,0156	≤0,0156
24	0,25	0,25	0,125	0,125	≤0,0156	≤0,0156	≤0,0156	≤0,0156
25	0,125	0,125	0,125	0,0313	≤0,0156	0,0625	≤0,0156	≤0,0156
26	1	1	1	1	0,25	0,5	≤0,0156	≤0,0156
27	2	2	4	16	2	4	0,125	0,5
28	1	2	2	1	1	1	0,125	0,0625
29	4	4	4	2	2	2	1	1
30	2	1	4	2	2	2	2	4
31	1	2	2	1	0,5	1	0,25	0,25

Tabla 1a

B4
A33

Compuesto ID	CIM (ug/mL)						
	EC107	EC155	AB110	PA111	EC108	KP109	KP153
11	0,25	2	0,5	16	1	1	2
12	0,25	8	1	16	1	1	4
13	0,125	4	0,25	16	1	0,5	2
14	0,5	4	0,25	16	2	1	2
15	1	4	0,125	16	4	2	4
16	0,5	8	1	16	1	1	4
17	2	32	0,5	32	8	4	32
18	0,125	4	0,25	16	0,5	0,5	4
19	0,25	4	0,25	16	2	1	4
20	0,25	8	1	8	1	1	4
21	1	16	2	16	4	2	8
22	16	>32	2	>32	>32	32	>32
23	0,125	8	0,125	8	1	0,5	8
24	0,5	8	0,0313	16	2	1	8
25	0,5	8	0,125	32	2	2	8
26	0,5	4	0,25	16	2	2	4
27	4	32	16	>32	16	8	32
28	2	16	0,5	>32	8	4	16
29	8	8	8	>32	8	8	8
30	>32	>32	8	>32	>32	>32	>32
31	2	8	0,5	>32	8	4	8

Tabla 1b

Comp. ID	CIM (ug/mL)							
	SA101	SA100	SA161	SA158	EF103	EF159	SP106	SP160
32	0,125	0,5	0,25	0,5	0,0625	0,125	≤0,0156	≤0,0156
33	0,25	0,5	1	2	0,25	1	≤0,0156	0,125
34	≤0,0156	0,0625	0,0625	0,125	≤0,0156	≤0,0156	≤0,0156	≤0,0156

B2

135
A34

35	0,25	0,25	0,5	0,5	0,125	0,25	0,016	0,016
36	0,25	0,5	0,5	1	0,25	0,25	≤0,0156	≤0,0156
37	8	8	>32	>32	16	16	2	4
38	8	8	16	32	8	16	2	8
39	2	2	2	16	2	2	0,25	0,5
40	1	1	1	16	1	1	0,0625	0,5
41	1	1	2	1	1	2	0,125	0,125
42	0,5	1	2	1	0,5	1	0,125	0,0625
43	0,5	0,5	1	0,5	0,25	0,5	≤0,0156	≤0,0156
44	4	4	8	8	8	8	0,5	1
45	0,5	0,5	1	0,5	0,25	0,5	0,125	0,06
46	0,25	0,25	0,5	0,25	0,25	0,5	0,125	0,125

Tabla 2a

Comp. ID	CIM (µg/mL)						
	EC107	EC155	AB110	PA111	EC108	KP109	KP153
32	0,25	8	2	8	1	1	4
33	2	>32	4	>32	16	4	>32
34	0,25	2	0,125	16	1	0,5	2
35	1	16	0,25	>32	8	4	8
36	2	32	0,125	>32	4	4	32
37	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32
38	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32
39	4	>32	32	>32	16	16	>32
40	4	>32	8	32	4	8	32
41	4	16	0,5	>32	16	8	16
42	4	16	0,5	>32	16	8	16
43	1	4	0,125	32	4	2	4
44	32	>32	8	>32	>32	>32	>32
45	1	2	0,06	>32	4	2	4
46	2	4	0,125	>32	32	4	32

Tabla 2b

Tabla 3. Valores CIM para los Compuestos de la Invención en Comparación con Sanciclina, Minociclina y Tigeciclina. A = menor que o igual a la CIM más baja entre los tres compuestos de control; B = mayor que la CIM más baja entre los tres compuestos de control, pero menor que la CIM más alta entre los tres compuestos de control; C = mayor que la CIM de los tres compuestos de control. El límite de concentración más bajo del análisis es 0,016. De este modo, los valores referidos del análisis de 0,016 representan una CIM de 0,016 o menor.

Comp.	SA101 29213	SA100 13709	SA161 MRSA, tetM	SA158 tetK	EF103 29212	EF159 tetM	SP106 49619	SP160 tetM	EC107 25922	EC155 tetA	AB110 19606	PA111 27853	EC108 13047	KP109 13883	KP153 tetA
11	B	B	B	B	B	B	A	A	B	B	C	B	B	B	B
12	A	A	A	B	A	B	A	A	B	B	C	B	B	B	B
13	A	A	A	B	A	B	A	A	B	B	B	B	B	B	B
14	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B
15	B	B	B	B	B	B	A	A	B	B	B	B	B	B	B
16	B	B	B	B	B	B	A	A	B	B	C	B	B	B	B
17	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	C	C	B	B	B
18	B	A	A	B	A	A	A	A	B	B	B	B	B	B	B
19	B	B	B	B	A	B	A	A	B	B	B	B	B	B	B
20	A	B	B	B	A	B	A	A	B	B	C	A	B	B	B
21	B	B	B	B	B	B	A	B	B	B	C	B	B	B	B
22	C	B	B	B	B	B	C	B	C	C	C	C	C	C	C
23	A	B	A	B	A	A	A	A	B	B	B	A	B	B	B
24	B	B	A	B	A	A	A	A	B	B	A	B	B	B	B

124

26
175

Comp.	SA101 29213	SA100 13709	SA161 MRSA, tetM	SA158 tetK	EF103 29212	EF159 tetM	SP106 49619	SP160 tetM	EC107 25922	EC155 tetA	AB110 19606	PA111 27853	EC108 13047	KP109 13883	KP153 tetA
25	B	B	A	B	A	B	A	A	B	B	B	C	B	B	B
26	C	B	B	B	B	B	A	A	B	B	B	B	B	B	B
27	C	C	B	C	B	B	B	B	B	B	C	C	C	B	B
28	C	C	B	B	B	B	B	B	B	B	C	C	B	B	B
29	C	C	B	B	B	B	C	B	B	B	C	C	B	B	B
30	C	B	B	B	B	B	C	B	C	C	C	C	C	C	C
31	C	C	B	B	B	B	B	B	B	B	C	C	B	B	B
32	B	B	B	B	B	B	A	A	B	B	C	A	B	B	B
33	B	B	B	B	B	B	A	B	B	C	C	C	C	B	C
34	A	B	A	B	A	A	A	A	B	B	B	B	C	B	B
35	B	B	B	B	B	B	A	A	B	B	B	C	B	B	B
36	B	B	B	B	B	B	A	A	B	B	B	C	B	B	B
37	C	C	C	C	C	B	C	B	C	C	C	C	C	C	C
38	C	C	C	C	B	B	C	B	C	C	C	C	C	C	C
39	C	C	B	C	B	B	B	B	B	C	C	C	C	C	C
40	C	B	B	C	B	B	B	B	B	C	C	C	C	B	B
41	C	B	B	B	B	B	B	B	B	B	C	C	C	B	B
42	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	C	C	C	B	B
43	B	B	B	B	B	B	A	A	B	B	B	C	B	B	B
44	C	C	B	C	B	B	C	B	C	C	C	C	C	C	C
45	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	A	C	B	B	B

135

Comp.	SA101 29213	SA100 13709	SA161 MRSA, tetM	SA158 tetK	EF103 29212	EF159 tetM	SP106 49619	SP160 tetM	EC107 25922	EC155 tetA	AB110 19606	PA111 27853	EC108 13047	KP109 13883	KP153 tetA
46	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	C	C	B	B
47	B	B	B	B	B	B	A	A	B	B	C	A	B	B	B
48	B	B	B	B	A	B	A	A	A	B	A	A	A	A	A
49	B	B	B	B	B	B	A	B	B	B	B	C	B	B	A
50	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	C	B	B	B
51	A	A	B	B	A	A	A	A	B	B	B	B	B	B	B
52	B	B	B	B	B	B	A	A	B	B	B	C	B	B	A
53	C	C	C	C	B	C	B	B	C	C	C	C	C	C	C
54	B	B	B	B	B	B	C	B	C	C	C	C	C	C	C
55	B	B	B	B	B	B	A	B	B	C	C	C	C	B	C
56	B	B	B	B	B	B	B	B	B	C	C	C	C	B	C
57	B	B	B	B	B	B	C	B	C	C	C	C	C	C	C
58	C	B	B	B	B	B	C	B	C	C	C	C	C	C	C
59	B	B	B	B	B	B	B	B	B	C	C	C	C	C	C
60	B	B	B	B	B	B	B	B	B	C	C	C	C	B	B
61	C	C	C	C	B	B	B	B	C	C	C	C	C	C	C
62	C	B	B	C	B	B	B	B	C	C	C	C	C	C	C
63	B	B	B	C	B	B	A	B	B	C	C	C	B	B	C
64	B	B	B	B	B	B	A	A	B	B	C	B	B	B	B
65	C	C	B	B	B	B	B	B	B	B	C	C	B	B	B
66	B	B	B	B	B	B	A	A	B	B	B	C	B	B	B

126

127

Comp.	SA101 29213	SA100 13709	SA161 MRSA, tetM	SA158 tetK	EF103 29212	EF159 tetM	SP106 49619	SP160 tetM	EC107 25922	EC155 tetA	AB110 19606	PA111 27853	EC108 13047	KP109 13883	KP153 tetA
67	C	C	B	B	B	B	B	B	B	B	C	C	B	B	B
68	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	C	B	B	B	B
69	C	C	B	B	B	B	C	B	B	C	C	C	B	C	B
70	C	C	B	B	B	B	B	B	B	C	C	C	B	B	C
71	B	B	B	B	B	B	B	B	B	C	C	C	C	B	C
72	B	B	B	B	B	B	A	A	B	C	C	C	C	C	C
73	C	B	B	B	B	B	C	B	C	C	C	C	C	C	C
74	C	C	C	C	C	B	C	B	C	C	C	C	C	C	C
75	B	B	B	C	B	B	B	B	B	C	C	C	B	B	C
76	B	B	B	B	B	B	C	C	C	C	C	C	C	C	C
77	B	B	B	B	B	B	C	C	C	C	C	C	C	C	C
78	B	B	B	B	B	B	C	C	C	C	C	C	C	C	C
79	B	B	B	B	B	B	C	C	C	C	C	C	C	C	C
80	C	C	B	C	B	B	C	B	C	C	C	C	C	C	C
81	B	B	A	B	B	B	C	C	C	C	C	C	C	C	C
82	B	B	A	B	B	B	C	B	C	C	C	C	C	C	C
83	B	B	A	B	B	B	C	C	C	C	C	C	C	C	C
84	B	B	B	B	B	B	B	B	C	C	C	C	C	C	C
85	B	B	B	B	B	B	A	B	B	C	C	C	B	B	C
86	B	B	B	B	B	B	B	B	C	C	C	C	C	C	C
87	C	B	B	B	B	B	C	C	C	C	C	C	C	C	C

19

19

Comp.	SA101 29213	SA100 13709	SA161 MRSA, tetM	SA158 tetK	EF103 29212	EF159 tetM	SP106 49619	SP160 tetM	EC107 25922	EC155 tetA	AB110 19606	PA111 27853	EC108 13047	KP109 13883	KP153 tetA
88	B	B	A	B	B	B	A	B	B	B	C	A	B	B	B
89	A	A	A	A	A	A	A	A	A	B	A	A	A	A	A
90	B	B	A	B	B	B	C	B	C	C	C	C	C	C	C
91	B	B	B	B	B	B	C	B	C	C	C	C	C	C	C
92	B	B	B	B	B	B	C	B	C	C	C	C	C	C	C
93	B	B	B	B	B	B	C	B	C	C	C	C	C	C	C
94	B	B	A	B	B	B	C	B	C	C	C	C	C	C	C
95	B	B	B	B	B	B	C	B	C	C	C	C	C	C	C
96	B	B	B	B	B	B	C	B	C	C	C	C	C	C	C
97	B	B	B	B	B	B	C	C	C	C	C	C	C	C	C
98	B	B	B	B	B	B	C	B	C	C	C	C	C	C	C
99	C	B	B	B	B	B	C	C	C	C	C	C	C	C	C
100	B	B	B	B	B	B	C	C	C	C	C	C	C	C	C
101	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	C	C	B	B	C
102	C	B	B	B	B	B	B	B	B	B	C	C	B	B	B
103	C	C	C	C	B	C	C	B	B	C	C	C	B	C	C
104	B	B	B	B	B	B	B	B	B	C	C	C	B	B	C
105	C	B	B	C	B	B	B	B	B	C	C	C	C	C	C
106	C	B	B	B	B	B	C	B	C	C	C	C	C	C	C
107	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
108	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C

138

139

Comp.	SA101 29213	SA100 13709	SA161 MRSA, tetM	SA158 tetK	EF103 29212	EF159 tetM	SP106 49619	SP160 tetM	EC107 25922	EC155 tetA	AB110 19606	PA111 27853	EC108 13047	KP109 13883	KP153 tetA
109	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C
110	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C
111	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C
112	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C
113	C	C	C	C	B	C	B	B	B	C	C	C	B	B	C
114	C	C	B	B	B	B	B	B	B	B	C	C	B	B	B
115	C	C	B	B	B	B	C	B	B	B	C	C	C	B	B
116	C	C	C	B	B	B	B	B	B	C	C	C	B	B	B
117	C	C	C	B	B	B	B	B	B	C	C	C	B	B	C
118	C	C	B	B	B	B	B	B	B	C	C	C	B	B	B
119	C	C	B	B	B	B	C	B	C	B	C	C	C	C	B
120	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C
121	C	C	C	C	B	C	C	B	C	C	C	C	C	C	C
122	C	C	C	C	C	C	C	B	C	C	C	C	C	C	C
123	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C
124	C	C	C	C	B	C	C	B	C	C	C	C	C	C	C
125	C	C	C	C	B	B	C	B	C	C	C	C	C	C	C
126	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C
127	C	B	B	B	B	B	C	B	C	C	C	C	C	C	C
128	C	C	B	C	B	B	C	C	C	C	C	C	C	C	C
129	C	B	B	B	B	B	C	B	C	C	C	C	C	C	B

139

139

Comp.	SA101 29213	SA100 13709	SA161 MRSA, tetM	SA158 tetK	EF103 29212	EF159 tetM	SP106 49619	SP160 tetM	EC107 25922	EC155 tetA	AB110 19606	PA111 27853	EC108 13047	KP109 13883	KP153 tetA
131	C	C	B	B	C	B	C	C	C	B	C	C	C	C	B
132	C	C	C	B	B	B	C	B	C	B	C	C	C	C	B
133	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	C	C	C	B	B
130	C	B	B	B	B	B	C	B	C	C	C	C	C	C	C
134	B	B	B	B	B	B	A	A	B	B	C	C	B	B	B
135	B	B	B	B	B	B	A	A	B	B	C	C	B	B	B
Minociclina	0,06	0,06	8	0,03	1	16	0,016	2	0,5	8	0,06	16	2	1	8
Sanciclina	0,5	1		4	8	8	0,25	8	8	32	0,25	>32	8	8	32
Tigeciclina	0,06	0,06	0,125	0,06	0,03	0,06	0,016	0,016	0,03	0,5	0,25	8	0,25	0,125	1

140

142

Estudio de DE₅₀ IV

Se evaluaron los compuestos de la presente invención en cuanto a la eficacia en un modelo de infección sistémica en ratón frente a un producto aislado de *S. aureus* susceptible, ATCC 13709. Los ratones fueron infectados por medio de inyección intraperitoneal con una carga bacteriana que podría dar como resultado una supervivencia del 0% en las 48 horas después de la infección. Los ratones recibieron los compuestos de ensayo 60 minutos después de la infección por medio de inyección intravenosa. Los grupos de control de la infección no recibieron tratamiento. Se evaluó la supervivencia a lo largo de un período de 48 horas. Se calculó el porcentaje de supervivencia y se determinaron los valores PD₅₀ utilizando el análisis de Probitas.

Estudio de sepsis por Tet-R

El protocolo de sepsis por resistencia a tetraciclina fue similar al protocolo para el estudio de EV₅₀ IV descrito antes excepto por el modelo de infección utilizado *S. aureus* SA161, una cepa resistente a tetraciclina.

Sepsis por GN

El protocolo para el estudio de sepsis por GN fue similar al protocolo para el estudio para EV₅₀ IV descrito antes excepto por el modelo de infección utilizado, *E. coli* ATCC 25922.

Estabilidad Metabólica

Se prepararon soluciones de partida de los compuestos de ensayo disolviendo el compuesto en DMSO a una concentración final de 1,0 mg/mL.

Los analitos y el patrón interno se diluyeron y se infundieron en el sistema LC/MS para determinar la ionización óptima, la polaridad y la fragmentación MS/MS para la selección de transiciones MRM (registro de múltiples reacciones) específicas. Las condiciones cromatográficas genéricas se desarrollaron con un tiempo del ciclo de menos de 5 minutos.

Se realizaron análisis de microsomas humanos reunidos a 0,2 mg/mL de proteína con un sistema cofactor generador de NADPH (NADP⁺ 1,3 mM, glucosa-6-fosfato 3,3 mM, 0,4 U/mL de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, y cloruro de magnesio 3,3 mM).

Los compuestos de ensayo se diluyeron a partir de las soluciones de partida en DMSO a concentraciones de reacción 1 μ M. Se obviaron los momentos de 0 y 60 minutos. Después de triturar la proteína con acetonitrilo, se analizan las muestras mediante LC/MS/MS. Se comparan las áreas de los
5 picos para la muestra a tiempo 0, y se calcula el porcentaje de analito restante. Se utilizó una reacción que no contenía cofactor para controlar la pérdida de analito debida a la unión no específica, la degradación térmica y la solubilidad.

CIM90 SA

Se utilizaron veinte productos aislados clínicos seleccionados al azar de
10 *S. aureus* para determinar la concentración inhibidora mínima (CIM) de los compuestos de ensayo para el 90% de los productos aislados (CIM₉₀). Las CIM se realizaron mediante dilución del caldo de microtitulación en un formato de 96 pocillos de acuerdo con las pautas del Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI), como se ha descrito antes.

15 El recuento de viables se determinó mediante dilución seriada a la décima parte. Las diluciones se prepararon en NaCl estéril al 0,9%. Se cultivaron en placa 10 μ L del inóculo y de cada una de las 5 diluciones sobre placas de agar sangre o Mueller Hinton, se incubaron durante la noche a 37C con CO₂ al 5% y se sometieron a recuento.

20 CIM90 TetR

Se utilizaron diez productos aislados basándose en la resistencia a la tetraciclina para determinar la CIM₉₀ como se ha descrito antes.

CIM90 EC

Se utilizaron veinte productos aislados clínicos seleccionados de *E. coli*
25 para determinar la CIM₉₀ como se ha descrito antes.

Unión a la proteína

Se prepararon compuestos de ensayo en forma de soluciones de partida en DMSO de 1,0 mg/mL. Los analitos y el patrón interno se diluyeron y se
30 infundieron en el sistema LC/MS para determinar la ionización óptima, la polaridad y la fragmentación MS/MS para la selección de las transiciones MRM (verificación de múltiples reacciones) específicas. Se desarrollaron condiciones

145
A44

cromatográficas genéricas con un tiempo de ciclo de menos de 5 minutos.

Las soluciones de partida en DMSO se diluyeron a 1 y 10 µg/mL en plasma humano y se incubaron en dispositivos RED durante 4 horas a 37°C. Se obviaron los momentos al final del período de incubación. Después de
5 triturar la proteína con acetonitrilo, las muestras se analizaron mediante LC/MS/MS. Se compararon las áreas de los picos para las cámaras de tampón (receptor) y muestra (donante) y se calculó la fracción de proteína unida. El análisis se realizó por duplicado.

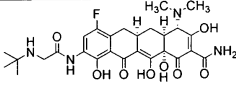
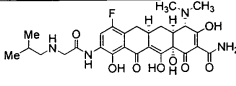
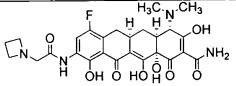
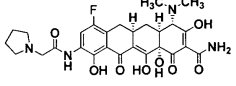
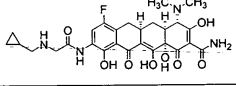
Carga del muslo

10 Se trataron previamente ratones CD-1 hembra con ciclofosfamida para volver los ratones neutropénicos. Los ratones se infectaron con *S. aureus* ATCC 13709 por medio de inyección en el músculo del muslo derecho de 0,1 ml por ratón. Una hora y media después de la infección los ratones se trataron
15 IV con compuestos de ensayo a dosis que oscilaban de 0,3 a 30 mg/kg o 0,3 a 20 mg/kg. Se trataron cuatro ratones con cada concentración de fármaco. Veinticuatro horas después del tratamiento, los ratones se sometieron a eutanasia mediante inhalación de CO₂. Los muslos derechos de los ratones se separaron asépticamente, se pesaron, se homogeneizaron, se diluyeron seriadamente, y se cultivaron en placa sobre medio TSA. Las placas se
20 incubaron durante la noche a 37°C en CO₂ al 5%. Se calcularon las unidades formadoras de colonias por gramo de muslo enumerando las colonias cultivadas ajustando después a las diluciones seriadas y el peso del muslo.

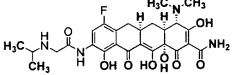
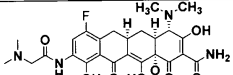
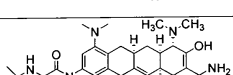
Los resultados de los estudios de actividad biológica descritos antes se enumeran en la Tabla 4.

143

Tabla 4.

	DE50 IV	% Estab Meta	CIM90 SA	CIM90 TetR	CIM90 EC	% Unión Prot	Sepsis TetR	Sepsis GN	Carga del Muslo
	0,3	104%	0,03	2	0,5	90	0,4	6,2	4,41 log10 reducción
	0,55	72%	0,03	4	1	95,6	3,5	14,3	5,01 log10 reducción
	0,07	85%	0,03	4	0,5	87,1			
	0,3	86%	0,03	2	0,5	79,4	1	4,36	5,24 log10 reducción
	0,55	65%	0,03	8	2	87,9			

146

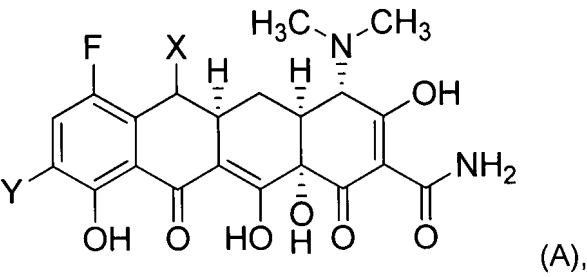
	0,3	96%	0,06	2	1	96,9			
	0,073	109%	0,06	4	4	93,6	0,62	4,3	4,12 log10 reducción
	0,97	55%	0,06	1	0,5	69,1	0,55	2,1	4,89 log10 reducción

145

- DE₅₀: mg/kg requerido para proteger el 50% de los ratones en el modelo de septicemia con *S. aureus* cepa Smith.
- % Estab Meta: % de compuesto restante después de una incubación a 37°C 60 minutos con microsomas de hígado humano.
- 5 CIM90 SA: concentración (µg/mL) requerida para inhibir el 90% de los productos aislados clínicos de *S. aureus* (n=20).
- CIM90 TetR: concentración (µg/mL) requerida para inhibir el 90% de *S. aureus* resistente a tetraciclina (n=10).
- 10 CIM90 EC: concentración (µg/mL) requerida para inhibir el 90% de los productos aislados clínicos de *E. coli* (n=20).
- % Unión Prot: % unión de proteína en plasma humano con el compuesto a 10 µM.
- Sepsis TetR: mg/kg requeridos para proteger el 50% de los ratones en el modelo de septicemia con la cepa de *S. aureus* resistente a tetraciclina.
- 15 Sepsis GN: mg/kg requeridos para proteger el 50% de los ratones en el modelo de septicemia con la cepa de *E. coli*.
- Carga de Muslo: reducción del log10 máximo en bacterias con comparación con el control no tratado.
- Reducción log10 máximo: reducción del recuento bacteriano máximo (log10)
- 20 logrado a las dosis sometidas a ensayo.
- Si bien esta invención ha sido particularmente mostrada y descrita con referencias a realizaciones ilustrativas de la misma, los expertos en la técnica comprenderán que se pueden realizar numerosos cambios en la forma y los detalles sin apartarse del alcance de la invención incluido en las reivindicaciones adjuntas.
- 25

RESUMEN DE LA DESCRIPCIÓN

La presente invención está dirigida a un compuesto representado por la
Fórmula Estructural (A):

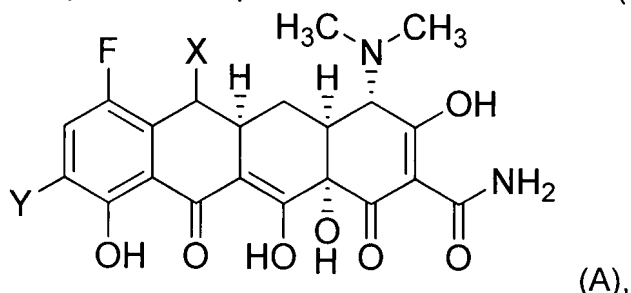


5

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. Las variables para la
Fórmula Estructural (A) se definen en la presente memoria. También se
describe una composición farmacéutica que comprende el compuesto de la
Fórmula Estructural (A) y su uso terapéutico.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la Fórmula Estructural (A):



- 5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

X se selecciona entre hidrógeno, -alquilo (C₁-C₇), carbociclilo, arilo y heteroarilo;

- Y se selecciona entre hidrógeno, -alquilo (C₁-C₇), carbociclilo, -alquilenos (C₁-C₄)-N(R^A)(R^B), -alquilenos (C₁-C₄)-N(R^F)-C(O)-[C(R^D)(R^E)]₀₋₄-N(R^A)(R^B), -CH=N-OR^A, -N(R^A)(R^B), -N(R^F)-C(O)-[C(R^D)(R^E)]₁₋₄-N(R^A)(R^B), -N(R^F)-C(O)-N(R^A)(R^B), -N(R^F)-C(O)-alquilo (C₁-C₆), -N(R^F)-C(O)-heterociclilo, -N(R^F)-C(O)-heteroarilo, -N(R^F)-C(O)-carbociclilo, -N(R^F)-C(O)-arilo, -N(R^F)-S(O)_m-alquilenos (C₁-C₄)-N(R^A)(R^B), -N(R^F)-S(O)_m-alquilenos (C₁-C₄)-carbociclilo, y -N(R^F)-S(O)_m-alquilenos (C₁-C₄)-arilo, en la que:

- 15 al menos uno de X e Y no es hidrógeno;

- cada uno de R^A y R^B se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo (C₁-C₇), -O-alquilo (C₁-C₇), -alquilenos (C₀-C₆)-carbociclilo, -alquilenos (C₀-C₆)-arilo, -alquilenos (C₀-C₆)-heterociclilo, -alquilenos (C₀-C₆)-heteroarilo, -alquilenos (C₁-C₆)-O-carbociclilo, -alquilenos (C₁-C₆)-O-arilo, -alquilenos (C₁-C₆)-O-heterociclilo, -alquilenos (C₁-C₆)-O-heteroarilo, -S(O)_m-alquilo (C₁-C₆), -alquilenos (C₀-C₄)-S(O)_m-carbociclilo, -alquilenos (C₀-C₄)-S(O)_m-arilo, -alquilenos (C₀-C₄)-S(O)_m-heterociclilo y -alquilenos (C₀-C₄)-S(O)_m-heteroarilo; o

- 25 R^A y R^B tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclilo o heteroarilo, en el que el heterociclo o heteroarilo opcionalmente comprende de 1 a 4 heteroátomos adicionales seleccionados independientemente entre N, S y O;

cada R^D y cada R^E se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo (C₁-C₆), carbociclilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, o un resto de cadena lateral de aminoácido de origen natural, o

- 30 R^D y R^E tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un carbociclilo de 3-7 miembros, o un heterociclilo de 4-7 miembros, en el que el heterociclilo formado por R^D y R^E opcionalmente comprende de uno a dos heteroátomos adicionales seleccionados independientemente entre N, S y O;

- 35 R^F se selecciona entre hidrógeno, alquilo (C₁-C₇), carbociclilo, arilo y heteroarilo; y

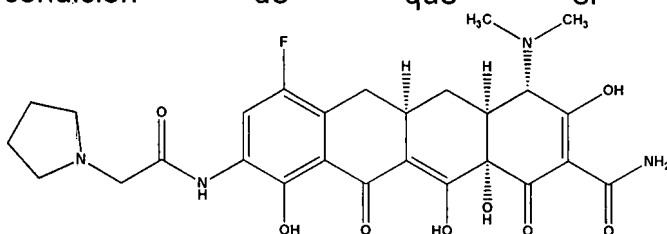
m es 1 o 2, en la que:

cada carbociclilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo está opcional e

independientemente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, -alquilo (C₁-C₄), -OH, =O, -O-alquilo (C₁-C₄), -alquil (C₁-C₄)-O-alquilo (C₁-C₄), -alquilo (C₁-C₄) halo-sustituido, -O-alquilo (C₁-C₄) halo-sustituido, -C(O)-alquilo (C₁-C₄), -C(O)-(alquilo (C₁-C₄) fluoro-sustituido), -S(O)_m-alquilo (C₁-C₄), -N(R^G)(R^G), y CN;

5 cada alquilo en el grupo representado por R^A, R^B, R^D y R^E está opcional e independientemente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, -alquilo (C₁-C₄), -OH, -O-alquilo (C₁-C₇), -alquil (C₁-C₄)-O-alquilo (C₁-C₄), alquilo (C₁-C₄) fluoro-sustituido, -S(O)_m-alquilo (C₁-C₄), y
10 -N(R^G)(R^G), en la que

cada R^G es hidrógeno o alquilo (C₁-C₄), en la que cada alquilo en el grupo representado por R^G está opcional e independientemente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre -alquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₆), halo, -OH, -O-alquilo (C₁-C₄), y alquil (C₁-C₄)-O-alquilo (C₁-C₄) con la
15 condición de que el compuesto no sea



2. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que

X se selecciona entre hidrógeno, metilo, etilo y fenilo; e Y se selecciona
20 entre hidrógeno, -(alquilo C₁-C₄), -alquilenos (C₁-C₄)-N(R^A)(R^B), -alquilenos (C₁-C₄)-NH-C(O)-[CH₂]₀₋₁-N(R^A)(R^B), -N(R^A)(R^B), -NH-C(O)-carbociclilo, -NH-C(O)-arilo, -NH-C(O)-heterociclilo, -NH-C(O)-heteroarilo, -NH-C(O)-N(R^A)(R^A), -N(R^F)-C(O)-CH₂-N(R^A)(R^B), -NH-C(O)-C(R^D)(R^E)-N(R^A)(R^B) y -NH-S(O)_m-alquilenos (C₁-C₄)-N(R^A)(R^B);

25 cada R^A se selecciona independientemente entre hidrógeno y metilo;

R^B se selecciona entre hidrógeno, alquilo (C₁-C₇), -alquilenos (C₀-C₆)-carbociclilo, -alquilenos (C₀-C₆)-arilo, -alquilenos (C₀-C₆)-heteroarilo, -S(O)_m-alquilo (C₁-C₆), -alquilenos (C₀-C₄)-S(O)_m-carbociclilo, -alquilenos (C₀-C₄)-S(O)_m-arilo, -alquilenos (C₀-C₄)-S(O)_m-heterociclo y -alquilenos (C₀-C₄)-S(O)_m-heteroarilo; o

30 R^A y R^B, cuando están unidos a un átomo de nitrógeno común, se toman junto con el átomo de nitrógeno para formar un heterociclo, en el que el heterociclo está opcionalmente sustituido con =O y -N(R^G)(R^G);

R^D y R^E se toman junto con el átomo de carbono al que están unidos para formar un cicloalquilo (C₃-C₇); y

35 m es 1 o 2;

cada carbociclilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo está opcional e independientemente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, -alquilo (C₁-C₄), -alquilo (C₁-C₄) halo-sustituido, -O-alquilo (C₁-C₄), y -N(R^G)(R^G);

cada porción alquilo en el grupo representado por Y o R^B está opcional e independientemente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, -OH, y $-N(R^G)(R^G)$, en el que

R^G es hidrógeno o alquilo (C_1-C_4), y en el que cada alquilo en el grupo representado por R^G está opcional e independientemente sustituido con cicloalquilo (C_3-C_6).

3. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que

X se selecciona entre hidrógeno y metilo; y

10 Y se selecciona entre $-N(R^A)(R^B)$, $-N(H)-C(O)-$ carbociclilo, $-N(H)-C(O)-$ arilo, $-N(H)-C(O)-$ heterociclo, y $-N(H)-C(O)-$ heteroarilo;

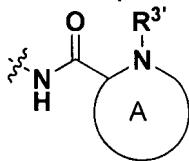
en la que:

R^A es hidrógeno; y

R^B se selecciona entre alquilo (C_1-C_4), y $-S(O)_2-CH_3$; o

15 R^A y R^B tomados juntos forman un anillo heterocíclico de 4-7 miembros; en el que cada carbociclilo, arilo, heteroarilo, o heterociclo está opcional e independientemente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre $-CH_3$, flúor, y $-N(CH_3)_2$.

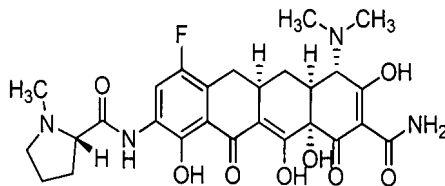
4. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que



20 Y es , en el que el anillo A representa un heterociclilo de 4-7 miembros; y $R^{3'}$ es hidrógeno o alquilo (C_1-C_6).

5. Un compuesto de la reivindicación 1, representado por la siguiente fórmula estructural:

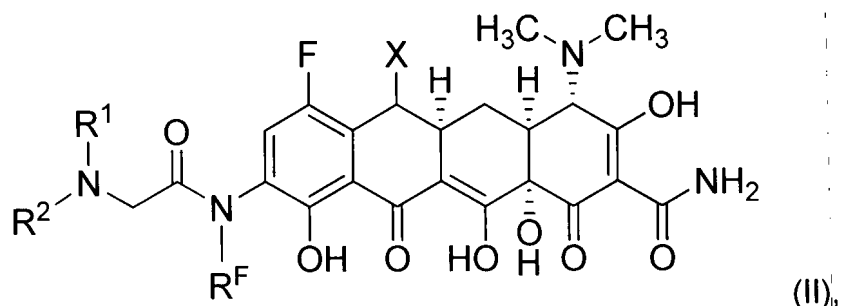
25



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

6. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto está representado por la siguiente Fórmula Estructural:

30



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

- 5 cada uno de R^1 y R^2 se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo (C_1-C_7), cicloalquil (C_3-C_6)-alquilo (C_1-C_4), alcoxi (C_1-C_7)-alquilo (C_1-C_4), cicloalcoxi (C_3-C_6)-alquilo (C_1-C_4), cicloalquilo (C_3-C_6), arilo, arilalquilo (C_1-C_4), ariloxialquilo (C_1-C_4), ariltioalquilo (C_1-C_4), arilsufinilalquilo (C_1-C_4), arilsulfonilalquilo (C_1-C_4), y -O-alquilo (C_1-C_7), o

- 10 R^1 y R^2 tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heteroarilo monocíclico o bicíclico, o un heterociclo monocíclico, bicíclico condensado, bicíclico enlazado o espiro-bicíclico, en el que el heteroarilo o heterociclo opcionalmente contiene uno o dos heteroátomos adicionales seleccionados independientemente entre N, O y S; y

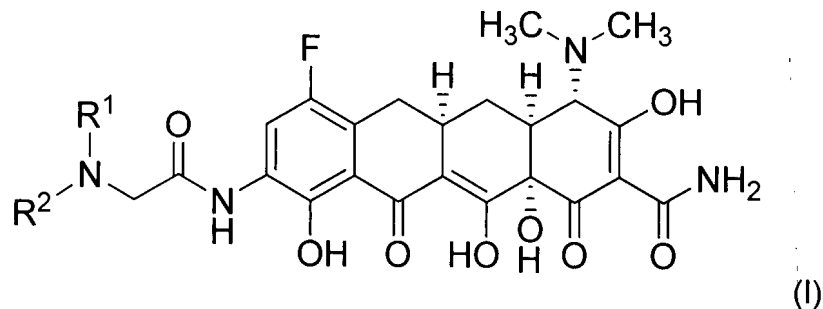
- 15 en el que cada resto alquilo, cicloalquilo, alcoxi y cicloalcoxi en los grupos representados por R^1 y R^2 y cada heterociclo representado por NR^1R^2 tomados juntos está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo (C_1-C_4), halo, -OH, alcoxi (C_1-C_4), alquil (C_1-C_4)tio, alquil (C_1-C_4)sufinilo, alquil (C_1-C_4)sulfonilo, alcoxi (C_1-C_4)-alquilo (C_1-C_4), y -N(R^3)(R^4); y

- 20 cada resto arilo, ariloxi, ariltio, arilsufinilo y arilsulfonilo en los grupos representados por R^1 y R^2 y cada heteroarilo representado por NR^1R^2 tomados juntos están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo (C_1-C_4), halo, -OH, alcoxi (C_1-C_4), -S-alquilo (C_1-C_4), -S(O)alquilo (C_1-C_4), -S(O)₂alquilo (C_1-C_4), alcoxi (C_1-C_4)-alquilo (C_1-C_4), -N(R^3)(R^4); -CN, haloalquilo (C_1-C_4), y haloalcoxi (C_1-C_4), y

- 25 cada uno de R^3 y R^4 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en -H y alquilo (C_1-C_4), en el que el alquilo (C_1-C_4) representado por R^3 y R^4 está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo (C_1-C_4), halo, -OH, alcoxi (C_1-C_4), y alcoxi (C_1-C_4)-alquilo (C_1-C_4).

30

7. El compuesto de la reivindicación 6, en el que el compuesto está representado por la siguiente Fórmula Estructural:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que.

5 cada uno de R^1 y R^2 se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo (C_1-C_7), cicloalquil (C_3-C_6)-alquilo (C_1-C_4), alcoxi (C_1-C_7)-alquilo (C_1-C_4), cicloalcoxi (C_3-C_6)-alquilo (C_1-C_4), cicloalquilo (C_3-C_6), arilo, arilalquilo (C_1-C_4), ariloxialquilo (C_1-C_4), ariltioalquilo (C_1-C_4), arilsufinilalquilo (C_1-C_4), arilsulfonilalquilo (C_1-C_4); o

10 R^1 y R^2 tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heteroarilo monocíclico o bicíclico, o un heterociclo monocíclico, bicíclico condensado, bicíclico enlazado o espiro-bicíclico, en el que el heteroarilo o heterociclo opcionalmente contiene uno o dos heteroátomos adicionales seleccionados independientemente entre N, O y S.

15 8. El compuesto de la reivindicación 7, en el que R^1 es hidrógeno o un alquilo (C_1-C_4).

20 9. El compuesto de las reivindicaciones 7 u 8, en el que R^2 se selecciona entre alquilo (C_1-C_7), cicloalquil (C_3-C_6)-alquilo (C_1-C_4), alcoxi (C_1-C_7)-alquilo (C_1-C_4), fenilo, fenilalquilo (C_1-C_4), cicloalquilo (C_3-C_6) y haloalquilo (C_1-C_4), en el que cada resto alquilo, alcoxi y cicloalquilo en los grupos representados por R^2 está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo (C_1-C_4) y halo; y cada resto fenilo en los grupos representados por R^2 está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que
25 consiste en alquilo (C_1-C_4), halo, alcoxi (C_1-C_4), alcoxi (C_1-C_4)-alquilo (C_1-C_4), -CN, haloalquilo (C_1-C_4), y haloalcoxi (C_1-C_4).

30 10. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 7-9, en el que R^1 se selecciona entre hidrógeno, metilo y etilo.

35 11. El compuesto de la reivindicación 10, en el que R^2 se selecciona entre el grupo que consiste en ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, fenilo, bencilo, $-(CH_2)_2-O-CH_3$, $-(CH_2)_3-OCH_3$, $-C(CH_3)_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2C(CH_3)_3$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH_2-CF_3$, $-(CH_2)_2-CH_2F$, y $-(CH_2)_nCH_3$; n es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6; y en el que el grupo fenilo o bencilo representado por R^2 está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo (C_1-C_4), halógeno,

154

152

alcoxi (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄)-alquilo (C₁-C₄), -CN, haloalquilo (C₁-C₄), y haloalcoxi (C₁-C₄).

12. El compuesto de la reivindicación 11, en el que R² se selecciona entre
5 ciclopropilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, -(CH₂)₂-O-CH₃, -C(CH₃)₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂-CF₃, -CH₂CH(CH₃)₂, -CH₃ y -CH₂CH₃.

13. El compuesto de la reivindicación 7, en el que R¹ y R² tomados junto con el
átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heteroarilo monocíclico o
10 bicíclico, o un heterociclo monocíclico, bicíclico condensado, bicíclico enlazado o
espiro-bicíclico, en el que el heteroarilo o heterociclo opcionalmente contiene un
heteroátomo adicional seleccionado entre N, O y S; y el heterociclo está
opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados
independientemente entre el grupo que consiste en alquilo (C₁-C₄), halo, -OH,
15 alcoxi (C₁-C₄), alquil (C₁-C₄)tio, alquil (C₁-C₄)sulfinilo, alquil (C₁-C₄)sulfonilo, alcoxi
(C₁-C₄)-alquilo (C₁-C₄), y -N(R³)(R⁴); y el heteroarilo está opcionalmente sustituido
con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo
que consiste en alquilo (C₁-C₄), halo, -OH, alcoxi (C₁-C₄), -S-alquilo (C₁-C₄), -
S(O)alquilo (C₁-C₄), -S(O)₂alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄)-alquilo (C₁-C₄), -
20 N(R³)(R⁴), -CN, haloalquilo (C₁-C₄), y haloalcoxi (C₁-C₄).

14. El compuesto de la reivindicación 13, en el que R¹ y R² tomados junto con
el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo seleccionado
entre el grupo que consiste en azetidina, pirrolidina, morfolina, piperidina,
25 octahidrociclopenta[c]pirrol, isoindolina, y azabicyclo[3.1.0]hexano, en el que el
heterociclo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes
seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo (C₁-C₄),
halógeno, -OH, alcoxi (C₁-C₄), -S-alquilo (C₁-C₄), -S(O)alquilo (C₁-C₄), -
S(O)₂alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄)-alquilo (C₁-C₄), y -N(R³)(R⁴).

30

15. El compuesto de la reivindicación 14, en el que el heterociclo está
opcionalmente sustituido con halógeno, un grupo metoxi, hidroximetilo o
dimetilamino.

35 16. El compuesto de la reivindicación 7, en el que:

- a) R¹ es metilo, y R² es ciclopropilo;
- b) R¹ es hidrógeno, y R² es ciclopropilo;
- c) R¹ es hidrógeno, y R² es ciclobutilo;
- d) R¹ es metilo, y R² es ciclobutilo;
- 40 e) R¹ es hidrógeno, y R² es ciclopropilmetilo;
- f) R¹ es hidrógeno, y R² es ciclobutilmetilo;
- g) R¹ es hidrógeno, y R² es bencilo;

40

- h) R¹ es hidrógeno, y R² es metoxipropilo;
- i) R¹ es hidrógeno, y R² es metoxietilo;
- j) R¹ es hidrógeno, y R² es fenilo;
- k) R¹ es metilo, y R² es t-butilo;
- 5 l) R¹ es hidrógeno, y R² es t-butilo;
- m) R¹ es hidrógeno, y R² es metilo;
- n) R¹ es hidrógeno, y R² es etilo;
- o) R¹ es hidrógeno, y R² es propilo;
- p) R¹ es hidrógeno, y R² es butilo;
- 10 q) R¹ es hidrógeno, y R² es pentilo;
- r) R¹ es hidrógeno, y R² es hexilo;
- s) R¹ es hidrógeno, y R² es heptilo;
- t) R¹ es metilo, y R² es metilo;
- u) R¹ es hidrógeno, y R² es isopropilo;
- 15 v) R¹ es hidrógeno, y R² es 2,2-dimetilpropilo;
- w) R¹ es hidrógeno, y R² es trifluoroetilo;
- x) R¹ es hidrógeno, y R² es 2-metilpropilo;
- i) R¹ es hidrógeno, y R² es 3-fluoropropilo;
- z) R¹ es etilo, y R² es etilo;
- 20 a1) R¹ es metilo, y R² es metilo;
- b1) R¹ es hidrógeno, y R² es hidrógeno;
- c1) R¹ es hidrógeno, y R² es ciclopentilo;
- d1) R¹ es metilo, y R² es ciclopentilo; o
- e1) R¹ es metilo, y R² es propilo,
- 25 o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores.

17. El compuesto de la reivindicación 7, en el que R¹ y R² tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un grupo seleccionado entre:
- a) azetidin-1-ilo;
 - 30 b) 3-fluoroazetidin-1-ilo;
 - c) 3-metilazetidin-1-ilo;
 - d) 3-metoxiazetidin-1-ilo;
 - f) morfolin-4-ilo;
 - g) 3-fluoropirrolidin-1-ilo;
 - 35 h) 3-hidroxipirrolidin-1-ilo;
 - i) 3-N,N-dimetilaminopirrolidin-1-ilo;
 - j) 2-metoximetilpirrolidin-1-ilo;
 - k) piperidin-1-ilo;
 - l) octahidrociclopenta[c]pirrol-2-ilo;
 - 40 m) isoindolin-2-ilo; y
 - n) 3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-ilo,
 - o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores.

18. El compuesto de la reivindicación 7, en el que

R¹ es hidrógeno o un alquilo (C₁-C₄); y

R² se selecciona entre alquilo (C₁-C₇), cicloalquil (C₃-C₆)-alquilo (C₁-C₄),
5 alcoxi (C₁-C₇)-alquilo (C₁-C₄), fenilo, fenilalquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₆) y
haloalquilo (C₁-C₄), en el que cada resto alquilo, alcoxi y cicloalquilo en los grupos
representados por R² está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes
seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo (C₁-C₄) y
halo; y cada resto fenilo en los grupos representados por R² está opcionalmente
10 sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el
grupo que consiste en alquilo (C₁-C₄), halo, alcoxi (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄)-alquilo
(C₁-C₄), -CN, haloalquilo (C₁-C₄), y haloalcoxi (C₁-C₄); o

R¹ y R² tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos
forman un heteroarilo monocíclico o bicíclico, o un heterociclo monocíclico,
15 bicíclico condensado, bicíclico enlazado o espiro-bicíclico, en el que el heteroarilo
o heterociclo opcionalmente contienen un heteroátomo adicional seleccionado
entre N, O y S; y el heterociclo está opcionalmente sustituido con uno o más
sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en
alquilo (C₁-C₄), halo, -OH, alcoxi (C₁-C₄), alquil (C₁-C₄)tio, alquil (C₁-C₄)sulfinilo,
20 alquil (C₁-C₄)sulfonilo, alcoxi (C₁-C₄)-alquilo (C₁-C₄), y -N(R³)(R⁴); y el heteroarilo
está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados
independientemente entre el grupo que consiste en alquilo (C₁-C₄), halo, -OH,
alcoxi (C₁-C₄), -S-alquilo (C₁-C₄), -S(O)alquilo (C₁-C₄), -S(O)₂alquilo (C₁-C₄), alcoxi
(C₁-C₄)-alquilo (C₁-C₄), -N(R³)(R⁴), -CN, haloalquilo (C₁-C₄), y haloalcoxi (C₁-C₄).

25

19. El compuesto de la reivindicación 6, en el que

R¹ es hidrógeno, metilo, etilo, metoxi o terc-butoxi;

R² se selecciona entre alquilo (C₁-C₇), cicloalquil (C₃-C₆)-alquilo (C₁-C₄),
alcoxi (C₁-C₇)-alquilo (C₁-C₄), fenilo, cicloalquilo (C₃-C₆), y fluoro-alquilo (C₁-C₄); o

R¹ y R² tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos
forman un anillo seleccionado entre pirrolidinilo, morfolinilo, azetidinilo, piperidinilo,
octahidrociclopenta[c]pirrolilo, isoindolinilo, indazolilo, imidazolilo, pirazolilo,
triazolilo, y tetrazolilo, en el que el anillo formado por R¹ y R² tomados junto con el
átomo de nitrógeno al que están unidos está opcionalmente sustituido con flúor, -
35 OH, -OCH₃, o N(CH₃)₂.

20. El compuesto de la reivindicación 7, en el que:

R¹ es hidrógeno, metilo, o etilo

R² se selecciona entre metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, 2,2-
40 dimetilpropilo, t-butilo, isobutilo, n-pentilo, cicloalquilo (C₄-C₆), cicloalquil (C₃-C₅)-
metilo, metoxietilo, y 2-fluoroetilo; o

R¹ y R² tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos

158

forman un anillo seleccionado entre azetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, tetrazolilo, u octahidrociclopenta[c]pirrolilo, y en el que el anillo formado por R¹ y R² tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos está opcionalmente sustituido con flúor.

5

21. Una composición farmacéutica que comprende un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable y un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-20 o una sal del mismo.

158