

[00001]

COMPUESTOS HETEROARILLO BICÍCLICOS SUSTITUIDOS COMO AGONISTAS RXR

CAMPO DE LA INVENCION

[00002] La presente invención se relaciona con compuestos bicíclicos sustituidos que son agonistas de los receptores rexinoides (RXR's) y que son, por lo tanto, útiles en el tratamiento de ciertos trastornos que pueden ser prevenidos o tratados por medio de la activación de estos receptores. Adicionalmente, la invención se relaciona con los compuestos, métodos para su preparación, composiciones farmacéuticas conteniendo los compuestos, y los usos de estos compuestos en el tratamiento de ciertos trastornos. Se espera que los compuestos de la invención encontrarán una aplicación en el tratamiento de las condiciones tal como diabetes mellitus tipo 2 no-insulino dependiente (NIDDM), resistencia a la insulina, obesidad, glucosa en ayuno alterada, tolerancia a la glucosa alterada, trastornos lipídicos tal como dislipidemia e hipertensión y así como otras enfermedades y condiciones.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

[00003] El ácido retinoico (RA) que es la forma de ácido carboxílico de la vitamina A que es un derivado nutritivo que ha mostrado tener efectos biológicos notables en la regulación del metabolismo de glucosa, ácidos grasos, colesterol y amino ácidos así como la biología del tejido adiposo y el sistema de control del balance de energía. Por ejemplo, los estudios han mostrado

que en ratas, el tratamiento con todos los RA trans (ATRA) reducen el peso corporal y la adiposidad independiente de los cambios en el consumo de alimentos y mejora la tolerancia a la glucosa. Adicionalmente, también se ha demostrado que los ATRA inducen pérdida de grasa corporal correlacionada con una activación de tejido adiposo café junto con el aumento del metabolismo oxidativo y termogénesis en el tejido adiposo blanco. También se sabe que esto está acompañado por un aumento en el nivel de ácidos grasos no esterificados circulantes que han sido interpretados como representando que los ácidos grasos movilizados de la grasas almacenadas sufren oxidación ya sea dentro de los mismos adipocitos o en otros tejidos.

[00004] Se piensa que RA regula la expresión genética predominantemente a través de la activación de, ya sea los receptores RA (RAR's) que se ha descubierto que son activados por ATRA y 9-cis RA o los receptores retinoides (RXR's). A diferencia de los RAR's, RXR es parte de una superfamilia de receptores nucleares que funciona como factores de transcripción activados por ligando. Los RXRs son compañeros heterodiméricos de muchos receptores nucleares tales como los receptores de ácido retinoico (RAR's), receptores de hormonas tiroideas (TR's), receptores hepáticos (LXR's), receptores activados por proliferadores de peroxisoma (PPAR's) y también formas de homodímeros con los mismos RXRs. De esta forma, la activación de estos receptores debería tener un impacto significativo en la expresión genética.

[00005] Al modular una multitud de factores de transcripción, los ácidos retinoicos regulan varios aspectos de enfermedades

metabólicas tales como hiperglicemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, hipertensión, fatiga muscular, hemostasis y manejo del peso corporal así como también obesidad visceral lo que la hace un blanco atractivo para la obesidad y diabetes así como también sus indicaciones relacionadas.

[00006] Además de la homeostasis metabólica, el ácido retinoico juega un rol vital en la regulación de la salud tisular y regula la respuesta inflamatoria. De hecho los agonistas RXR han mostrado un gran número de actividades biológicas potenciales que van desde el tratamiento del cáncer, trastornos de la piel, enfermedades metabólicas, fibrosis, enfermedades neurodegenerativas, enfermedades vasculares, condiciones oculares y enfermedades inflamatorias.

[00007] La evidencia, por lo tanto, sugiere claramente que los compuestos que son agonistas de RXR serían útiles en el tratamiento de un número de condiciones clínicas, y por lo tanto, la búsqueda de agonistas de RXR adecuados está en marcha.

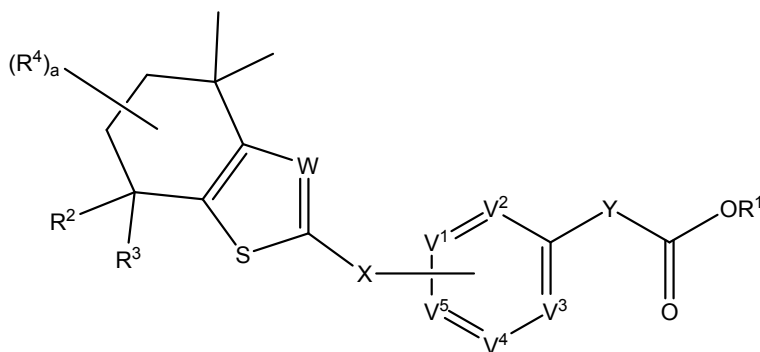
[00008] Sería deseable proporcionar compuestos que sean agonistas de RXR. Se esperaría que estos compuestos sean útiles en el tratamiento de condiciones que pueden ser tratadas por medio de la activación de estos receptores.

[00009] También sería deseable proporcionar una composición farmacéutica conteniendo un compuesto que es un agonista de RXR y un excipiente, diluyente o vehículo aceptable farmacéuticamente.

[00010] Sería aún más deseable proporcionar un método de prevención o tratamiento de una condición que pueda ser tratada por medio de la activación de RXR en un mamífero

DECLARACIÓN DE LA INVENCION

[00011] La presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I):



Fórmula (I)

[00012] donde:

[00013] R^1 es seleccionado del grupo consistente de H, alquilo C_1-C_6 y un grupo protector de ácido carboxílico;

[00014] R^2 y R^3 son independientemente seleccionados del grupo consistente de H y alquilo C_1-C_6 ;

[00015] cada R^4 es independientemente seleccionado del grupo consistente de H, halógeno, OH, NO_2 , CN, SH, NH_2 , CF_3 , OCF_3 , alquilo C_1-C_{12} opcionalmente sustituido, haloalquilo C_1-C_{12} opcionalmente sustituido, alqueno C_2-C_{12} opcionalmente sustituido, alquino C_2-C_{12} opcionalmente sustituido, heteroalquilo C_2-C_{12} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, cicloalqueno C_3-C_{12} opcionalmente

sustituido, heterocicloalquilo C₂-C₁₂ opcionalmente sustituido, heterocicloalquenilo C₂-C₁₂ opcionalmente sustituido, arilo C₆-C₁₈ opcionalmente sustituido, heteroarilo C₁-C₁₈ opcionalmente sustituido, alquiloxi C₁-C₁₂ opcionalmente sustituido, alqueniloxi C₂-C₁₂ opcionalmente sustituido, alquiniloxi C₂-C₁₂ opcionalmente sustituido, heteroalquiloxi C₂-C₁₀ opcionalmente sustituido, cicloalquiloxi C₃-C₁₂ opcionalmente sustituido, cicloalqueniloxi C₃-C₁₂ opcionalmente sustituido, heterocicloalquiloxi C₂-C₁₂ opcionalmente sustituido, heterocicloalqueniloxi C₂-C₁₂ opcionalmente sustituido, ariloxi C₆-C₁₈ opcionalmente sustituido, heteroariloxi C₁-C₁₈ opcionalmente sustituido, alquilamino C₁-C₁₂ opcionalmente sustituido, SR⁵, SO₃H, SO₂NR⁵R⁵, SO₂R⁵, SONR⁵R⁵, SOR⁵, COR⁵, COOH, COOR⁵, CONR⁵R⁵, NR⁵COR⁵, NR⁵COOR⁵, NR⁵SO₂R⁵, NR⁵CONR⁵R⁵, NR⁵R⁵, y acilo, o dos R⁴ en el mismo átomo de carbono cuando se toman juntos forman un sustituyente =O o un grupo de fórmula =NOH, o dos R⁴ en átomos de carbono adyacentes cuando tomados en conjunto forman un doble enlace;

[00016] cada R⁵ es independientemente seleccionado del grupo consistente de H, alquilo C₁-C₁₂ opcionalmente sustituido, heteroalquilo C₂-C₁₀ opcionalmente sustituido, haloalquilo C₁-C₁₂ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃-C₁₂ opcionalmente sustituido, arilo C₆-C₁₈ opcionalmente sustituido, y heteroarilo C₁-C₁₈ opcionalmente sustituido;

[00017] a es un entero seleccionado del grupo consistente de 0, 1, 2, 3, y 4;

[00018] X es un enlace o un grupo de unión;

[00019] V^2 , V^3 y V^4 son cada uno independientemente seleccionado del grupo consistente de N y CR^6 ;

[00020] cada R^6 es independientemente seleccionado del grupo consistente de H, halógeno, OH, NO_2 , CN, SH, NH_2 , CF_3 , OCF_3 , alquilo C_1-C_{12} opcionalmente sustituido, haloalquilo C_1-C_{12} opcionalmente sustituido, alqueno C_2-C_{12} opcionalmente sustituido, alquino C_2-C_{12} opcionalmente sustituido, heteroalquilo C_2-C_{12} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, cicloalqueno C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo C_2-C_{12} opcionalmente sustituido, heterocicloalqueno C_2-C_{12} opcionalmente sustituido, arilo C_6-C_{18} opcionalmente sustituido, heteroarilo C_1-C_{18} opcionalmente sustituido, alquilo C_1-C_{12} opcionalmente sustituido, alqueno C_2-C_{12} opcionalmente sustituido, alquino C_2-C_{12} opcionalmente sustituido, heteroalquilo C_2-C_{10} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, cicloalqueno C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo C_2-C_{12} opcionalmente sustituido, heterocicloalqueno C_2-C_{12} opcionalmente sustituido, arilo C_6-C_{18} opcionalmente sustituido, heteroarilo C_1-C_{18} opcionalmente sustituido, alquilamino C_1-C_{12} opcionalmente sustituido, SR^5 , SO_3H , $SO_2NR^5R^5$, SO_2R^5 , $SONR^5R^5$, SOR^5 , COR^5 , $COOH$, $COOR^5$, $CONR^5R^5$, NR^5COR^5 , NR^5COOR^5 , $NR^5SO_2R^5$, $NR^5CONR^5R^5$, NR^5R^5 , y acilo;

[00021] V^1 y V^5 son seleccionados del grupo consistente de N, CR^7 y CR^8 de tal forma que uno de V^1 y V^5 es CR^8 y el otro es N o CR^7 ;

[00022] R^7 es independientemente seleccionado del grupo consistente de H, halógeno, OH, NO_2 , CN, SH, NH_2 , CF_3 , OCF_3 , alquilo C_1-C_{12} opcionalmente sustituido, haloalquilo C_1-C_{12} opcionalmente sustituido, alqueno C_2-C_{12} opcionalmente sustituido, alquino C_2-C_{12} opcionalmente sustituido, heteroalquilo C_2-C_{12} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, cicloalqueno C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo C_2-C_{12} opcionalmente sustituido, heterocicloalqueno C_2-C_{12} opcionalmente sustituido, arilo C_6-C_{18} opcionalmente sustituido, heteroarilo C_1-C_{18} opcionalmente sustituido, alquilo C_1-C_{12} opcionalmente sustituido, alqueno C_2-C_{12} opcionalmente sustituido, alquino C_2-C_{12} opcionalmente sustituido, heteroalquilo C_2-C_{10} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, cicloalqueno C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo C_2-C_{12} opcionalmente sustituido, heterocicloalqueno C_2-C_{12} opcionalmente sustituido, arilo C_6-C_{18} opcionalmente sustituido, heteroarilo C_1-C_{18} opcionalmente sustituido, alquilamino C_1-C_{12} opcionalmente sustituido, SR^5 , SO_3H , $SO_2NR^5R^5$, SO_2R^5 , $SONR^5R^5$, SOR^5 , COR^5 , $COOH$, $COOR^5$, $CONR^5R^5$, NR^5COR^5 , NR^5COOR^5 , $NR^5SO_2R^5$, $NR^5CONR^5R^5$, NR^5R^5 , y acilo, o R^7 cuando tomados juntos con el átomo de carbono al cual está unido forma un residuo cíclico con un sustituyente en X;

[00023] R^8 es un enlace a X,

[00024] Y es un enlace o un grupo de unión;

[00025] W es seleccionado del grupo consistente de N y CR^9 ;

[00026] R^9 es seleccionado de H y alquilo C_1-C_6 ;

[00027] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[00028] En un aspecto adicional la invención se relaciona con una composición farmacéutica conteniendo un compuesto de la invención y un diluyente, excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

[00029] En todavía un aspecto aún más la invención se relaciona con un método de prevención o tratamiento de una condición en un mamífero comprendiendo la administración de una cantidad efectiva de un compuesto de la invención. En una modalidad la condición es una condición que puede ser prevenida o tratada por la activación de RXR.

[00030] En todavía un aspecto aún más la invención se relaciona con el uso de un compuesto de la invención en la preparación de un medicamento por el tratamiento de una condición en un mamífero. En una modalidad la condición es una condición que puede ser prevenida o tratada por la activación de RXR.

[00031] En aún otro aspecto adicional la invención se relaciona con el uso de un compuesto de la invención para el tratamiento de una condición en un mamífero. En una modalidad la condición es una condición que puede ser prevenida o tratada por medio de la activación de RXR.

[00032] Ejemplos de condiciones que pueden ser tratadas incluyen cánceres, trastornos dermatológicos, trastornos del sistema respiratorio y pulmonar, trastornos metabólicos, enfermedades inflamatorias, enfermedades renales, enfermedades autoinmune y enfermedades neurodegenerativas.

[00033] Ejemplos de cánceres incluyen cáncer de mama, cáncer pancreático, linfoma de células T cutáneo (linfoma de células T cutáneo recurrente o refractario), cáncer de pulmón, cáncer hepático (carcinoma hepatocelular), sarcoma de Kaposi (sarcoma de Kaposi relacionado con SIDA), linfoma de células T cutáneo, leucemia promielocítica, cáncer de piel (carcinoma de células basales), Cáncer de pulmón de células no pequeñas, Cáncer renal (cáncer de células renales avanzado), Gastrointestinal (estómago) cáncer (cáncer del tracto aerodigestivo avanzado), Mesotelioma, y Cáncer de pulmón de células no pequeñas.

[00034] Ejemplos de trastornos dermatológicos incluyen Dermatitis (Eczema de la mano crónico severo en adultos), Psoriasis (psoriasis en placa severa), Psoriasis (psoriasis moderada a severa) y alopecia.

[00035] Ejemplos de trastornos del sistema respiratorio y pulmonar incluyendo metaplasia bronquial y fibrosis pulmonar (Fibrosis).

[00036] Ejemplos de enfermedades metabólicas incluyen Pre diabetes, diabetes tipo 2, Obesidad, Hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, Hipertensión, Dislipidemia, hiperinsulinemia, enfermedades hepáticas, NASH, y Aterosclerosis.

[00037] Ejemplos de trastornos inflamatorios incluyen estrés oxidativo, Fibrosis renal, enfermedades hepáticas tales como esteatosis, esteatohepatitis (alcohólica y no alcohólica), fibrosis Hepática y cirrosis, enfermedades autoinmunes y encefalomiелitis autoinmune experimental.

[00038] Un ejemplo de un trastorno neurodegenerativo es la enfermedad de Alzheimer.

[00039] Ejemplos de otras condiciones que pueden ser tratadas incluyen obesidad y enfermedad cardiovascular.

[00040] Los compuestos de la invención también pueden ser usados para proporcionar un número de efectos beneficiosos a un mamífero. Ejemplos de efectos beneficiosos que pueden ser proporcionados incluyen aumento de la resistencia muscular, mejora de la función cardíaca, y logro de un efecto mimético del ejercicio.

[00041] Consecuentemente en otro aspecto de la invención proporciona un método para aumentar la resistencia muscular en un mamífero, el método comprendiendo administrar una cantidad efectiva del compuesto de la invención.

[00042] Consecuentemente en otro aspecto de la invención se proporciona un método de mejorar la función cardíaca en un mamífero, el método comprendiendo administrar una cantidad efectiva de un compuesto de la invención. Ejemplos de función cardíaca que puede ser mejorada incluyen trabajo sistólico, volumen sistólico, fracción de eyección y relleno ventricular.

[00043] De esta manera en otro aspecto de la invención se proporciona un método para lograr un efecto mimético del ejercicio en un mamífero, el método comprendiendo administrar una cantidad efectiva de un compuesto de la invención.

[00044] Estas y otras enseñanzas de la invención son establecidas aquí.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

[00045] **La Figura 1A** muestra la retención de colesterol en células neuronales tratadas con el compuesto 40.

[00046] **La Figura 1B** muestra niveles de estrés oxidativo reducido (ROS) en células neuronales tratadas con el compuesto 40.

[00047] **La Figura 1C** muestra la actividad de caspasas en las células neuronales tratadas con el compuesto 40.

[00048] **La Figura 1D** muestra la expresión de ABCA1 en células neuronales tratadas con el compuesto 40.

[00049] **La Figura 1E** muestra la expresión de ABCG1 en células neuronales tratadas con el compuesto 40.

[00050] **La Figura 2A** muestra niveles de estrés oxidativo (ROS) reducidos en astrocitos tratados con el compuesto 40.

[00051] **La Figura 2B** muestra niveles de IL6 es astrocitos tratados con el compuesto 40.

[00052] **La Figura 2C** muestra la expresión de IL6 en astrocitos tratados con el compuesto 40.

[00053] **La Figura 2D** muestra la expresión de IL1B en astrocitos tratados con el compuesto 40.

[00054] **La Figura 2E** muestra la expresión de COX2 es astrocitos tratados con el compuesto 40

[00055] **La Figura 2F** muestra la expresión de MCP1 es astrocitos tratados con el compuesto 40.

[00056] **La Figura 3A** muestra el crecimiento de la línea celular MiA PaCa2 en células tratadas con el compuesto 40.

[00057] **La Figura 3B** muestra los resultados de un ensayo de proliferación celular (incorporación BrdU) del crecimiento de una línea celular MiA PaCa2 tratada con el compuesto 40.

[00058] **La Figura 4A** muestra niveles de estrés oxidativo (ROS) reducidos en MiA PaCa2 tratadas con el compuesto 40.

[00059] **La Figura 4B** muestra los niveles de caspasa en MiA PaCa2 tratadas con el compuesto 40.

[00060] **La Figura 4C** muestra un ELISA de muerte celular en MiA PaCa2 tratadas con el compuesto 40.

[00061] **La Figura 5A** muestra el impacto del compuesto 40 en la proliferación celular de células MCF7.

[00062] **La Figura 5B** muestra el impacto del compuesto 40 en la proliferación celular de células MCF7 (incorporación BrdU).

[00063] **La Figura 5C** muestra niveles de estrés oxidativo (ROS) reducidos en células MCF7 tratadas con el compuesto 40.

[00064] **La Figura 5D** muestra un ELISA de muerte celular en células MCF7 tratadas con el compuesto 40.

[00065] **La Figura 6** muestra diferenciación de células HL60 PML tratadas con el compuesto 40.

[00066] **La Figura 7A** muestra el efecto del compuesto 40 sobre la glucosa en ratas DIO.

[00067] **La Figura 7B** muestra el efecto del compuesto 40 sobre los niveles de insulina en ratas DIO.

[00068] **La Figura 8** muestra el efecto del compuesto 40 sobre HOMA IR en ratas DIO.

[00069] **La Figura 9** muestra el efecto del compuesto 40 sobre TG en ayuno en ratas DIO.

[00070] **La Figura 10A** muestra el efecto del compuesto 40 sobre el colesterol total en ratas DIO.

[00071] **La Figura 10B** muestra el efecto del compuesto 40 sobre el colesterol no HDL en ratas DIO.

[00072] **La Figura 11A** muestra el efecto del compuesto 40 sobre FFA en ratas DIO.

[00073] **La Figura 11B** muestra el efecto del compuesto 40 sobre los niveles de glicerol en ratas DIO.

[00074] **La Figura 12A** muestra el efecto del compuesto 40 sobre el peso corporal en ratas DIO.

[00075] **La Figura 12B** muestra el efecto del compuesto 40 sobre el peso adiposo absoluto en ratas DIO.

[00076] **La Figura 13A** muestra el efecto del compuesto 40 sobre la termogénesis en ratas DIO.

[00077] **La Figura 13B** muestra el efecto del compuesto 40 sobre el tamaño de adipocitos mesentícos en ratas DIO.

[00078] **La Figura 13C** muestra el efecto del compuesto 40 sobre la expresión genética en WAT.

[00079] **La Figura 14A** muestra el efecto del compuesto 40 sobre la actividad de resistencia muscular (distancia) en ratas DIO.

[00080] **La Figura 14B** muestra el efecto del compuesto 40 sobre la actividad de resistencia muscular (tiempo de corrida total) en ratas DIO.

[00081] **La Figura 15** muestra el efecto del compuesto 40 sobre ratas ob/ob.

[00082] **La Figura 16A** muestra el efecto del compuesto 40 sobre el colesterol total en ratas ob/ob.

[00083] **La Figura 16B** muestra el efecto del compuesto 40 sobre colesterol LDL en ratas ob/ob.

[00084] **La Figura 17** muestra el efecto del compuesto 40 sobre ratas db/db.

[00085] **La Figura 18** muestra el efecto del compuesto 40 sobre el perfil de glucosa en ratas db/db alimentadas.

[00086] **La Figura 19** muestra el efecto del compuesto 40 sobre niveles de HbA1c en ratas db/db.

[00087] **La Figura 20A** muestra el efecto del compuesto 40 sobre niveles de glucosa en ratas ZDF alimentadas.

[00088] **La Figura 20B** muestra el efecto del compuesto 40 sobre los niveles de glucosa en ratas ZDF en ayuno.

[00089] **La Figura 21A** muestra el efecto del compuesto 40 sobre los niveles de glucosa en ratas ZDF.

[00090] **La Figura 21B** muestra el efecto del compuesto 40 sobre los niveles de insulina en ratas ZDF.

[00091] **la Figura 22** muestra el efecto del compuesto 40 sobre los niveles de HbA1c en ratas ZDF.

[00092] **La Figura 23** muestra el efecto del compuesto 40 sobre niveles de TG en ayuno en ratas ZDF.

[00093] **La Figura 24** muestra el efecto del compuesto 40 sobre los niveles de CRP en ratas ZDF.

[00094] **Las Figuras 25A-D** muestra el efecto del compuesto 40 sobre la función cardiaca en ratas ZDF.

[00095] **Las Figuras 26A-D** muestra el efecto del compuesto 40 sobre los niveles de biomarcadores para el riesgo cardiovascular en ratas ZDF.

[00096] **La Figura 27** muestra el efecto del compuesto 40 sobre la velocidad de la conducción nerviosa en ratas ZDF.

[00097] **La Figura 28A** muestra el efecto del compuesto 40 sobre los niveles de BUN en ratas ZDF.

[00098] **La Figura 28B** muestra el efecto del compuesto 40 sobre los niveles de creatinina sérica en ratas ZDF.

[00099] **La Figura 29A** muestra el efecto del compuesto 40 sobre la glucosa en ayuno en ratas Wistar.

[000100] **La Figura 29B** muestra el efecto del compuesto 40 sobre la glucosa en ratas Wistar.

[000101] **La Figura 30A** muestra el efecto del compuesto 40 sobre el peso corporal semanalmente en ratas Wistar.

[000102] **La Figura 30b** muestra el efecto del compuesto 40 sobre los TG en ayunos en ratas Wistar.

[000103] **La Figura 31** muestra el efecto del compuesto 40 sobre el peso cardiaco absoluto en ratas Wistar.

[000104] **La Figura 32A** muestra el efecto del compuesto 40 sobre el grosor de las pared del ventrículo izquierdo en ratas Wistar.

[000105] **La Figura 32B** muestra el efecto del compuesto 40 sobre el grosor del septum intraventricular en ratas Wistar.

[000106] **La Figura 33A** muestra el efecto del compuesto 40 sobre el volumen sistólico cardiaco en ratas Wistar.

[000107] **La Figura 33B** muestra el efecto del compuesto 40 sobre el trabajo sistólico cardiaco en ratas Wistar.

[000108] **Las Figuras 34A-C** muestra el efecto del compuesto 40 sobre varios factores cardiacos en ratas Wistar.

[000109] **Figuras 35A-B** muestra el efecto del compuesto 40 sobre varios factores cardiacos en ratas Wistar.

[000110] **La Figura 36** muestra el efecto del compuesto 40 sobre el volumen diastólico del ventrículo izquierdo en ratas Wistar.

[000111] **La Figuras 37A-D** muestra el efecto del compuesto 40 sobre varios niveles de TG en hámsteres.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

[000112] En esta memoria descriptiva un número de términos son usados que son bien conocidos para un experto en el arte. Sin embargo, para los propósitos de claridad un número de términos serán definidos.

[000113] Como se usa aquí, el término "no sustituido" significa que no hay un sustituyente o que los únicos sustituyentes son hidrógeno.

[000114] El término "opcionalmente sustituido" como se usa a través de la memoria descriptiva representa a un grupo que puede o no puede estar adicionalmente sustituido o fusionado (de modo de formar un sistema policíclico condensado), con uno o más grupos sustituyentes distintos de hidrógeno. En ciertas modalidades los grupos sustituyentes son uno o más grupos independientemente seleccionados del grupo consistente de halógeno, =O, =S, -CN, -NO₂, -CF₃, -OCF₃, alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, haloalquenilo, haloalquinilo, heteroalquilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquenilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, heteroarilalquilo, arilalquilo, cicloalquilalquenilo, heterocicloalquilalquenilo, arilalquenilo, heteroarilalquenilo, cicloalquilheteroalquilo, heterocicloalquilheteroalquilo, arilheteroalquilo, heteroarilheteroalquilo, hidroxil, hidroxialquilo, alquiloxi, alquiloxialquilo, alquiloxicicloalquilo, alquiloxiheterocicloalquilo, alquiloxiarilo, alquiloxiheteroarilo, alquiloxicarbonilo, alquilaminocarbonilo, alqueniloxi, alquiniloxi, cicloalquiloxi, cicloalqueniloxi,

arilalquilo, amino, alquilamino, acilamino, aminoalquilo, arilamino, sulfonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, aminosulfonilo, aminoalquilo, -COOH, -SH, y acilo.

[000117] Ejemplos de sustituyentes opcionales particularmente adecuados incluyen F , Cl , Br , I , CH_3 , CH_2CH_3 , OH , OCH_3 , CF_3 , OCF_3 , NO_2 , NH_2 , y CN .

[000118] En las definiciones de un número de sustituyentes a continuación se establece que "el grupo puede ser un grupo terminal o un grupo puente". Esto pretende significar que el uso del término pretende comprender la situación donde el grupo es una unión entre dos porciones distintas de la molécula así como donde es un residuo terminal. Usando el término alquilo como un ejemplo, algunas publicaciones usan el término "alquilenos" para un grupo puente y de esta forma en estas otras publicaciones hay una distinción entre los términos "alquilo" (grupo terminal) y "alquilenos" (grupo de puente). En la presente solicitud no se realiza tal distinción y la mayoría de los grupos puede ser ya sea un grupo puente o un grupo terminal.

[000119] "Acilo" representa un grupo $R-C(=O)-$ en el cual el grupo R puede ser un grupo alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo como se definió aquí. Los ejemplos de acilo incluyen acetilo y benzoilo. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo de puente. Si el grupo es un grupo terminal está unido al resto de la molécula a través del carbono carbonilo.

[000120] "Aciloamino" representa un grupo $R-C(=O)-NH-$ en el cual el grupo R puede ser un grupo alquilo, cicloalquilo,

heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo como se definió aquí. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo de puente. Si el grupo es un grupo terminal está enlazado al resto de la molécula a través del átomo de nitrógeno.

[000121] "Alquenilo" como un grupo o parte de un grupo representa un grupo hidrocarburo alifático conteniendo al menos un doble enlace carbono-carbono y el cual puede ser lineal o ramificado preferentemente teniendo 2-12 átomos de carbono, más preferentemente 2-10 átomos de carbono, más preferentemente 2-6 átomos de carbono, en la cadena normal. El grupo puede continuar una pluralidad de dobles enlaces en la cadena normal y la orientación alrededor de cada uno es independientemente E o Z. El grupo alquenilo es preferentemente un grupo 1-alquenilo. De manera ejemplar, los grupos alquenilos incluyen, pero no se limitan a, etenilo, propenilo, butenilo, pentenilo, hexenilo, heptenilo, octenilo y nonenilo. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo de puente.

[000122] "Alqueniloxi" se refiere a un grupo alquenil-O- en el cual el alquenilo es como se definió anteriormente. Los grupos preferidos alqueniloxi son grupos alqueniloxi C₁-C₆. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo de puente. Si el grupo es un grupo terminal este está enlazado al resto de la molécula a través del átomo de oxígeno.

[000123] "Alquilo" como un grupo o parte de un grupo se refiere a un grupo hidrocarburo alifático lineal o ramificado, preferentemente un alquilo C₁-C₁₂, más preferentemente un alquilo C₁-C₁₀, aún más preferentemente C₁-C₆ a menos que se especifique

lo contrario. Ejemplos de sustituyentes alquilo C_1 - C_6 lineales y ramificados incluyen metilo, etilo, n-propilo, 2-propilo, n-butilo, sec-butilo, t-butilo, hexilo, y similares. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo de puente.

[000124] "Alquilamino" incluye tanto mono-alquilamino y dialquilamino, a menos que se especifique. "Mono-alquilamino" representa un grupo Alquil-NH-, en el cual el alquilo es como se definió aquí. "Dialquilamino" representa un grupo (alquil)₂N-, en el cual cada alquilo puede ser igual o diferente y cada uno es como se definió aquí para alquilo. El grupo alquilo es preferentemente un grupo alquilo C_1 - C_6 . El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo de puente. Si el grupo es un grupo terminal está enlazado al resto de la molécula a través del átomo de nitrógeno.

[000125] "Alquilaminocarbonilo" se refiere a un grupo de fórmula (Alquil)_x(H)_yNC(=O)- en el cual el alquilo es como se definió aquí, x es 1 o 2, y la suma de X+Y =2. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo de puente. Si el grupo es un grupo terminal ésta se encuentra unido al resto de la molécula a través del carbono carbonilo.

[000126] "Alquiloxi" se refiere a un grupo alquil-O- en el cual el alquilo es como se definió aquí. Preferentemente el alquiloxi es un alquiloxi C_1 - C_6 . Ejemplos incluyen, pero no se limitan a metoxi y etoxi. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo de puente.

[000127] "Alquiloxialquil" se refiere a un grupo alquiloxi-alquil- en el cual los residuos alquiloxi y alquilo son como se

definió aquí. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo de puente. Si el grupo es un grupo terminal está unido al resto de la molécula a través del grupo alquilo.

[000128] "Alquiloxiaril" se refiere a un grupo alquiloxiaril- en el cual los residuos alquiloxi y arilo son como se definió previamente. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo de puente. Si el grupo es un grupo terminal está unido al resto de la molécula a través del grupo arilo.

[000129] "Alquiloxicarbonil" se refiere a un grupo alquil-O-C(=O)- en el cual el alquilo es como se definió aquí. El grupo alquilo es preferentemente un grupo alquilo C₁-C₆. Ejemplos incluyen, pero no se limitan a, metoxicarbonilo y etoxicarbonilo. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo de puente. Si el grupo es un grupo terminal está unido al resto de la molécula a través del carbono carbonilo.

[000130] "Alquiloxicicloalquilo" se refiere a un grupo alquiloxi-cicloalquil- en el cual los residuos alquiloxi y cicloalquilo son como se definió aquí. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo de puente. Si el grupo es un grupo terminal está unido al resto de la molécula a través del grupo cicloalquilo.

[000131] "Alquiloxiheteroarilo" se refiere a un grupo alquiloxi-heteroaril- en el cual los residuos alquiloxi y heteroarilo son como se definió aquí. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo de puente. Si el grupo es un grupo terminal está unido al resto de la molécula a través del grupo heteroarilo.

[000132] "Alquiloxiheterocicloalquilo" se refiere a un grupo alquiloxi-heterocicloalquil- en el cual los residuos alquiloxi y heterocicloalquilo son como se definieron aquí. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo de puente. Si el grupo es un grupo terminal está unido al resto de la molécula a través del grupo heterocicloalquilo.

[000133] "Alquilsulfinilo" representa un grupo alquil-S-(=O)-en el cual el alquilo es como se definió aquí. El grupo alquilo es preferentemente un grupo alquilo C₁-C₆. Grupos alquilsulfinilo ejemplares incluyen, pero no se limitan a, metilsulfinilo y etilsulfinilo. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo de puente. Si el grupo es un grupo terminal está unido al resto de la molécula a través del átomo de azufre.

[000134] "Alquilsulfonilo" se refiere a un grupo alquil-S(=O)₂- en el cual el alquilo es como se describió previamente. El grupo alquilo es preferentemente un grupo alquilo C₁-C₆. Ejemplos incluyen, pero no se limitan a metilsulfonilo y etilsulfonilo. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo de puente. Si el grupo es un grupo terminal está unido al resto de la molécula a través del átomo de azufre.

[000135] "Alquinilo" como un grupo o parte de un grupo representa un grupo un grupo hidrocarbóno alifático conteniendo un triple enlace carbono-carbono y que puede ser lineal o ramificado preferentemente teniendo desde 2-12 átomos de carbono, más preferentemente 2-10 átomos de carbono, más preferentemente 2-6 átomos de carbono en la cadena normal. Estructuras

ejemplares incluyen, pero no se limitan a, etinilo y propinilo. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo de puente.

[000136] "Alquiniloxi" se refiere a un grupo alquinil-O- en el cual alquinilo es como se definió aquí. Los grupos alquiniloxi preferidos son grupos alquiniloxi C₁-C₆. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo de puente. Si el grupo es un grupo terminal está unido al resto de la molécula a través del átomo de oxígeno.

[000137] "Aminoalquilo" representa un grupo NH₂-alquil- en el cual el grupo alquilo es como se definió aquí. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo de puente. Si el grupo es un grupo terminal está unido al resto de la molécula a través del grupo alquilo.

[000138] "Aminosulfonilo" representa un grupo NH₂-S(=O)₂-. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo de puente. Si el grupo es un grupo terminal está unido al resto de la molécula a través del átomo de azufre.

[000139] "Arilo" como un grupo o parte de un grupo representa (i) un carbociclo aromático opcionalmente sustituido monocíclico, o policíclico fusionado (estructura de anillo teniendo átomos de anillo que son todos carbono) preferentemente teniendo desde 5 a 12 átomos por anillo. Ejemplos de grupos arilo incluyen fenilo, naftilo, y similares; (ii) un residuo carbocíclico aromático bicíclico parcialmente saturado opcionalmente sustituido en el cual un grupo fenilo y un grupo cicloalquilo C₅₋₇ o un grupo cicloalquenilo C₅₋₇ están fusionados junto para formar una estructura cíclica, tal como el

tetrahidronaftilo, indenilo o indanilo. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo de puente. Típicamente un grupo arilo es un grupo arilo C₆-C₁₈.

[000140] "Arilalquenilo" representa un grupo aril-alquenil- en el cual el arilo y alquenilo son como se definió aquí. Los grupos ejemplares arilalquenilo incluyen fenilalilo. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo de puente. Si el grupo es un grupo terminal está unido al resto de la molécula a través del grupo alquenilo.

[000141] "Arilalquilo" representa un grupo aril-alquil- en el cual los residuos arilo y alquilo son como se definieron aquí. Los grupos arilalquilo preferidos contienen un residuo alquilo C₁₋₅. Grupos arilalquilo ejemplares incluyen bencilo, fenetilo, 1-naftalenmetilo y 2-naftalenmetilo. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo de puente. Si el grupo es un grupo terminal está unido al resto de la molécula a través del grupo alquilo.

[000142] "Arilalquiloxi" se refiere a un grupo aril-alquil-O- en el cual el alquilo y arilo son como se definió aquí. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo de puente. Si el grupo es un grupo terminal está unido al resto de la molécula a través del átomo de oxígeno.

[000143] "Arlamino" incluye tanto mono-arilamino y di-arilamino a menos que se especifique. Mono-arilamino representa un grupo de fórmula aril-NH-, en el cual el arilo es como se definió aquí. Di-arilamino representa un grupo de fórmula (aril)₂N- donde cada arilo puede ser igual o diferente y son cada uno como se definió aquí para el arilo. El grupo puede ser un

grupo terminal o un grupo de puente. Si el grupo es un grupo terminal está unido al resto de la molécula a través del átomo de nitrógeno.

[000144] "Ariheteroalquilo" representa un grupo arilheteroalquilo- en el cual los residuos arilo y heteroalquilo son como se definió previamente. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo de puente. Si el grupo es un grupo terminal está unido al resto de la molécula a través del grupo heteroalquilo.

[000145] "Ariloxi" se refiere a un grupo aril-O- en el cual el arilo es como se definió aquí. Preferentemente el ariloxi es un ariloxi C₆-C₁₈, más preferentemente un ariloxi C₆-C₁₀. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo de puente. Si el grupo es un grupo terminal está unido al resto de la molécula a través del átomo de oxígeno.

[000146] "Arilsulfonilo" representa un grupo aril-S(=O)₂- en el cual el grupo arilo es como se definió aquí. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo de puente. Si el grupo es un grupo terminal está unido al resto de la molécula a través del átomo de azufre.

[000147] Un "enlace" es una unión entre átomos en un compuesto o molécula. El enlace puede ser un enlace simple, un doble enlace, o un triple enlace.

[000148] "Cicloalquenilo" representa un sistema de anillos no aromático monocíclico o multicíclico conteniendo al menos un doble enlace carbono-carbono y preferentemente teniendo desde 5-

10 átomos de carbono por anillo. Anillos cicloalqueno monocíclicos incluyen ciclopentenilo, ciclohexenilo o cicloheptenilo. El grupo cicloalqueno puede ser sustituido por uno o más grupos sustituyentes. Un grupo cicloalqueno típicamente es un grupo alqueno C_3-C_{12} . El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo de puente.

[000149] "Cicloalquilo" se refiere a un carbociclo monocíclico o fusionado o espiro policíclico preferentemente conteniendo desde 3 a 9 carbonos por anillo, tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y similares, a menos que se especifique lo contrario. Incluye sistemas monocíclicos tal como ciclopropilo y ciclohexilo, sistemas bicíclicos tales como decalina, y sistemas policíclicos tal como adamantano. Un grupo cicloalquilo típicamente es un grupo alquilo C_3-C_{12} . El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo de puente.

[000150] "Cicloalquilalquilo" representa un grupo cicloalquil-alquil- en el cual los residuos cicloalquilo y alquilo son como se definió aquí. Grupos monocicloalquilalquilo ejemplares incluyen ciclopropilmetilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo y cicloheptilmetilo. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo de puente. Si el grupo es un grupo terminal está unido al resto de la molécula a través del grupo alquilo.

[000151] "Cicloalquilalqueno" representa un grupo cicloalquil-alqueno- en el cual los residuos cicloalquilo y alqueno son como se definió aquí. El grupo puede ser un grupo

terminal o un grupo de puente. Si el grupo es un grupo terminal está unido al resto de la molécula a través del grupo alquénilo.

[000152] "Cicloalquilheteroalquil" representa un grupo cicloalquil-heteroalquil- en el cual los residuos cicloalquilo y heteroalquilo son como se definió aquí. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo de puente. Si el grupo es un grupo terminal está unido al resto de la molécula a través del grupo heteroalquilo.

[000153] "Cicloalquiloxi" se refiere a un grupo cicloalquil-O- en el cual cicloalquilo es como se definió aquí. Preferentemente el cicloalquiloxi es un cicloalquiloxi C₁-C₆. Ejemplos incluyen, pero no se limitan a, ciclopropanoxi y ciclobutanoxi. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo de puente. Si el grupo es un grupo terminal está unido al resto de la molécula a través del átomo de oxígeno.

[000154] "Cicloalquéniloxi" se refiere a un grupo cicloalquénil-O- en el cual el cicloalquénilo es como se definió aquí. Preferentemente el cicloalquéniloxi es un cicloalquéniloxi C₁-C₆. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo de puente. Si el grupo es un grupo terminal está unido al resto de la molécula a través del átomo de oxígeno.

[000155] "Haloalquilo" se refiere a un grupo alquilo como se definió aquí en el cual uno o más de los átomos de hidrógeno han sido reemplazados con un átomo de halógeno seleccionado del grupo consistente de flúor, cloro, bromo y yodo. Un grupo haloalquilo típicamente tiene la fórmula C_nH_(2n+1-m)X_m donde cada X es independientemente seleccionado del grupo consistente de F,

Cl, Br y I. En grupos de este tipo n es típicamente desde 1 a 10, más preferentemente de 1 a 6, aún más preferentemente 1 a 3. m es típicamente 1 a 6, más preferentemente 1 a 3. Ejemplos de haloalquilo incluyen fluorometilo, difluorometilo y trifluorometilo.

[000156] "Haloalquenilo" se refiere a un grupo alquenilo como se definió aquí en el cual uno o más de los átomos de hidrógeno ha sido reemplazado con un átomo de halógeno independientemente seleccionado del grupo consistente de F, Cl, Br y I.

[000157] "Haloalquinilo" se refiere a un grupo alquinilo como se definió aquí en el cual uno o más de los átomos de hidrógeno ha sido reemplazado con un átomo de halógeno independientemente seleccionado del grupo consistente de F, Cl, Br y I.

[000158] "Halógeno" representa cloro, flúor, bromo o yodo.

[000159] "Heteroalquilo" se refiere a un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada preferentemente teniendo desde 2 a 12 carbonos, más preferentemente 2 a 6 carbonos en la cadena, en el cual uno o más de los átomos de carbono (y cualquier átomo de hidrógeno asociado) son cada uno independientemente reemplazados por un grupo heteroatómico seleccionado desde S, O, P y NR' donde R' es seleccionado del grupo consistente de H, alquilo C₁-C₁₂ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃-C₁₂ opcionalmente sustituido, arilo C₆-C₁₈ opcionalmente sustituido, y heteroarilo C₁-C₁₈ opcionalmente sustituido. Heteroalquilos ejemplares incluyen éteres de alquilo, alquilaminas secundarias y

terciarias, amidas, alquil sulfidas, y similares. Ejemplos de heteroalquilo también incluyen hidroxialquilo C₁-C₆, alquiloxi C₁-C₆alquilo C₁-C₆, aminoalquilo C₁-C₆, alquilaminoC₁-C₆alquilo C₁-C₆, y di(alquil C₁-C₆)aminoalquilo C₁-C₆. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo de puente.

[000160] "Heteroalquiloxi" se refiere a un grupo heteroalquil-O- en el cual heteroalquilo es como se definió aquí. Preferentemente el heteroalquiloxi es un heteroalquiloxi C₂-C₆. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo de puente.

[000161] "Heteroarilo" ya sea sólo o como parte de un grupo se refiere a grupos conteniendo un anillo aromático (preferentemente un anillo aromático de 5 o 6) teniendo uno o más heteroátomos como átomos del anillo en el anillo aromático con el resto de los átomos del anillo siendo átomos de carbono. Heteroátomos adecuados incluyen nitrógeno, oxígeno y azufre. El grupo puede ser un grupo heteroarilo monocíclico o bicíclico. Ejemplos de heteroarilo incluyen tiofeno, benzotiofeno, benzofurano, benzimidazol, benzoxazol, benzotiazol, benzisotiazol, nafto[2,3-b]tiofeno, furano, isoindolizina, xantoleno, fenoxatina, pirrol, imidazol, pirazol, piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, tetrazol, indol, isoindol, 1H-indazol, purina, quinolina, isoquinolina, ftalazina, naftiridina, quinoxalina, cinolina, carbazol, fenantridina, acridina, fenazina, tiazol, isotiazol, fenotiazina, oxazol, isooxazol, furazano, fenoxazina, 2-, 3- o 4- piridilo, 2-, 3-, 4-, 5-, u 8-quinolilo, 1-, 3-, 4-, o 5- isoquinolinilo, 1-, 2-, o 3-indolilo, y 2-, o 3-tienilo. Un grupo heteroarilo es típicamente

un grupo heteroarilo C_1-C_{18} . El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo de puente.

[000162] "Heteroarilalquilo" representa un grupo heteroaril-alquilo en el cual los residuos heteroarilo y alquilo como se definió aquí. Los grupos heteroarilalquilo preferidos contienen un residuo alquilo menor. Grupos heteroarilalquilo ejemplares incluyen piridilmetilo. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo de puente. Si el grupo es un grupo terminal está unido al resto de la molécula a través del grupo alquilo.

[000163] "Heteroarilalquenilo" representa un grupo heteroaril-alquenil- en el cual los residuos heteroarilo y alquenilo son como se definió aquí. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo de puente. Si el grupo es un grupo terminal está unido al resto de la molécula a través del grupo alquenilo.

[000164] "Heteroarilheteroalquilo" representa un grupo heteroaril-heteroalquil- en el cual los residuos heteroarilo y heteroalquilo son como se definió aquí. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo de puente. Si el grupo es un grupo terminal está unido al resto de la molécula a través del grupo heteroalquilo.

[000165] "Heteroariloxi" se refiere a un grupo heteroaril-O- en el que el heteroarilo es como se definió aquí. Preferentemente el heteroariloxi es un heteroariloxi C_1-C_{18} . El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo de puente. Si el grupo es un grupo terminal está unido al resto de la molécula a través del átomo de oxígeno.

[000166] "Heterocíclico" se refiere a un sistema de anillos saturado, parcialmente insaturado o completamente insaturado monocíclico, bicíclico o policíclico conteniendo al menos un heteroátomo seleccionado del grupo consistente de nitrógeno, azufre y oxígeno como un átomo del anillo. Ejemplos de residuos heterocíclicos incluyen heterocicloalquilo, heterocicloalquenilo y heteroarilo.

[000167] "Heterocicloalquenilo" se refiere a un grupo heterocicloalquilo como se definió aquí pero conteniendo al menos un doble enlace. Un grupo heterocicloalquenilo típicamente es un grupo heterocicloalquenilo C₂-C₁₂. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo de puente.

[000168] "Heterocicloalquilo" se refiere a un anillo saturado monocíclico, bicíclico o policíclico conteniendo al menos un heteroátomo seleccionado de nitrógeno, azufre, u oxígeno, preferentemente de 1 a 3 heteroátomos en al menos un anillo. Cada anillo es preferentemente de 3 a 10 miembros, más preferentemente 4 a 7 miembros. Ejemplos de sustituyentes heterocicloalquilo adecuados incluyen pirrolidilo, tetrahidrofurilo, tetrahidrotiofuranilo, piperidilo, piperazilo, tetrahidropiranilo, morfilino, 1,3-diazapano, 1,4-diazapano, 1,4-oxazepano, y 1,4-oxatiapano. Un grupo heterocicloalquilo es típicamente un grupo heterocicloalquil C₂-C₁₂. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo de puente.

[000169] "Heterocicloalquilalquilo" se refiere a un grupo heterocicloalquil-alquil- en el cual el residuo heterocicloalquilo y alquilo como se definió aquí. Grupos

heterocicloalquilalquilo ejemplares incluyen (2-tetrahidrofuril)metilo, (2-tetrahidrotiofuranil)metilo. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo de puente. Si el grupo es un grupo terminal está unido al resto de la molécula a través del grupo alquilo.

[000170] "Heterocicloalquilalquenilo" se refiere a un grupo heterocicloalquil-alquenil- en el cual los residuos heterocicloalquilo y alquenilo son como se definió aquí. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo de puente. Si el grupo es un grupo terminal está unido al resto de la molécula a través del grupo alquenilo.

[000171] "Heterocicloalquilheteroalquilo" representa un grupo heterocicloalquil-heteroalquilo- en el cual los residuos heterocicloalquilo y heteroalquilo son como se definió aquí. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo de puente. Si el grupo es un grupo terminal está unido al resto de la molécula a través del grupo heteroalquilo.

[000172] "Heterocicloalquiloxi" se refiere a un grupo heterocicloalquil-O- en el cual el heterocicloalquilo es como se definió aquí. Preferentemente el heterocicloalquiloxi es un heterocicloalquiloxi C₁-C₆. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo de puente. Si el grupo es un grupo terminal está unido al resto de la molécula a través del átomo de oxígeno.

[000173] "Heterocicloalqueniloxi" se refiere a un grupo heterocicloalquenil-O- en el cual el heterocicloalquenilo es como se definió aquí. Preferentemente el heterocicloalqueniloxi es un Heterocicloalqueniloxi C₁-C₆. El grupo puede ser un grupo

terminal o un grupo de puente. Si el grupo es un grupo terminal está unido al resto de la molécula a través del átomo de oxígeno.

[000174] "Hidroxialquilo" se refiere a un grupo alquilo como se definió aquí en el cual uno o más de los átomos han sido reemplazados con un grupo OH. Un grupo hidroxialquilo típicamente tiene la fórmula $C_nH_{(2n+1-x)}(OH)_x$. En grupos de este tipo n es típicamente de 1 a 10, más preferentemente de 1 a 6, aún más preferentemente 1 a 3. x es típicamente 1 a 6, más preferentemente 1 a 3.

[000175] "Sulfinilo" representa un grupo $R-S(=O)-$ en el cual el grupo R puede ser OH, alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo; grupo arilo o heteroarilo como se definió aquí. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo de puente. Si el grupo es un grupo terminal está unido al resto de la molécula a través del átomo de azufre.

[000176] "Sulfinilamino" representa un grupo $R-S(=O)-NH-$ en el cual el grupo R puede ser OH, alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo; grupo arilo o heteroarilo como se definió aquí. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo de puente. Si el grupo es un grupo terminal está unido al resto de la molécula a través del átomo de nitrógeno.

[000177] "Sulfonilo" representa un grupo $R-S(=O)_2-$ en el cual el grupo R puede ser OH, alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo; grupo arilo o heteroarilo como se definió aquí. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo de puente. Si el grupo es un grupo terminal está unido al resto de la molécula a través del átomo de azufre.

[000178] "Sulfonilamino" representa un grupo $R-S(=O)_2-NH-$. El grupo puede ser un grupo terminal o un grupo de puente. Si el grupo es un grupo terminal está unido al resto de la molécula a través del átomo de nitrógeno.

[000179] Se debe entender que incluido en la familia de compuestos de Fórmula (I) están las formas isoméricas incluyendo diastereoisómeros, enantiómeros, tautómeros, e isómeros geométricos en isómero configuracional "E" o "Z" o una mezcla de isómeros E y Z. También se debe entender que algunas formas isoméricas tal como diasterómeros, enantiómeros, e isómeros geométricos pueden ser separados por métodos físicos y/o químicos y por aquellos expertos en el arte. Para aquellos compuestos donde existe la posibilidad de isomerismo geométrico el solicitante ha seleccionado el isómero en el que se piensa debe estar aunque se apreciará que el otro isómero puede ser la asignación estructural correcta.

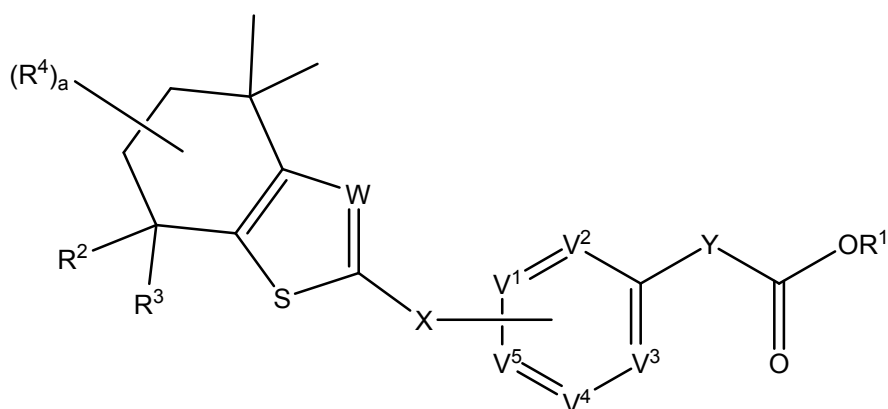
[000180] Algunos de los compuestos de las modalidades descritas pueden existir como estereoisómeros únicos, racematos, y/o mezclas de enantiómeros y/o diasterómeros. Todos esos estereoisómeros únicos, racematos y mezclas de los mismos, pretenden estar dentro del alcance de la materia descrita y reivindicada.

[000181] Adicionalmente, Fórmula (I) pretende cubrir, cuando sea aplicable, tanto las formas solvatadas como las no solvatadas de los compuestos. De esta forma, cada fórmula incluye el compuesto teniendo la estructura indicada, incluyendo las formas hidratadas así como la no hidratada.

[000182] El término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales que retienen la actividad biológica deseada de los compuestos previamente identificados, e incluyen sales de adición ácidas y sales de adición básicas farmacéuticamente aceptables. Las sales de adición ácidas farmacéuticamente adecuadas de los compuestos de Fórmula (I) pueden ser preparados a partir de un ácido inorgánica o de un ácido orgánico. Ejemplos de tales ácidos inorgánicos son ácidos clorhídrico, sulfúrico, y fosfórico. Los ácidos orgánicos apropiados pueden ser seleccionados de ácidos orgánicos de clases alifáticos, cicloalifáticos, aromáticos, heterocíclico carboxílico y sulfónico, ejemplos de los cuales son fórmico, acético, propanoico, succínico, glicólico, glucónico, láctico, málico, tartárico, cítrico, fumárico, maleico, alquil sulfónico, arilsulfónico. De una forma similar las bases de adición básicas pueden ser preparadas por medios bien conocidos en el arte usando bases orgánicas o inorgánicas. Ejemplos de bases orgánicas adecuadas incluyen aminas simples tales como metilamina, etilamina, trietilamina y similares. Ejemplos de bases inorgánicas incluyen NaOH, KOH, y similares. Información adicional sobre sales farmacéuticamente aceptables pueden ser encontradas en Remington's Pharmaceutical Sciences, 19^a edición, Mack Publishing Co., Easton, PA 1995. En el caso de agentes que son sólidos, aquellos expertos en el arte entenderán que el compuesto inventivo, agentes y sales pueden existir en diferentes formas cristalinas o polimórficas, todos los cuales pretenden estas dentro del alcance de la presente invención y fórmulas especificadas.

[000183] El término "cantidad terapéuticamente efectiva" o "cantidad efectiva" es una cantidad suficiente para efectuar los resultados clínicos beneficiosos o deseados. Una cantidad efectiva puede ser administrada en una o más administraciones. Una cantidad efectiva es típicamente suficiente para paliar, mejorar, estabilizar, revertir, enlentecer o retrasar la progresión del estado de la enfermedad.

[000184] Como se estableció previamente los compuestos de la invención tienen la fórmula (I):



Fórmula (I):

[000185] Como con cualquier grupo de compuestos estructuralmente relacionados el compuesto que posee una utilidad particular, ciertas modalidades de variables de los compuestos de la Fórmula (I), son particularmente útiles en su aplicación final.

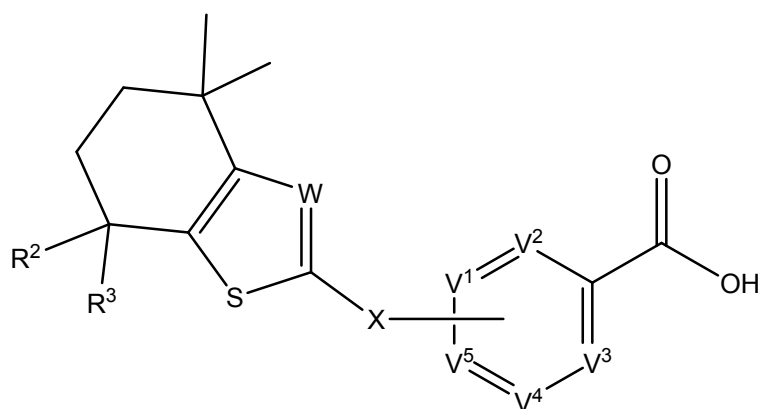
[000186] En algunas modalidades R^1 es H. En algunas modalidades R^1 es alquilo C_1 - C_6 . En algunas modalidades R^1 es un grupo protector de ácido carboxílico.

[000187] En algunas modalidades Y es un enlace. En algunas modalidades Y es un residuo de unión. El residuo de unión puede

ser adecuado para proporcionar una unión entre el anillo aromático y el residuo carboxilo. Ejemplos de residuos de unión adecuados incluye alquilo C₁-C₁₂ opcionalmente sustituido, alquenilo C₂-C₁₂ opcionalmente sustituido, alquinilo C₂-C₁₂ opcionalmente sustituido, haloalquilo C₁-C₁₂ opcionalmente sustituido, heteroalquilo C₂-C₁₂ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃-C₁₂ opcionalmente sustituido, cicloalquenilo C₃-C₁₂ opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo C₂-C₁₂ opcionalmente sustituido, y heterocicloalquenilo C₂-C₁₂ opcionalmente sustituido. Ejemplos específicos de grupos de unión incluyen trans-etenilo y el grupo ciclopropilo.

[000188] En los compuestos de la invención a es un entero seleccionado del grupo consistente de 0, 1, 2, 3, y 4. En algunas modalidades a es 0, En algunas modalidades a es 1. En algunas modalidades a es 2. En algunas modalidades a es 3. En algunas modalidades a es 4.

[000189] En algunas modalidades de los compuestos de la invención R¹ es H, Y es un enlace y a es 0. Esto proporciona un compuesto de fórmula (II):



Fórmula (II)

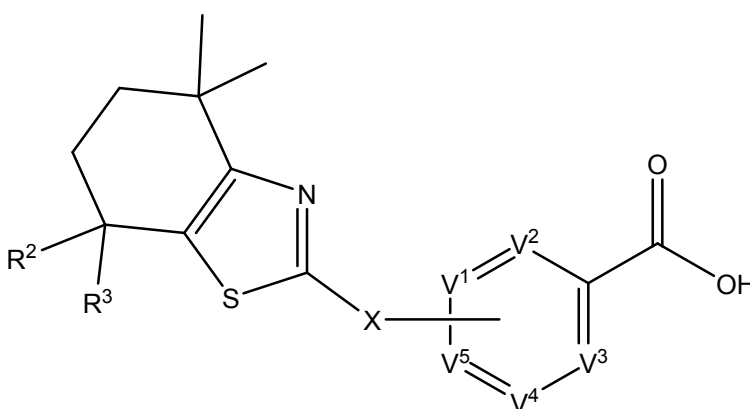
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

[000190] donde R^2 , R^3 , W, X, V^1 , V^2 , V^3 , V^4 y V^5 son como se describió previamente.

[000191] En los compuestos de la invención R^2 y R^3 son seleccionados del grupo consistente de H y alquilo C_1 - C_6 . Ejemplos de valores adecuados para R^2 y R^3 son H, metilo, etilo, isopropilo, propilo, 2-etil-propilo, 3,3-dimetil-propilo, butilo, isobutilo, 3,3-dimetil-butilo, 2-etil-butilo, pentilo, 2-metilo, pentilo, y hexilo. En algunas modalidades R^2 y R^3 son H. En algunas modalidades R^2 y R^3 son metilo.

[000192] En los compuestos de la invención W es seleccionado de N o CR^9 . En algunas modalidades W es N. en algunas modalidades W es CR^9 .

[000193] En algunas modalidades de los compuestos de la invención R^1 es H, Y es un enlace, a es 0 y W es N. Esto proporciona compuestos de fórmula (IIa):

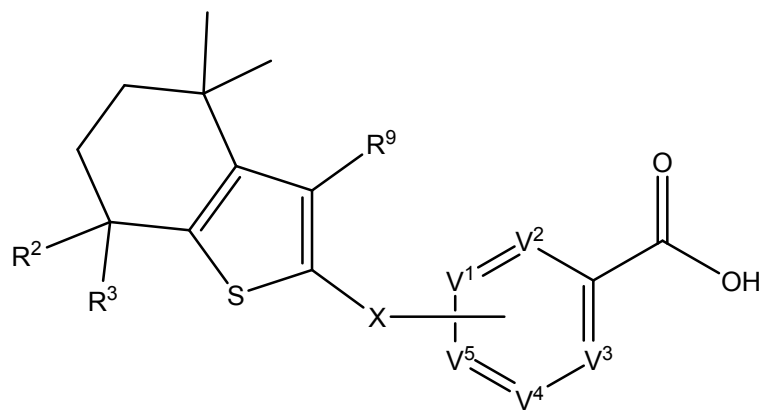


Fórmula (IIa)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

[000194] donde R^2 , R^3 , X , V^1 , V^2 , V^3 , V^4 y V^5 son como se describió previamente.

[000195] En algunas modalidades de los compuestos de la invención R^1 es H, Y es un enlace, a es 0 y W es CR^9 . Esto proporciona compuestos de (IIb):



Fórmula (IIb)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

[000196] donde R^2 , R^3 , R^9 , X , V^1 , V^2 , V^3 , V^4 y V^5 son como se describió previamente.

[000197] En los compuestos de la invención X es un enlace o un residuo de unión. En algunas modalidades X es un enlace. En algunas modalidades X es un residuo de unión. En algunas modalidades de los compuestos de la invención X es un residuo de unión seleccionado del grupo consistente de un enlace, -O-, -S-, -NR¹⁰-, NR¹⁰C(=O)-, -C(=R¹¹)- y -(CR¹²R¹³)_b;

[000198] donde R¹⁰ es seleccionado del grupo consistente de H, alquilo C₁-C₁₂ opcionalmente sustituido, alquenilo C₂-C₁₂ opcionalmente sustituido, alquinilo C₂-C₁₂ opcionalmente sustituido, haloalquilo C₁-C₁₂ opcionalmente sustituido,

heteroalquilo C_2-C_{12} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, cicloalquenilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo C_2-C_{12} opcionalmente sustituido, heterocicloalquenilo C_2-C_{12} opcionalmente sustituido, arilo C_6-C_{18} opcionalmente sustituido, heteroarilo C_1-C_{18} opcionalmente sustituido, cicloalquil- C_3-C_{12} -alquilo- C_1-C_{12} opcionalmente sustituido, heterocicloalquil- C_2-C_{12} -alquilo- C_1-C_{12} opcionalmente sustituido, aril- C_6-C_{18} -alquilo- C_1-C_{12} opcionalmente sustituido, heteroaril- C_1-C_{18} -alquilo- C_1-C_{12} opcionalmente sustituido, SO_3H , $SO_2NR^5R^5$, SO_2R^5 , $SONR^5R^5$, SOR^5 , COR^5 , $COOH$, $COOR^5$, $CONR^5R^5$ y acilo;

[000199] donde R^{11} es seleccionado del grupo consistente de O , NR^{14} , NOR^{14} y $CR^{14}R^{15}$, donde cada R^{14} y R^{15} es independientemente seleccionado del grupo consistente de H , alquilo C_1-C_{12} opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_{12} opcionalmente sustituido, alquinilo C_2-C_{12} opcionalmente sustituido, haloalquilo C_1-C_{12} opcionalmente sustituido, heteroalquilo C_2-C_{12} opcionalmente sustituido, cicloalquilo- C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, cicloalquenilo- C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo- C_2-C_{12} opcionalmente sustituido, heterocicloalquenilo- C_2-C_{12} opcionalmente sustituido, arilo C_6-C_{18} opcionalmente sustituido, heteroarilo- C_1-C_{18} opcionalmente sustituido, cicloalquil- C_3-C_{12} -alquilo- C_1-C_{12} opcionalmente sustituido, heterocicloalquil- C_2-C_{12} -alquilo- C_1-C_{12} opcionalmente sustituido, aril- C_6-C_{18} -alquilo- C_1-C_{12} opcionalmente sustituido, heteroaril- C_1-C_{18} -alquilo- C_1-C_{12} opcionalmente sustituido, y acilo;

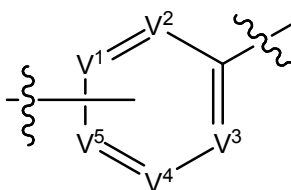
[000200] cada R^{12} y R^{13} es independientemente seleccionado del grupo consistente de H , alquilo C_1-C_{12} opcionalmente sustituido, alquenilo C_2-C_{12} opcionalmente sustituido, alquinilo

C₂-C₁₂ opcionalmente sustituido, haloalquilo C₁-C₁₂ opcionalmente sustituido, heteroalquilo C₂-C₁₂ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃-C₁₂ opcionalmente sustituido, cicloalqueno C₃-C₁₂ opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo C₂-C₁₂ opcionalmente sustituido, heterocicloalqueno C₂-C₁₂ opcionalmente sustituido, arilo-C₆-C₁₈ opcionalmente sustituido, heteroarilo-C₁-C₁₈ opcionalmente sustituido, cicloalquil-C₃-C₁₂-alquilo-C₁-C₁₂ opcionalmente sustituido, heterocicloalquil-C₂-C₁₂-alquilo-C₁-C₁₂ opcionalmente sustituido, aril-C₆-C₁₈-alquilo-C₁-C₁₂ opcionalmente sustituido, heteroaril-C₁-C₁₈-alquilo-C₁-C₁₂ opcionalmente sustituido, y acilo, o R¹² y R¹³ en el mismo átomo de carbono cuando tomados juntos forman un residuo cíclico o R¹² y R¹³ en átomos de carbono adyacentes cuando se toman juntos forman un doble enlace;

[000201] b es un entero seleccionado del grupo consistente de 0, 1, 2, 3 y 4;

[000202] En algunas modalidades X es un enlace. En algunas modalidades X es -O-. En algunas modalidades X es -S-. En algunas modalidades X es -NR¹⁰-. En algunas modalidades X es NR¹⁰C(=O)-. En algunas modalidades X es -C(=R¹¹)-. En algunas modalidades X es -(CR¹²R¹³)_b-.

[000203] Los compuestos de fórmula (I) contienen un residuo de fórmula (B).

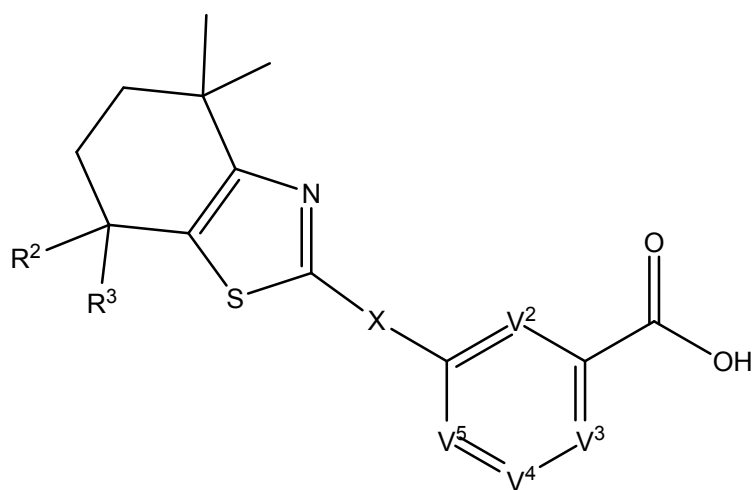


Fórmula (B)

[000204] En algunas modalidades V^2 es CR^6 . En algunas modalidades V^2 es N. En algunas modalidades V^3 es CR^6 . En algunas modalidades V^3 es N. En algunas modalidades V^4 es CR^6 . En algunas modalidades V^4 es N.

[000205] V^1 y V^5 son seleccionados del grupo consistente de N, CR^7 y CR^8 de modo que uno de V^1 y V^5 es CR^8 y el otro es N o CR^7 . Ese es el punto de unión del grupo X al anillo aromático ya sea en V^1 o V^5 . En algunas modalidades V^1 es CR^7 . En algunas modalidades V^1 es N. En algunas modalidades V^1 es CR^8 . En algunas modalidades V^5 es CR^7 . En algunas modalidades V^5 es CR^8 . En algunas modalidades V^5 es N.

[000206] En algunas modalidades de los compuestos de la invención R^1 es H, Y es un enlace, a es 0, W es N, y V^1 es CR^8 . Esto proporciona compuestos de fórmula (IIIa):

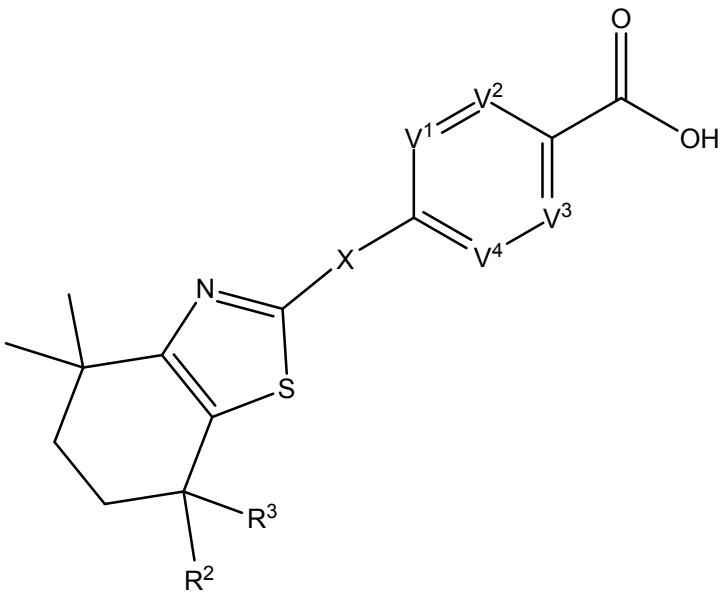


Fórmula (IIIa)

[000207] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

[000208] donde R^2 , R^3 , X , V^2 , V^3 , V^4 y V^5 son como se describió previamente.

[000209] En algunas modalidades de los compuestos de la invención R^1 es H, Y es un enlace, a es 0, W es N, y V^5 es CR^8 . Esto proporciona un compuesto de fórmula (IIIb):

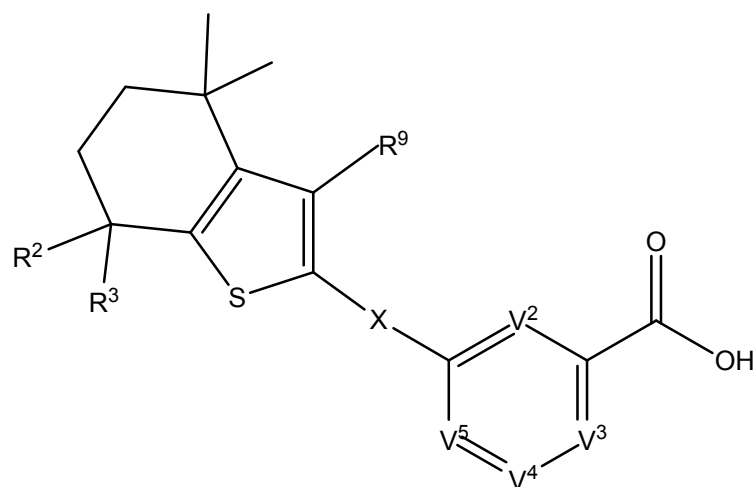


Fórmula (IIIb)

[000210] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

[000211] donde R^2 , R^3 , X , V^1 , V^2 , V^3 , V^4 y V^5 son como se describió previamente.

[000212] En algunas modalidades de los compuestos de la invención R^1 es H, Y es un enlace, a es 0, W es CR^9 , y V^1 es CR^8 . Esto proporciona un compuesto de fórmula (IIIc):

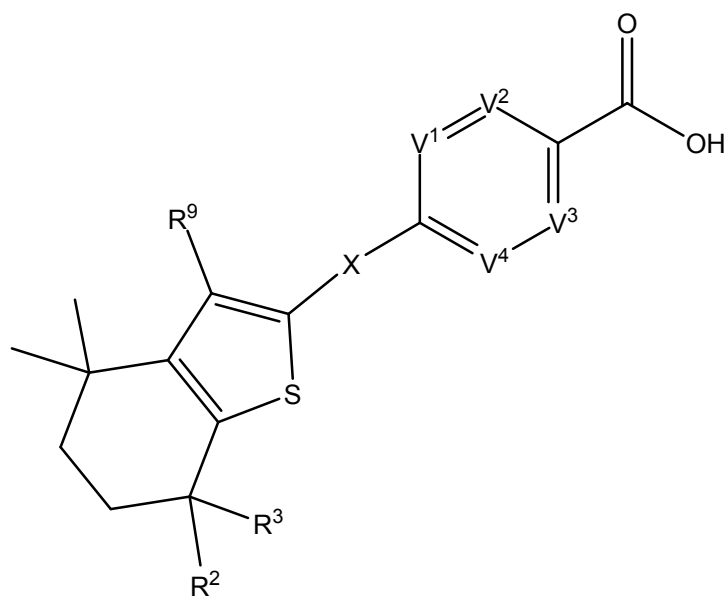


Fórmula (IIIc)

[000213] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

[000214] donde R^2 , R^3 , R^9 , X , V^2 , V^3 , V^4 y V^5 son como se describió previamente.

[000215] En algunas modalidades de los compuestos de la invención R^1 es H, Y es un enlace, a es 0, W es CR^9 , y V^5 es CR^8 . Esto proporciona compuestos de fórmula (IIIId):

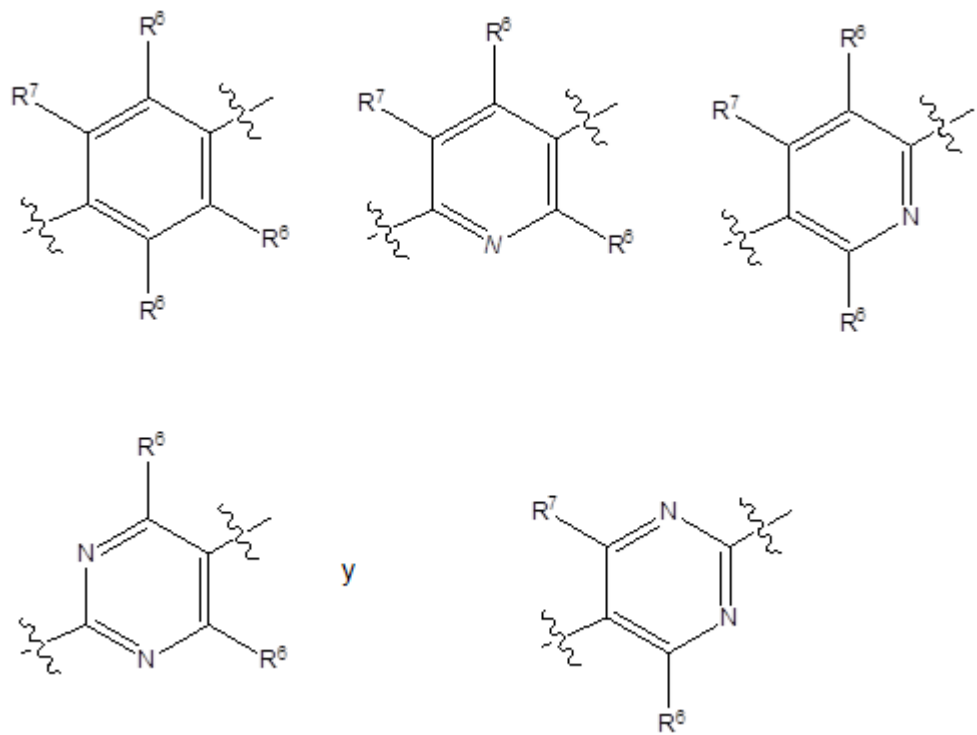


Fórmula (IIIId)

[000216] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

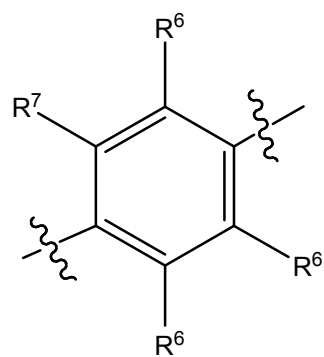
[000217] donde R^2 , R^3 , R^9 , X , V^1 , V^2 , V^3 , y V^4 son como se describió previamente.

[000218] Como un resultado de las combinaciones de V^1 , V^2 , V^3 , V^4 y V^5 en algunas modalidades de la invención el residuo de fórmula (B) es seleccionado del grupo consistente de:



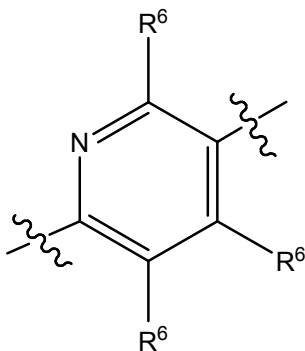
[000219] donde R^6 y R^7 es como se describió previamente.

[000220] En algunas modalidades de la invención el residuo de fórmula (B) es un grupo de fórmula



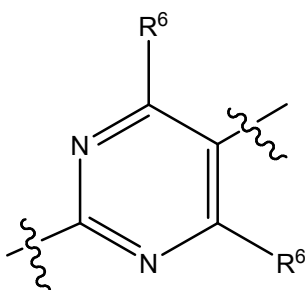
[000221] donde R^6 y R^7 son como se describió previamente.

[000222] En algunas modalidades de la invención el residuo de fórmula (B) es un grupo de fórmula



[000223] donde R⁶ es como se describió previamente.

[000224] En algunas modalidades de la invención el residuo de fórmula (B) es un grupo de fórmula



[000225] donde R⁶ es como se describió previamente.

[000226] En algunas modalidades de la invención conteniendo un residuo R⁴, cada R⁴ es independientemente seleccionado del grupo consistente de H, halógeno, OH, NO₂, CN, SH, NH₂, CF₃, OCF₃, alquilo C₁-C₁₂ y alquilo C₁-C₁₂, o dos R⁴ en el mismo carbono cuando tomados juntos forman un residuo =O. En algunas modalidades cada R⁴ es independientemente seleccionado del grupo consistente de H, OH, OCH₃, OCH₂CH₃, y NHBn. En una modalidad particularmente preferida cada R⁴ es H.

[000227] En algunas modalidades de la invención conteniendo un residuo R^5 , cada R^5 es independientemente seleccionado del grupo consistente de H, y alquilo C_1-C_{12} .

[000228] En algunas modalidades de la invención cada R^6 es independientemente seleccionado del grupo consistente de H, halógeno, OH, NO_2 , CN, SH, NH_2 , CF_3 , OCF_3 , alquilo C_1-C_{12} y alquiloxi C_1-C_{12} .

[000229] En algunas modalidades cada R^6 es independientemente seleccionado del grupo consistente de H, CH_3 , CH_2CH_3 , $CH_2CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_2$, $(CH_2)_3CH_3$, Cl, Br, F, I, OH, NO_2 , NH_2 , $NHSO_2CH_2CH_2CH_3$, CN, OCH_3 , $OCH_2CH_2CH_3$, OC_6H_5 , OCH_2CCH_3 , OCH_2 ciclopropil, CF_3 , y OCF_3 .

[000230] En algunas modalidades cada R^7 es independientemente seleccionado del grupo consistente de H, CH_3 , CH_2CH_3 , $CH_2CH_2CH_3$, $CH(CH_3)_2$, $(CH_2)_3CH_3$, Cl, Br, F, I, OH, NO_2 , NH_2 , CN, OCH_3 , $OCH_2CH_2CH_3$, CF_3 , y OCF_3 .

[000231] En algunas modalidades de los compuestos de la invención conteniendo un grupo R^9 , el grupo R^9 es seleccionado del grupo consistente de H, metilo, etilo, isopropilo, propilo, 3,3-dimetil-propilo, butilo, isobutilo, 3,3-dimetil-butilo, 2-etil-butilo, pentilo, y hexilo. En algunas modalidades R^9 es seleccionado del grupo consistente de H, metilo y etilo. En algunas modalidades R^9 es H. En algunas modalidades R^9 es metilo. En algunas modalidades R^9 es etilo.

[000232] En algunas modalidades de los compuestos de la invención conteniendo un grupo R^{10} , el grupo R^{10} es seleccionado

del grupo consistente de H, metilo, ciclopropilmetilo, etilo, isopropilo, propilo, ciclopropilo, 3,3-dimetil-propilo, butilo, isobutilo, ciclobutilo, 3,3-dimetil-butilo, 2-etil-butilo, pentilo, hexilo, fenilo y piridin-2-ilo. En algunas modalidades R^{10} es seleccionado del grupo consistente de H, metilo y etilo. En algunas modalidades R^{10} es H. En algunas modalidades R^{10} es metilo. En algunas modalidades R^{10} es etilo.

[000233] En algunas modalidades R^{11} es O. En algunas modalidades R^{11} es NR^{14} . En algunas modalidades R^{11} es NOR^{14} . En algunas modalidades R^{11} es $CR^{14}R^{15}$.

[000234] En algunas modalidades de los compuestos de la invención conteniendo un grupo R^{12} o grupo R^{13} , el grupo R^{12} o R^{13} es independientemente seleccionado del grupo consistente de H, metilo, ciclopropilmetilo, etilo, isopropilo, propilo, ciclopropilo, 3,3-dimetil-propil, butilo, isobutilo, 3,3-dimetil-butilo, 2-etil-butilo, pentilo, y hexilo.

[000235] En algunas modalidades de los compuestos de la invención conteniendo un grupo R^{14} o un grupo R^{15} , el grupo R^{14} o R^{15} es independientemente seleccionado de grupo consistente de H, metilo, ciclopropilmetilo, etilo, isopropilo, propilo, ciclopropilo, 3,3-dimetil-propilo, butilo, isobutilo, 3,3-dimetil-butilo, 2-etil-butilo, pentilo, y hexilo.

[000236] Muchas, si no todas las variables discutidas previamente, pueden estar opcionalmente sustituidas. Si la variable está opcionalmente sustituida entonces en algunas modalidades cada sustituyente opcional es independientemente seleccionado del grupo consistente de halógeno, =O, =S, -CN,

cuales están unidos forman un sistema de anillo heterocíclico con 3 a 12 átomos de anillo.

[000238] En algunas modalidades cada sustituyente opcional es independientemente seleccionado del grupo consistente de: F, Cl, Br, =O, =S, -CN, -NO₂, alquilo, alqueno, heteroalquilo, haloalquilo, alquino, arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo, hidroxil, hidroxialquilo, alcoxi, alquilamino, aminoalquilo, acilamino, fenoxil, alcoxialquilo, benciloxil, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, aminosulfonilo, -C(O)OR^a, COOH, SH, y acilo.

[000239] En algunas modalidades cada sustituyente opcional es independientemente seleccionado del grupo consistente de: F, Br, Cl, =O, =S, -CN metilo, trifluoro-metilo, etilo, 2,2,2-trifluoroetilo, isopropilo, propilo, 2-etil-propil, 3,3-dimetil-propil, butilo, isobutilo, 3,3-dimetil-butilo, 2-etil-butilo, pentilo, 2-metil-pentilo, pent-4-enilo, hexilo, heptilo, octilo, fenilo, NH₂, -NO₂, fenoxil, hidroxil, metoxil, trifluoro-metoxil, etoxil, y metilendioxi.

[000240] En algunas modalidades cada sustituyente opcional es independientemente seleccionado del grupo consistente de H, CH₃, CH₂CH₃, CH₂CH₂CH₃, CH(CH₃)₂, (CH₂)₃CH₃, Cl, Br, F, I, OH, NO₂, NH₂, CN, OCH₃, OCH₂CH₂CH₃, CF₃, y OCF₃.

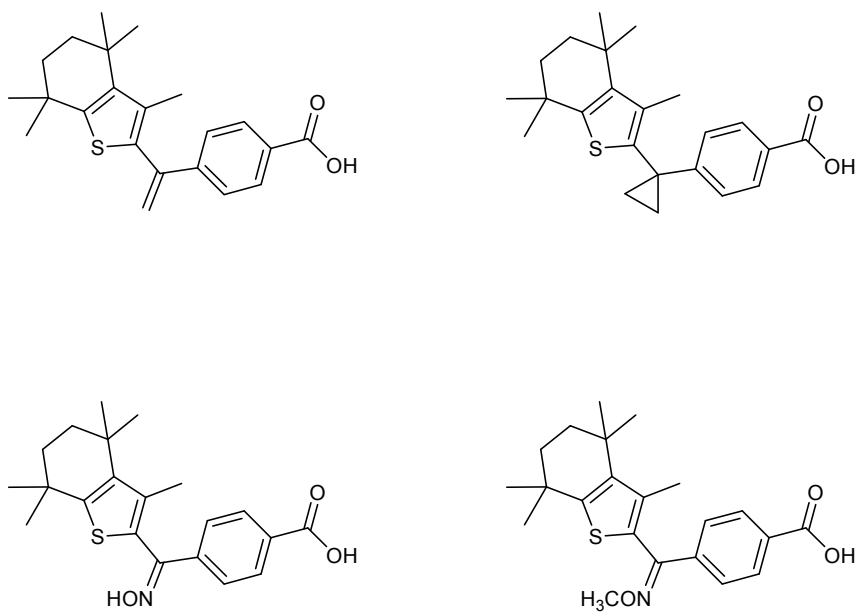
[000241] De forma alternativa, dos sustituyentes opcionales en el mismo residuo, cuando se toman en conjunto pueden estar unidos para formar un sustituyente cíclico fusionado unido al residuo que está opcionalmente sustituido. Consecuentemente el término opcionalmente sustituido incluye un anillo fusionado tal

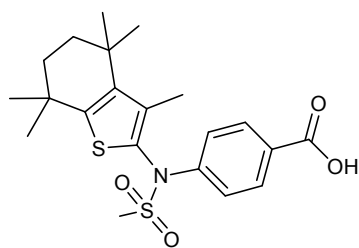
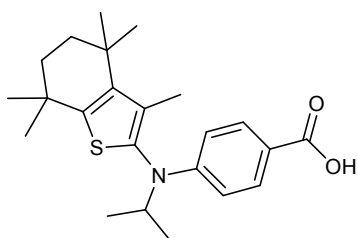
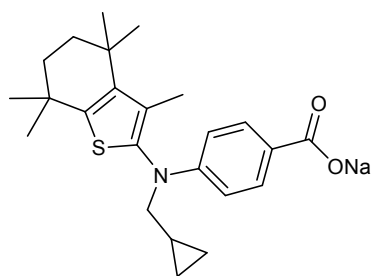
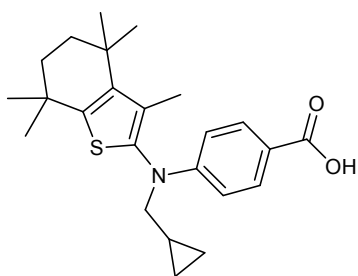
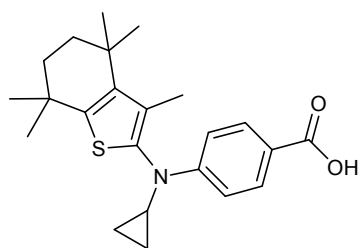
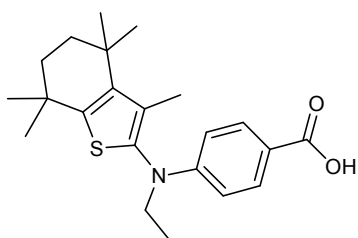
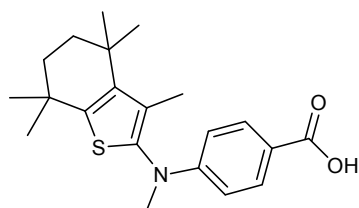
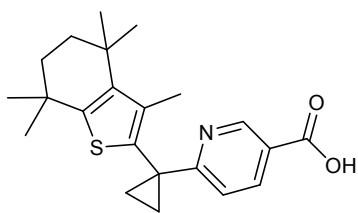
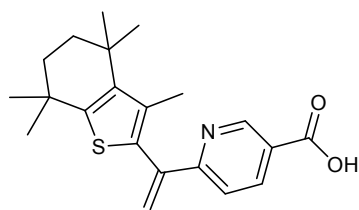
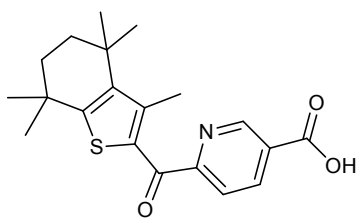
como un anillo cicloalquilo, un anillo heterocicloalquilo, un anillo arilo o un anillo heteroarilo.

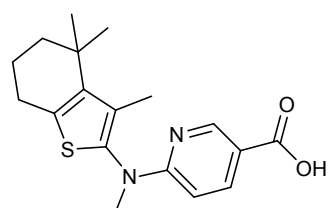
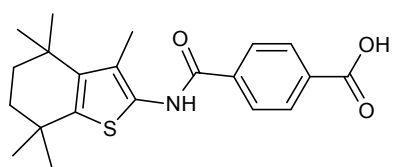
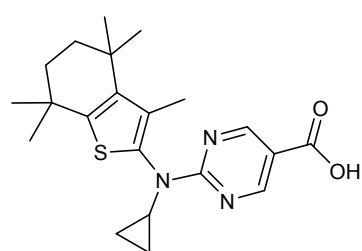
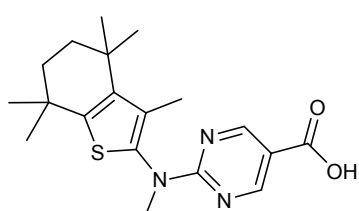
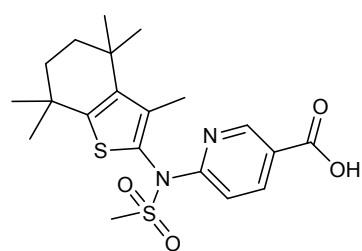
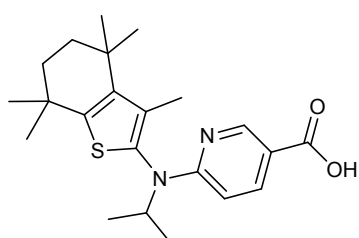
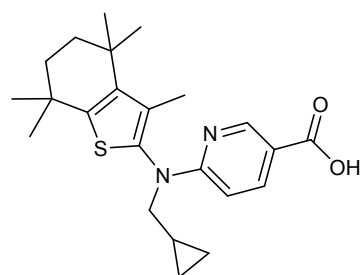
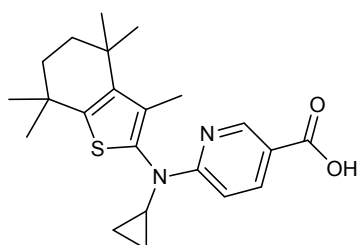
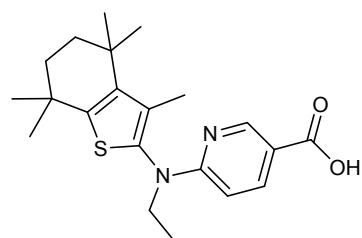
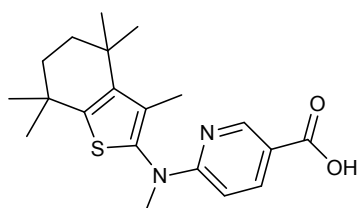
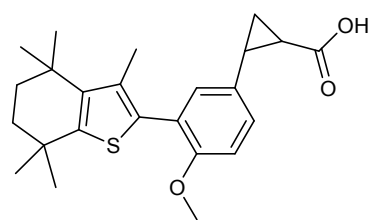
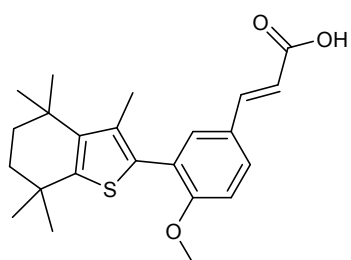
[000242] Además de compuestos de fórmula I, las modalidades descritas también están dirigidas a sales farmacéuticamente aceptables, N-óxidos farmacéuticamente aceptables, prodrogas farmacéuticamente aceptables, y metabolitos activos farmacéuticamente de tales compuestos, y sales farmacéuticamente aceptables de tales metabolitos.

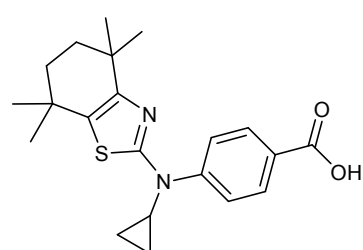
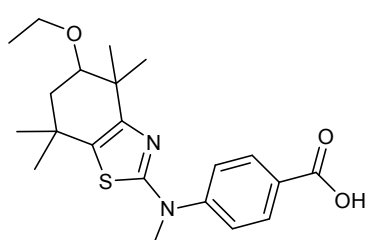
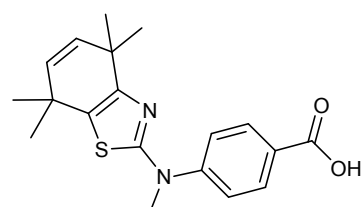
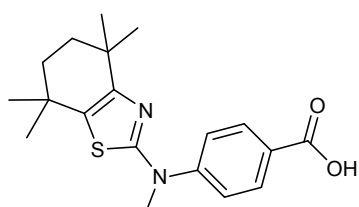
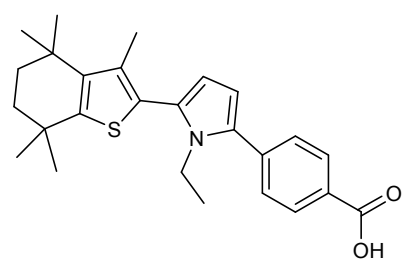
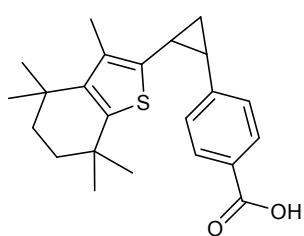
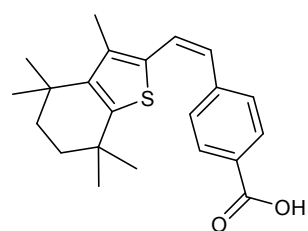
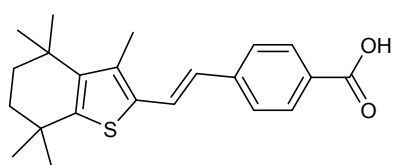
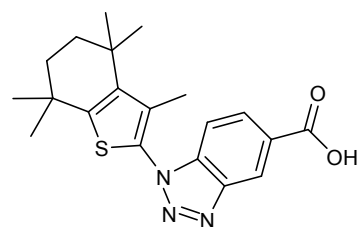
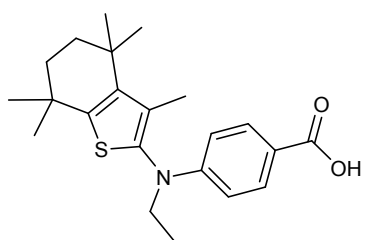
[000243] La invención se relaciona con composiciones farmacéuticas incluyendo un compuesto de la invención y un vehículo, diluyente, o excipiente aceptable farmacéuticamente.

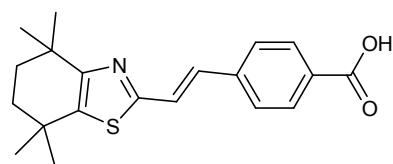
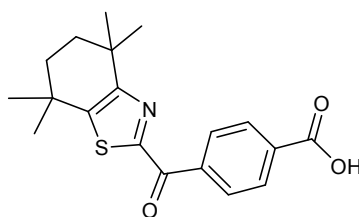
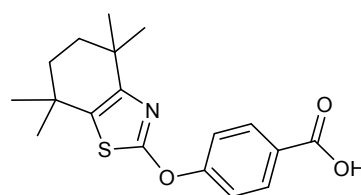
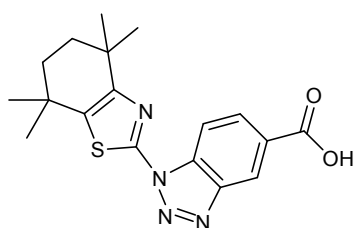
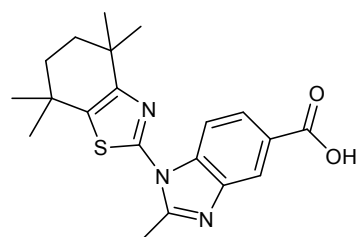
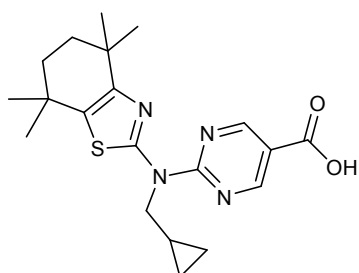
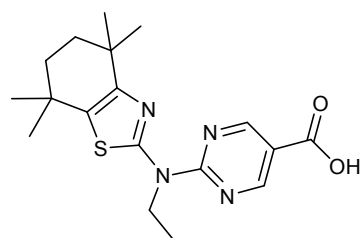
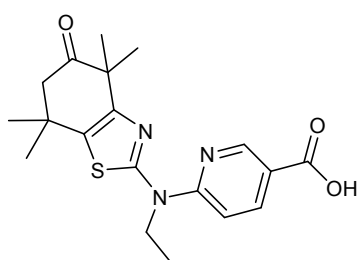
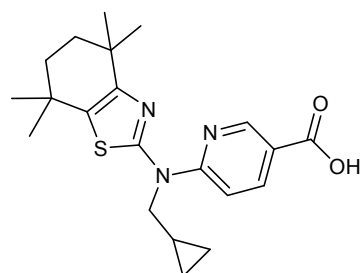
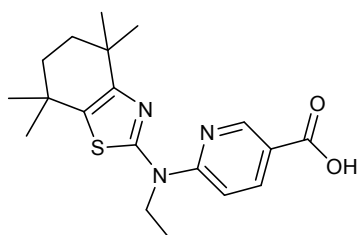
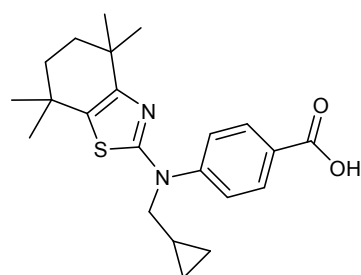
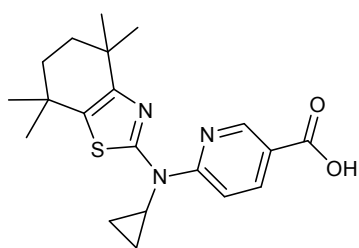
[000244] Compuestos específicos de los compuestos de la invención incluyen los siguientes:

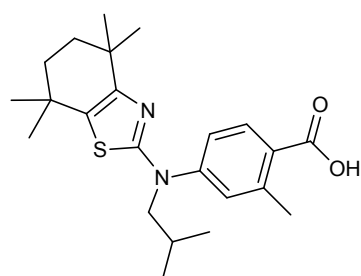
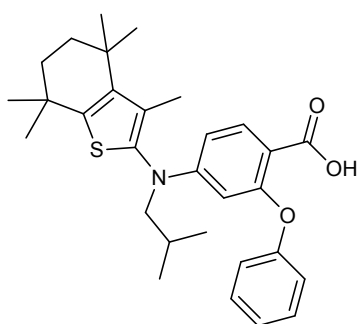
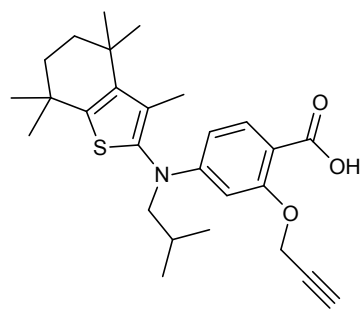
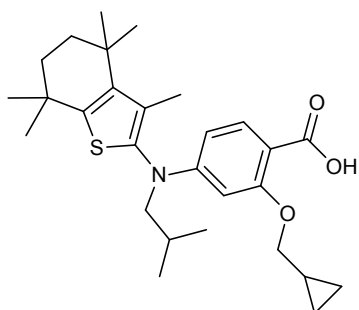
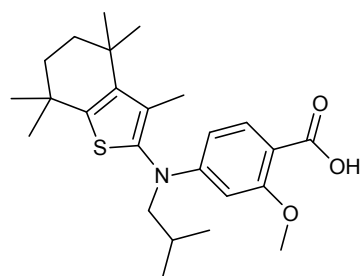
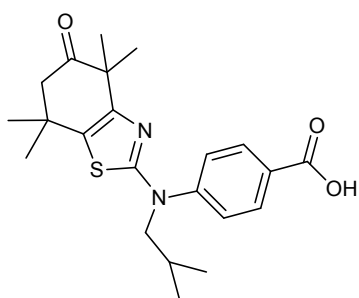
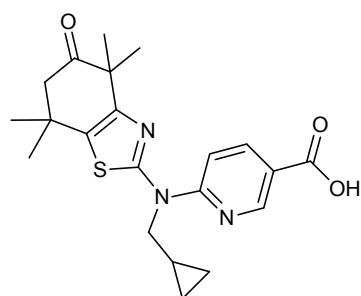
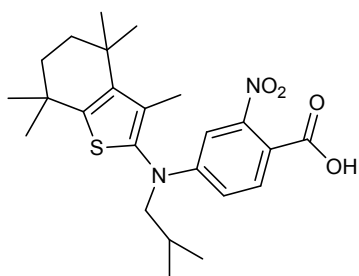
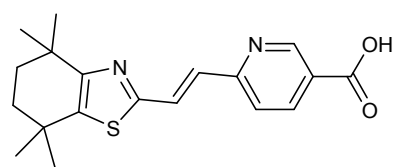
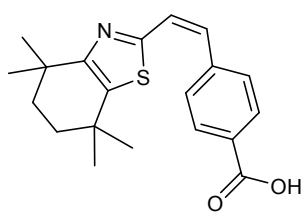


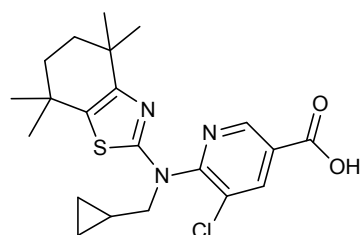
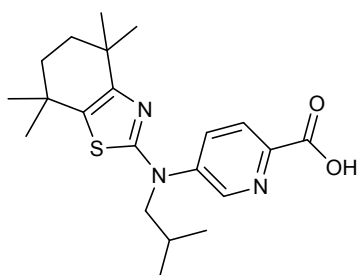
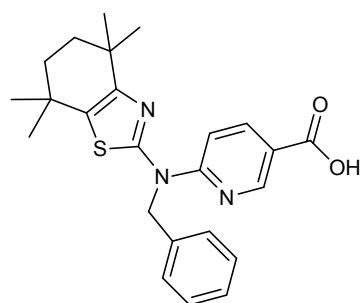
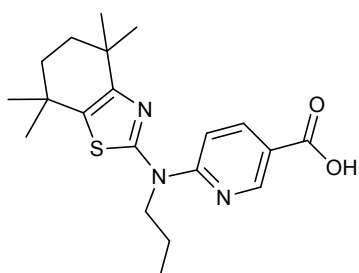
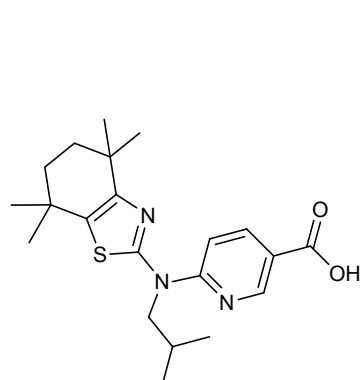
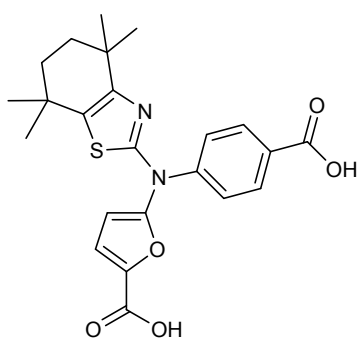
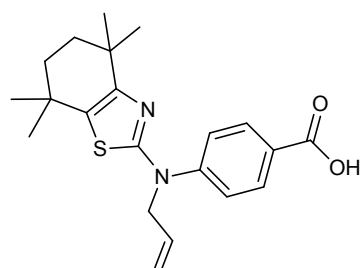
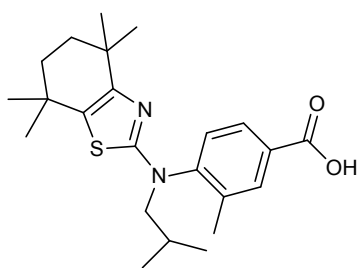
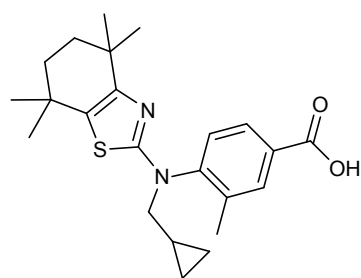
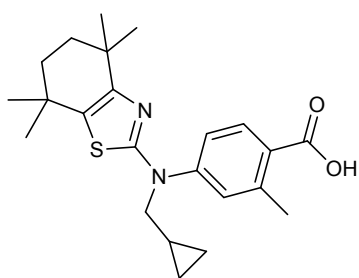


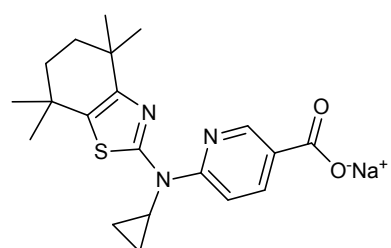
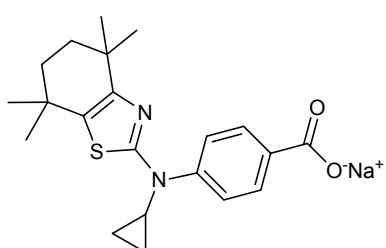
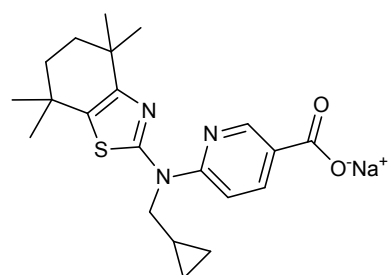
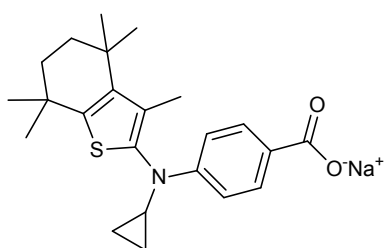
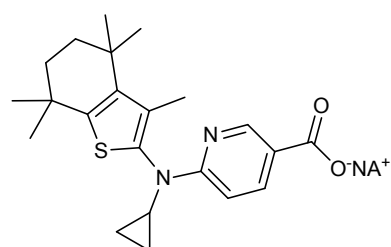
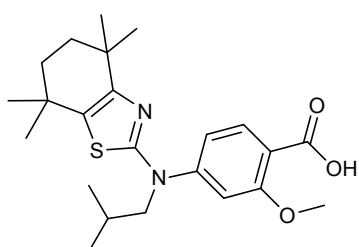
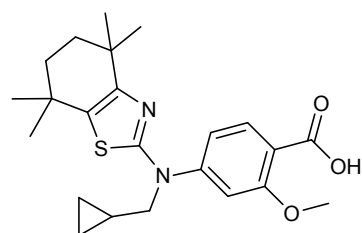
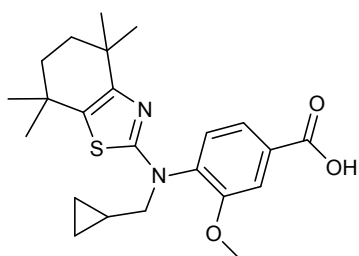
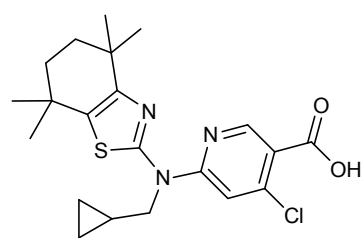
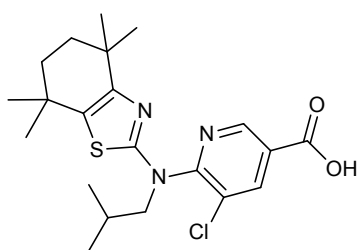


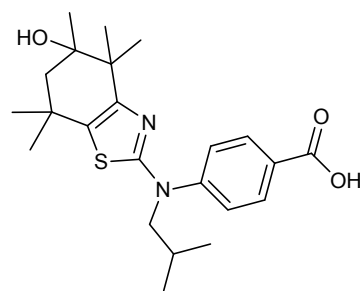
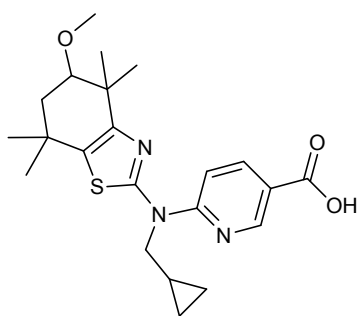
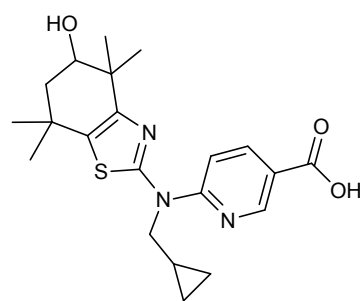
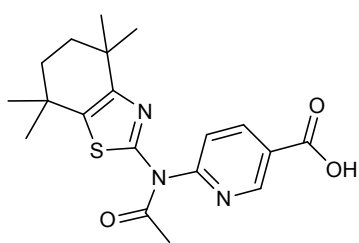
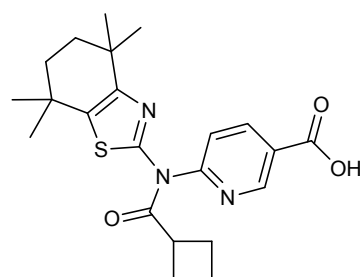
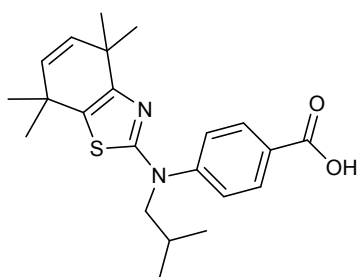
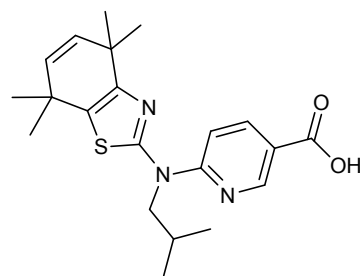
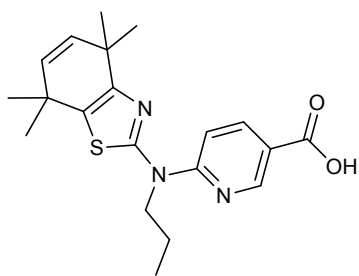
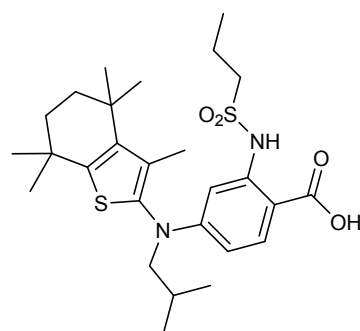
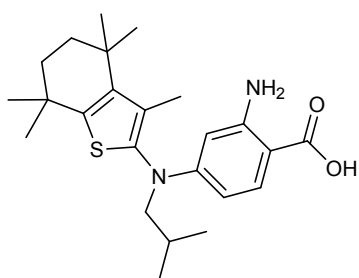


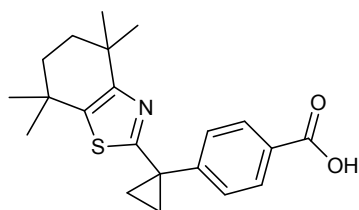
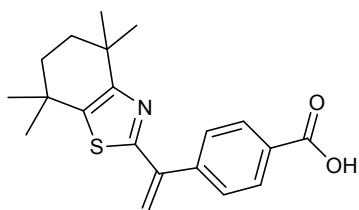
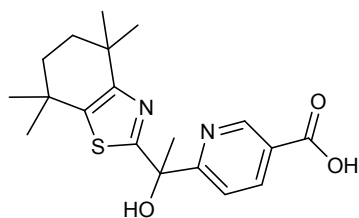
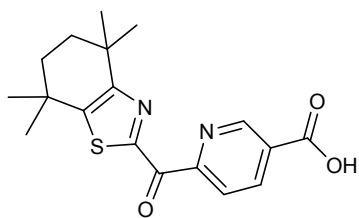
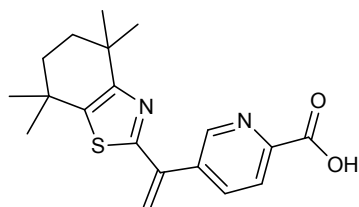
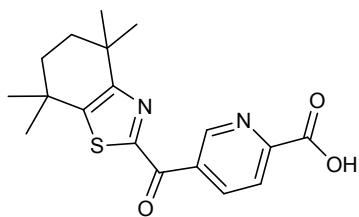
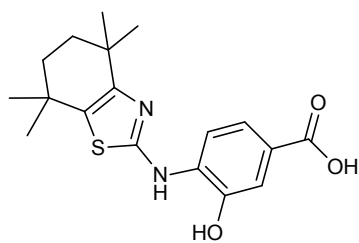
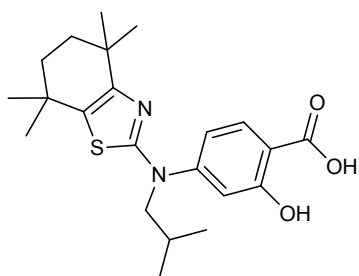
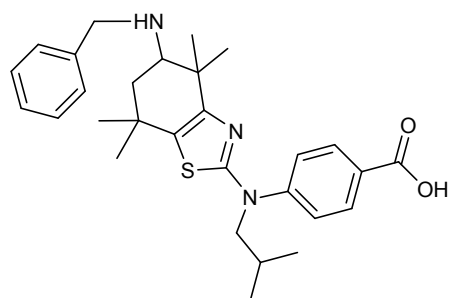
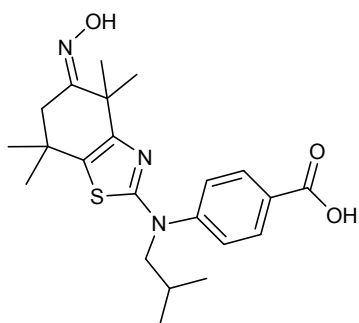


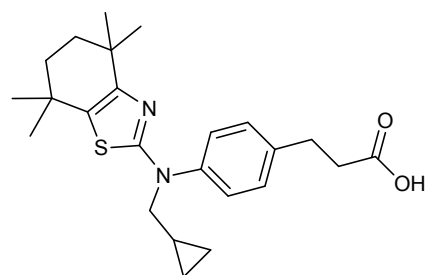
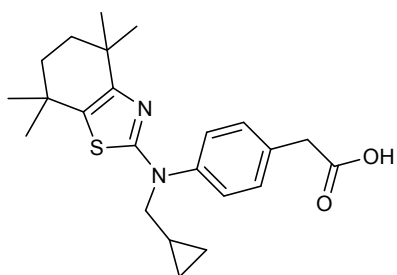
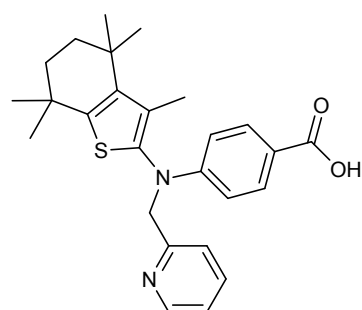
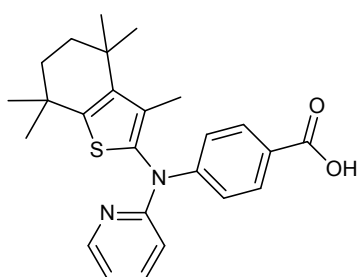
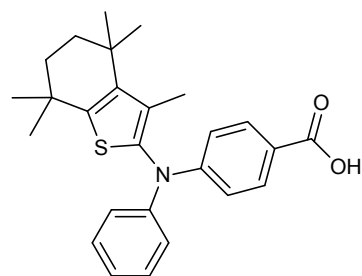
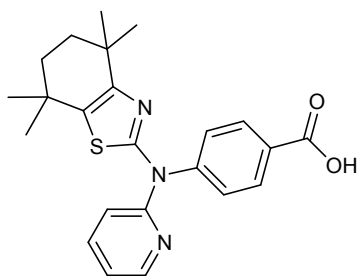
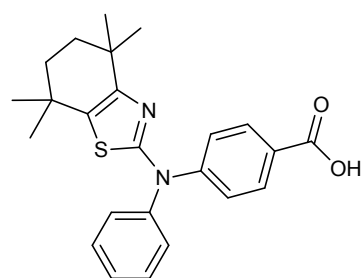
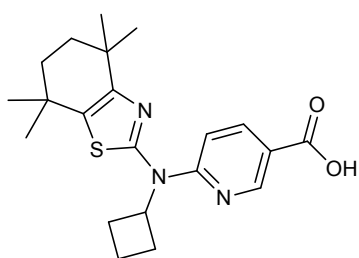


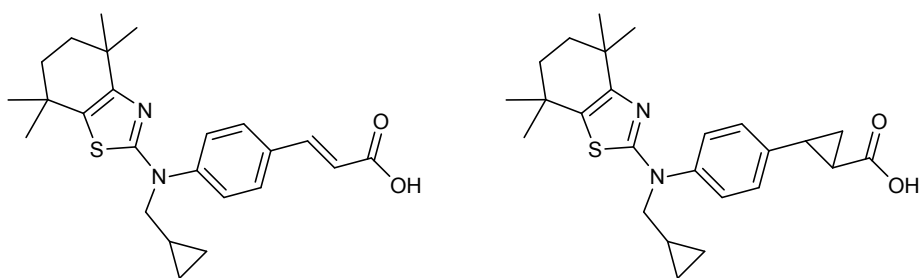












o una sal o prodroga farmacéuticamente aceptable del mismo.

[000245] Los compuestos de la invención son agonistas de RXR y, por lo tanto, tienen la habilidad de activar estos receptores. La habilidad de activar los receptores puede ser un resultado de los compuestos actuando directa y únicamente en el receptor para modular/potenciar la actividad biológica. Sin embargo, se entiende que los compuestos también pueden actuar al menos parcialmente sobre otros factores asociados con la actividad del receptor.

[000246] La activación de un RXR puede ser llevada a cabo en un número variado de maneras conocidas en el arte. Por ejemplo si se desea la activación *in vitro* se puede agregar una cantidad del compuesto a una solución conteniendo los RXR. En circunstancias cuando se desea activar el RXR en un mamífero, la activación del RXR involucra típicamente administrar el compuesto a un mamífero conteniendo el RXR.

[000247] En un aspecto adicional la presente invención proporciona un método de prevención o tratamiento de una condición en un mamífero, el método comprendiendo administrar una cantidad efectiva de un compuesto de la invención. En una

modalidad la condición es una condición que puede ser tratada por medio de la activación de RXR.

[000248] En todavía un aspecto aún más de la invención se proporciona el uso de un compuesto de la invención en la preparación de un medicamento para el tratamiento de una condición en un mamífero. En una modalidad la condición es una condición que puede ser tratada por medio de la activación de RXR.

[000249] En todavía un aspecto aún más de la invención se proporciona el uso de un compuesto de la invención en el tratamiento de una condición en un mamífero. En una modalidad la condición es una condición que puede ser tratada por medio de la activación de RXR.

[000250] En algunas modalidades la condición es seleccionada del grupo consistente de Cánceres tales como enfermedades hiperproliferativas premalignas y malignas tales como cáncer de mama, páncreas, piel, próstata, cérvix, útero, colon, vejiga, esófago, estómago, pulmón, laringe, hígado, cavidad oral, páncreas, sangre y sistema linfático, metaplasias, displasias, neoplasias, leucoplasias y papilomas de las membranas mucosas y en el tratamiento de Sarcoma de Kaposi, Linfoma de células T cutáneo, leucemia promielocítica, Cáncer de pulmón de células no pequeñas, Cáncer renal (Cáncer de células renales avanzado), Cáncer Gastrointestinal, Mesotelioma, Metaplasia bronquial; Trastornos de la piel tales como Dermatitis (Eczema de la mano crónico severo en adultos) Psoriasis (Psoriasis de placa severa), Alopecia (Pérdida del cabello), queratosis actínica,

queratosis arsénica, acné inflamatorio y no inflamatorio, psoriasis, ictiosis y otras queratinizaciones y trastornos hiperproliferativos de la piel, eczema, dermatitis atópica, Enfermedad de Darrier, liquen plano, prevención y reversión del daño por glucocorticoides (atrofia esteroideal), como un antimicrobiano tópico, como agentes de pigmentación de la piel y para tratar y revertir los efectos de la edad y foto daño a la piel; enfermedades metabólicas tales como diabetes, Diabetes tipo II, Obesidad, hiperglicemia, hipercolesterolemia, hipertrigliciridemia; hiperinsulinemia, enfermedades cardiovasculares incluyendo enfermedades asociadas con el metabolismo lipídico, tal como dislipidemias, prevención de restenosis y como un agente para aumentar el nivel de activador de plasminógeno tisular circulante (TPA), NASH, Esteatosis, Esteatohepatitis, Cirrosis; enfermedades hepáticas, Fibrosis incluyendo fibrosis pulmonar, fibrosis renal y fibrosis hepática, trastornos oftálmicos tales como vitreoretinopatía proliferativa (PVR), desprendimiento de retina, ojos secos y otras corneopatías; y enfermedades inflamatorias, inflamación, estrés oxidativo, fibrosis pulmonar, ileítis, colitis y enfermedad de Kohn; enfermedades neurodegenerativas tales como enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson y Esclerosis lateral amiotrófica (ALS), Esclerosis múltiple, función de la pituitaria inadecuada, incluyendo producción insuficiente de la hormona del crecimiento, modulación de apoptosis, incluyendo tanto la inducción de apoptosis como la inhibición de apoptosis activada por células T, restauración del crecimiento del pelo y Esclerosis múltiple.

[000251] En algunas modalidades la condición es diabetes. En algunas modalidades la condición es diabetes tipo II. En algunas modalidades la condición es obesidad. En algunas modalidades la condición es enfermedad cardiovascular.

[000252] Los compuestos de la invención también pueden ser usados para proporcionar un número de efectos beneficiosos a un mamífero. Ejemplos de efectos beneficiosos que se pueden proporcionar incluyen aumento de la resistencia muscular, mejora de la función cardíaca y alcanzar un efecto mimético al ejercicio.

[000253] En una modalidad el efecto beneficioso es aumentar la resistencia en un mamífero. En una modalidad el efecto beneficioso es mejorar la función cardíaca en un mamífero. Ejemplos de función cardíaca que pueden ser mejoradas incluyen trabajo sistólico, volumen sistólico, fracción de eyección y relleno ventricular. En una modalidad el efecto beneficioso es alcanzar un efecto mimético del ejercicio en un mamífero.

[000254] La administración de compuestos de Fórmula (I) a humanos puede ser cualquiera de los modos aceptados para administración enteral, tales como oral o rectal, o por administración parenteral tales como las vías subcutánea, intramuscular, intravenosa e intradérmica. La inyección puede ser un bolo o por medio de infusión constante o intermitente. El compuesto activo es típicamente incluido en un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable y en una cantidad suficiente para entregar al paciente una dosis efectiva terapéuticamente. En varias modalidades el compuesto activador

puede ser selectivamente tóxico o más tóxico para las células de proliferación rápida, por ejemplo tumores cancerosos, que para las células normales.

[000255] Al usar los compuestos de la invención estos pueden ser administrados de cualquier forma o modo que haga que el compuesto sea biodisponible. Un experto en el arte de la preparación de formulaciones puede seleccionar fácilmente la forma adecuada y modo de administración dependiendo de las características particulares del compuesto seleccionado, la condición a ser tratada, el estado de la condición a ser tratada, y otras circunstancias relevantes. Referimos al lector a Remingtons Pharmaceutical Sciences, 19^a edición, Mack Publishing Co. (1995) para información adicional.

[000256] Los compuestos de la presente invención pueden ser administrados solos o en la forma de una composición farmacéutica en combinación con un vehículo, diluyente, o excipiente aceptable farmacéuticamente. Los compuestos de la invención, aunque son efectivos por sí mismos, son generalmente formulados y administrados en la forma de sus sales farmacéuticamente aceptables, ya que estas formas son generalmente más estables, más fácilmente cristalizadas y tienen una solubilidad aumentada.

[000257] Los compuestos son, sin embargo, usados generalmente en la forma de composiciones farmacéuticas que son formuladas dependiendo del modo de administración deseado. Como tal, en algunas modalidades la presente invención proporciona una composición farmacéutica incluyendo un compuesto de fórmula (I) y un vehículo, diluyente, o excipiente aceptable farmacéuticamente.

Las composiciones son preparadas de formas bien conocidas en el arte.

[000258] La invención en otras modalidades proporciona un paquete o kit farmacéutico comprendiendo uno o más contenedores llenos con uno o más de los ingredientes de las composiciones farmacéuticas de la invención. En tal pack o kit se puede encontrar un contenedor teniendo una dosis unitaria del agente (s). Los kits pueden incluir una composición comprendiendo un agente efectivo, ya sea como concentrado (incluyendo composiciones liofilizadas), que puede ser adicionalmente diluidas antes del uso o pueden ser proporcionadas a la concentración del uso, donde los viales pueden incluir una o más dosis. De forma conveniente, en los kits, se pueden proporcionar dosis unitarias en viales estériles de modo que el médico pueda usar los viales directamente, donde los viales tienen la cantidad y concentración de agente(s) deseada. Asociado con tal contenedor(es) puede haber varios materiales escritos, tal como instrucciones para uso, o una nota en la forma indicada por la agencia gubernamental regulando la fabricación, uso o venta de productos farmacéuticos o biológicos, donde la nota refleja la aprobación de la agencia para la fabricación, uso o venta para la administración humana.

[000259] Los compuestos de la invención pueden ser usados para la administración en combinación con una o más drogas para el tratamiento del trastorno/enfermedad mencionada. Los componentes pueden ser administrados en la misma formulación o en formulaciones separadas. Si se administran en formulaciones

separadas los compuestos de la invención pueden ser administrados secuencialmente o simultáneamente con la otra droga(s).

[000260] Además de ser capaz de ser administrada en combinación con una o más drogas adicionales, los compuestos de la invención pueden ser usados en una terapia de combinación. Cuando se realiza esto, los compuestos son generalmente administrados en combinación uno con el otro. De esta forma uno o más de los compuestos de la invención puede ser administrado ya sea simultáneamente (como una preparación combinada) o secuencialmente en orden para alcanzar el efecto deseado. Esto es especialmente deseable cuando el perfil terapéutico de cada compuesto es diferente de modo que el efecto combinado de las dos drogas proporcione resultados terapéuticos.

[000261] Las composiciones farmacéuticas de esta invención para inyección parenteral comprenden soluciones acuosas o no acuosas, dispersiones, suspensiones o emulsiones estériles aceptables farmacéuticamente así como también polvos estériles para reconstitución en soluciones o dispersiones inyectables estériles justo antes del uso. Ejemplos de vehículos, diluyentes, solventes o excipientes adecuados incluyen agua, etanol, polioles (tales como, glicerol, propilen glicol, polietilen glicol, y similares), y mezclas adecuadas de los mismos, aceites vegetales (tal como aceite de oliva), y ésteres orgánicos inyectables tal como oleato de etilo. La fluidez adecuada se puede mantener, por ejemplo, al usar materiales de recubrimiento tal como lecitina, al mantener el tamaño de partícula requerido en el caso de dispersiones y por medio del uso de surfactantes.

[000262] Estas composiciones también pueden contener adyuvantes tales como preservantes, agentes humectantes, agentes emulsificantes, y agentes dispersantes. La prevención de la acción de micro-organismos puede ser asegurada por la inclusión de varios agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabeno, clorobutanol, fenol, ácido sórbico, y similares. También puede ser deseable incluir agentes isotónicos tales como azúcares, cloruro de sodio, y similares. La absorción prolongada de la forma farmacéutica inyectable puede ser llevada a cabo por medio de la inclusión de agentes que retrasan la absorción, tal como monoestearato de aluminio y gelatina.

[000263] Si se desea, y para una distribución más efectiva, los compuestos pueden ser incorporados en sistemas de liberación lenta o dirigida, tal como matrices poliméricas, liposomas y micro esferas.

[000264] Las formulaciones inyectables pueden ser esterilizadas, por ejemplo, por medio de filtración a través de un filtro que retiene bacterias, o al incorporar agentes esterilizantes en la forma de composiciones sólidas estériles que pueden ser disueltas o dispersadas en agua estéril u otro medio inyectable justo antes del uso.

[000265] Las formas de dosis sólidas para la administración oral incluyen cápsulas, tabletas, píldoras, polvos, y gránulos. En tales formas de dosis sólidas, el compuesto activo está mezclado con al menos un excipiente o vehículo inerte farmacéuticamente aceptable tal como citrato de sodio o fosfato dicálcico y/o a) rellenos o extensores tales como almidones,

lactosa, sacarosa, glucosa, manitol, y ácido silícico, b) ligantes tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa, y acacia, c) humectantes tal como glicerol, d) agentes desintegrantes tales como agar-agar, carbonato de calcio, almidón de papa o tapioca, ácido algínico, ciertos silicatos y carbonatos de sodio, e) agentes retardantes de solución, tal como parafina, f) aceleradores de la absorción, tal como compuestos de amonio cuaternarios, g) agentes humectantes, tal como, por ejemplo, cetil alcohol y monoestearato de glicerol, h) absorbentes tales como caolín y arcilla de bentonita, y i) lubricantes tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilen glicoles sólidos, lauril sulfato de sodio, y mezclas de los mismos. En el caso de las cápsulas, tabletas, y píldoras, la forma de dosis también puede comprender agentes tamponantes.

[000266] Las composiciones sólidas de un tipo similar también pueden ser usadas como rellenos en cápsulas de gelatina blandas y duras rellenas, usando excipientes como lactosa o azúcar de la leche, así como también glicoles de polietileno de alto peso molecular, y similares.

[000267] Las formas de dosis sólidas de tabletas, grageas, cápsulas, píldoras, y gránulos pueden ser preparados con recubrimiento y capas tales como recubrimiento entérico y otros recubrimientos bien conocidos en el arte de la formulación farmacéutica. Estas pueden contener opcionalmente agentes opacificantes y también pueden ser de una composición que solo libere el ingrediente(s) activo, o preferentemente, en una cierta parte del tracto intestinal, opcionalmente, de una manera

retardada. Ejemplos de composiciones de inclusión que pueden ser usadas incluyen sustancias poliméricas y ceras.

[000268] Los compuestos activos también puede estar en la forma microencapsulada, si es adecuado, con uno o más de los excipientes previamente mencionados.

[000269] Las formas de dosis líquidas para la administración oral incluyen emulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires. Además del compuesto activo, las formas de dosis líquidas pueden contener diluyentes inertes usados comúnmente en el arte, tales como, por ejemplo, agua u otros solventes, agentes solubilizantes y emulsificantes tales como etil alcohol, isopropil alcohol, carbonato de etilo, acetato de etilo, bencil alcohol, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilen glicol, dimetil formamida, aceites(en particular, aceites de semilla de algodón, aceite de maní, de maíz, de germen, de oliva, de castor, y de sésamo), glicerol, tetrahidrofurfuril alcohol, polietilen glicoles y ésteres de ácidos grasos de sorbitán, y mezclas de los mismos.

[000270] Además de diluyentes inertes, las composiciones orales también pueden incluir adyuvantes tales como agentes humectantes, emulsificantes y agentes de suspensión, endulzantes, saborizantes y agentes perfumantes.

[000271] Las suspensiones, además de los compuestos activos, pueden contener agentes de suspensión como, por ejemplo, isoestearil alcoholes etoxilados, sorbitol de polioxietileno y ésteres de sorbitán, celulosa microcristalina, metahidróxido de

aluminio, bentonita, agar-agar, y tragacanto, y mezclas de los mismos.

[000272] Las composiciones para administración rectal o vaginal son preferentemente supositorios que pueden ser preparados al mezclar los compuestos de esta invención con excipientes o vehículos no irritantes adecuados, tales como mantequilla de cacao, polietilen glicol o una cera para supositorios que sea sólida a temperatura ambiente, pero líquida a temperatura corporal y, por lo tanto, se derrita en el recto o la cavidad vaginal y libere el compuesto activo.

[000273] Las formas de dosis para la administración tópica de un compuesto de la invención incluye polvos, parches, rociadores, ungüentos e inhaladores. El compuesto activo es mezclado bajo condiciones estériles con un vehículo farmacéuticamente aceptable y cualquier preservante, tamponantes, propelente necesario que pueda ser requerido.

[000274] La cantidad de compuesto administrada preferentemente tratará y reducirá o aliviará la condición. Una cantidad terapéuticamente efectiva puede ser fácilmente determinada por un médico por medio del uso de técnicas convencionales y por medio de la observación de resultados obtenidos bajo circunstancias análogas. Al determinar la cantidad terapéuticamente efectiva se deben considerar un número de factores incluyendo, pero sin limitarse a, la especie de animal, sus tamaño, edad y salud general, la condición específica involucrada, la severidad de la condición, la respuesta del paciente al tratamiento, el compuesto particular administrado, el

modo de administración, la biodisponibilidad de la preparación administrada, la dosis del régimen seleccionado, el uso de otros medicamentos y otras circunstancias relevantes.

[000275] Una dosis preferida estará en el rango de desde alrededor de 0,01 a 300 mg por kilogramo de peso corporal por día. una dosis más preferida estará en el rango desde 0,1 a 100 mg por kilogramo de peso corporal por día por kilogramo de peso corporal por día, más preferentemente desde 0,2 a 80 mg por kilogramo de peso corporal por día, aún más preferentemente 0,2 a 50 mg por kilogramo de peso corporal por día. Una dosis adecuada puede ser administrada en múltiples sub-dosis por día.

SÍNTESIS DE COMPUESTOS DE LA INVENCION

[000276] Los agentes de varias modalidades pueden ser preparados usando las rutas de reacción y esquemas de síntesis como se describe a continuación, usando las técnicas disponibles en el arte usando materiales fácilmente disponibles. La preparación de compuestos particulares de las modalidades es descrita en detalle en los siguientes ejemplos, pero el artesano reconocerá que las reacciones químicas descritas pueden ser fácilmente adaptadas para preparar un número de otros agentes de varias modalidades. Por ejemplo, la síntesis de compuestos no ejemplificados puede ser realizada exitosamente por medio de modificaciones aparentes para aquellos expertos en el arte, por ejemplo, al proteger apropiadamente los grupos que interfieren, al cambiar a otro reactivo conocido adecuado conocido en el arte, o al hacer modificaciones de rutina de las condiciones de reacción. Se puede encontrar una lista de grupos protectores

adecuados en síntesis orgánica en T.W. Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, 3^a Edición, John Wiley & Sons, 1991. De forma alternativa, otras reacciones descritas aquí o conocidas en el arte serán reconocidas como teniendo aplicabilidad para la preparación de otros compuestos de las varias modalidades.

[000277] Los reactivos útiles para sintetizar compuestos se pueden obtener o preparar de acuerdo a técnicas conocidas en el arte.

[000278] Los símbolos, abreviaciones y convenciones en los procesos, esquemas, y ejemplos son consistentes con aquellos usados en la literatura científica contemporánea. Específicamente, pero no de forma limitante, las siguientes abreviaciones pueden ser usadas en los ejemplos y a lo largo de la memoria descriptiva.

- g (gramos)
- L (litros)
- Hz (Hertz)
- mol (moles)
- RT (temperatura ambiente)
- min (minutos)
- MeOH (metanol)
- CHCl₃ (cloroformo)
- DCM (diclorometano)

- DMSO (dimetilsulfóxido)
- EtOAc (acetato de etilo)
- mg (miligramos)
- mL (mililitros)
- psi (libras por pulgada cuadrado)
- mM (milimolar)
- MHz (megahertz)
- h (horas)
- TLC (cromatografía de capa fina)
- EtOH (etanol)
- CDCl₃ (cloroformo deuterado)
- HCl (ácido clorhídrico)
- DMF (N, N-dimetilformamida)
- THF (tetrahidrofurano)
- K₂CO₃ (carbonato de potasio)
- Na₂SO₄ (sulfato de sodio)
- RM (la mezcla de reacción)

[000279] A menos que se indique lo contrario, todas las temperaturas son expresadas en °C (grado centígrado). Todas las

reacciones son conducidas a temperatura ambiente a menos que se indique lo contrario.

[000280] Todos los solventes y reactivos usados están disponibles comercialmente y fueron comprados de Sigma Aldrich, Fluka, Acros, Spectrochem, Alfa Aesar, Avra, Qualigens, Merck, Rankem y Leonid Chemicals.

[000281] El espectro ^1H NMR fue registrado en un Bruker AV 300. Los cambios químicos expresados en partes por millón (ppm, unidades δ). Las constantes de acoplamiento están en unidades de hertz (Hz). Los patrones de división de señales describen las multiplicidades aparentes y son designados como s (singulete), d (doblete), t (triplete), q (cuarteto), m (multiplete), o br (ancho).

[000282] Se obtuvieron los espectros de masa en un LCMS 6120 cuadruplete único de Agilent technologies, usando ya sea ionización química atmosférica (APCI) o ionización de electrorrocío (ESI) o en la combinación de estas dos fuentes.

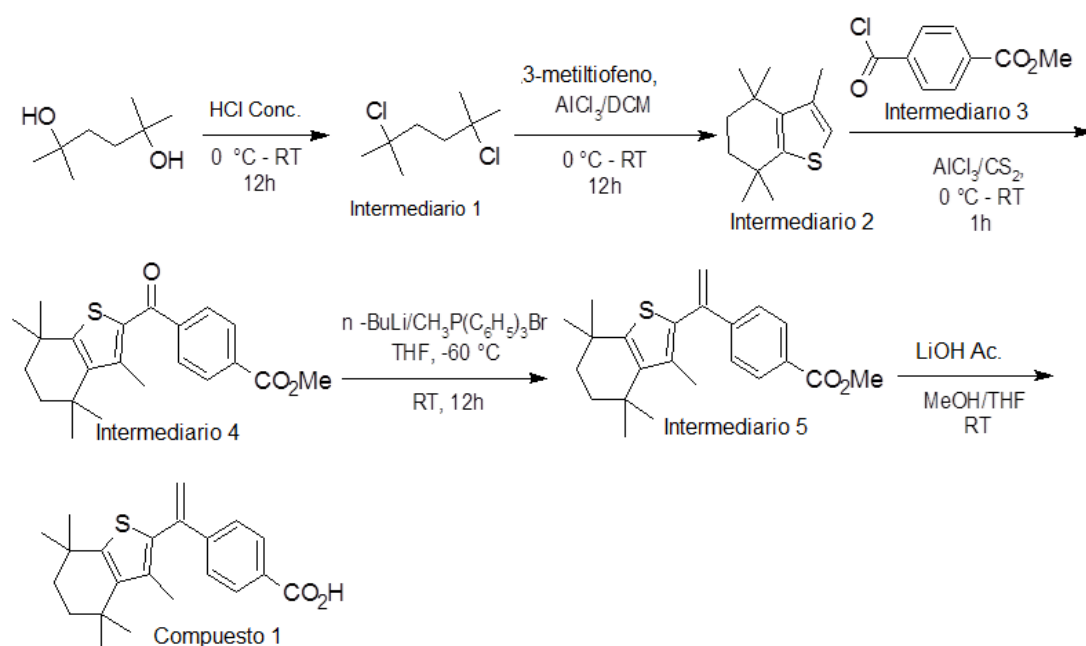
[000283] Todas las muestras fueron corridas en un sistema SHIMADZU con una bomba LC-20 AD, detector de red de diodos SPD-M20A, muestreador automático SIL-20A.

ESQUEMAS SINTÉTICOS

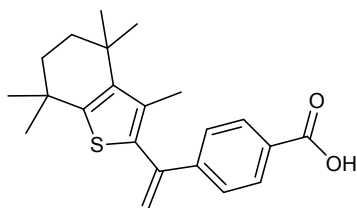
[000284] El esquema para la preparación de ciertos compuestos de la invención es mostrado en el esquema 1 más abajo. De esta forma, usando las técnicas estándar de cloración de 2,5-dimetil-2,5-hexanodiol en presencia de HCl para dar el 2,5-

dicloro-2,5-dimetilhexano (intermediario 1) y seguido por la alquilación Friedel-Crafts de 3-metiltiofeno para obtener 3,4,4,7,7-pentametil-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno (intermediario 2). La acilación Friedel-Crafts de 3,4,4,7,7-pentametil-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno con 4-(clorocarbonil) benzoato de metilo (intermediario 3) para dar 4-[(3,4,4,7,7-pentametil-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-2-il)carbonil]benzoato de metilo (intermediario 4). La formación del alqueno (del intermediario 4) bajo condiciones wittig para dar el correspondiente metil éster de 4-[1-(3,4,4,7,7-pentametil-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-2-il)etenil]benzoato (intermediario 5), y seguido por la hidrolisis para producir el ácido respectivo.

Esquema 1:



Ejemplo 1



1

[000285] El compuesto 1 fue sintetizado a partir de 3,4,4,7,7-pentametil-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno y 4-(clorocarbonil)benzoato de metilo al seguir un procedimiento descrito en el esquema 1; pureza: 98,87%.

Intermediario 1: 2,5-Dicloro-2,5-dimetilhexano

[000286] A un matraz de fondo redondo de dos cuellos de 250 mL cargado con 2,5-dimetil-2,5-hexanodiol (15 g, 102,6 mmol), se le agregó HCl conc. (60 mL) lentamente a 0°C, y se agitó a RT durante la noche. La mezcla de reacción fue desactivada con hielo, se obtuvo una mezcla heterogénea filtrada y lavada con agua y secada bajo vacío para producir un compuesto del título como un sólido blanco (15,0 g, rendimiento: 79,91%): ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 1,88(s, 4H), 1,53(s, 12H).

Intermediario 2: 3,4,4,7,7-Pentametil-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno

[000287] A un matraz de fondo redondo de tres cuellos de 250 mL cargado con 2,5-dicloro-2,5-dimetilhexano (6,7 g, 36,6 mmol) y 3-metiltiofeno (3,6 g, 36,6 mmol) en DCM seco (50 mL), ajustado con un condensador de agua, se le agregó AlCl₃ (4,9 g,

36,6 mmol) en porciones pequeñas a 0°C. La mezcla de reacción fue agitada a RT durante la noche y luego calentada a reflujo por 15 min. La mezcla de reacción fue enfriada a RT, desactivada con hielo y extraída con acetato de etilo. Los extractos combinados fueron lavados con agua y solución de salmuera. La capa orgánica fue secada sobre Na₂SO₄ anhidro y concentrada a presión reducida. El producto crudo obtenido fue purificado por medio de columna de cromatografía para producir el compuesto del título como un producto oleoso amarillo pálido (3,5 g, rendimiento: 46,0%).

Intermediario 3: 4-(clorocarbonil) benzoato de metilo

[000288] A un matraz de fondo redondo de cuello único de 100 mL ajustado con un condensador enfriado con agua, cargado con ácido 4-(metoxycarbonil)benzoico (7,0 g, 38,8 mmol) y DCM seco (70 mL), se le agregó SOCl₂ (9,2 g, 77,7 mmol) gota a gota a 0°C, seguido por DMF (0,5 mL). Luego la mezcla de reacción fue sometida a reflujo por 1h (o hasta que la mezcla de reacción se volviera una solución clara). La mezcla de reacción fue concentrada bajo atmósfera de N₂ para obtener el producto crudo como un aceite amarillo (6,9 g, rendimiento: 89,5%), el que fue usado para el siguiente paso sin purificación.

Intermediario 4: 4-[(3,4,4,7,7-pentametil-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-2-il) carbonil] benzoato de metilo

[000289] A un matraz de fondo redondo de dos cuellos de 250 mL cargado con 4-(cloro carbonil) benzoato de metilo (6,9 g, 34,6 mmol) disuelto en CS₂ (30,0 mL), se le agregó AlCl₃ (11,5 g, 86,5 mmol) a 0°C. El 3,4,4,7,7-pentametil-4,5,6,7-tetrahidro-1-

benzotiofeno (6,0 g, 28,8 mmol) disuelto en CS₂ (30 mL) fue agregado gota a gota lentamente a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción fue agitada a TR durante la noche y luego calentada a reflujo por 15 min. La mezcla de reacción fue desactivada con hielo y extraída con acetato de etilo, lavada con agua y solución de salmuera. La capa orgánica fue secada sobre Na₂SO₄ anhidro y concentrada bajo vacío para obtener el aceite crudo, el cual fue purificado por medio de columna de cromatografía para dar el compuesto del título como un producto aceitoso amarillo (1,5 g, rendimiento: 14,0%).

Intermediario 5: 4-[1-(3,4,4,7,7-pentametil-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-2-il) etenil] benzoato de metilo

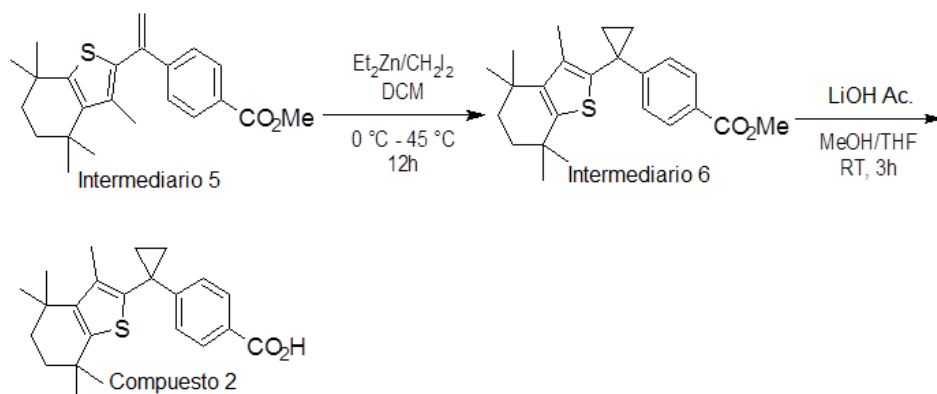
[000290] A un matraz de fondo redondo de dos cuellos de 100 mL cargado con bromuro de metiltrifenilfosfonio (0,965 g, 2,7 mmol) y THF seco (10 mL), se le agregó n-BuLi [0,8 mL (solución 1,6 M), 2,7 mmol] gota a gota a -60°C bajo atmósfera de N₂. La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente (RT) por 1h, y se observó la formación de una solución de color amarillo, la que fue luego agregada lentamente a un matraz de fondo redondo de 50 mL conteniendo (0,5 g, 1,35 mmol) de compuesto 4-[(3,4,4,7,7-pentametil-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-2-il)-carbonil]benzoato de metilo (0,5 g, 1,35 mmol) en THF seco (10 mL). La mezcla de reacción fue agitada durante la noche a RT. La mezcla de reacción fue desactivada con agua fría y extraída con acetato de etilo. La capa orgánica fue lavada con agua y salmuera. La capa orgánica fue secada sobre Na₂SO₄ anhidra y concentrada bajo vacío; el producto crudo obtenido fue purificado

por medio de columna de cromatografía para dar el compuesto del título como un sólido amarillo pálido. (0,11 g, rendimiento: 22,0%): ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 7,90-7,93(d, 2H), 7,33-7,36(d, 2H), 5,65(s, 1H), 5,38(s, 1H), 3,85(s, 3H), 1,88(s, 3H), 1,50(s, 4H), 1,25(s, 6H), 1,21(s, 6H).

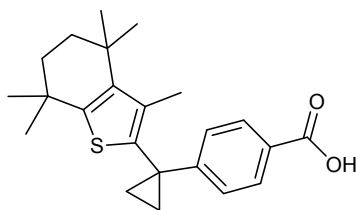
Compuesto 1: ácido 4-[1-(3,4,4,7,7-Pentametil-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-2-il) etenil] benzoico

[000291] A un matraz de fondo redondo de 25 mL cargado con 4-[1-(3,4,4,7,7-pentametil-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-2-il)etenil]benzoato de metilo (0,06 g, 0,16 mmol) y THF (3 mL), se le agregó una solución acuosa de NaOH (0,013 g, 0,32 mmol) y metanol (3 mL). La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente por 3h. La mezcla de reacción fue concentrada; el residuo obtenido fue disuelto en una cantidad mínima de agua, acidificado a pH 3 bajo enfriamiento, extraído con acetato de etilo. La capa orgánica fue lavada con agua y salmuera, secada sobre Na_2SO_4 anhidro, filtrada y concentrada. El producto crudo obtenido fue purificado por medio de trituración con hexano para dar el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (0,02 g, rendimiento: 34,7%): MS (ESI, 120 eV): $m/z = 353,1$ (M-H) $^+$.

Esquema 2:



Ejemplo 2



2

[000292] El compuesto 2 fue sintetizado a partir de 4-[1-(3,4,4,7,7-pentametil-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-2-il)-etenil] benzoato de metilo y la hidrolisis de 4-[1-(3,4,4,7,7-pentametil-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-2-il)ciclopropil] benzoato de metilo al seguir un procedimiento descrito en el esquema 2. Pureza: 95,69%.

Intermediario 6: 4-[1-(3,4,4,7,7-pentametil-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-2-il) ciclopropil] benzoato de metilo

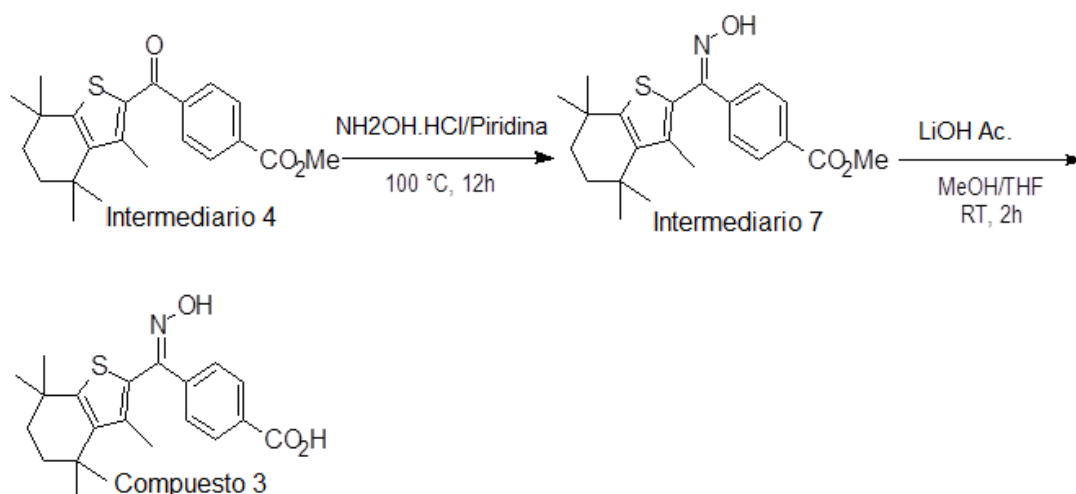
[000293] A un matraz de fondo redondo de dos cuellos de 50 mL fue cargado con 4-[1-(3,4,4,7,7-pentametil-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-2-il)etenil] benzoato de metilo (0,1 g, 0,27 mmol) en DCM (10 mL). A la solución agitada, se le agregó gota a gota

dietilo de zinc (1,6 mL, 1,6 mmol) a 0°C y después de 10 min, se le agregó CH₂I₂ (0,87 g, 3,2 mmol) y luego la mezcla de reacción fue calentada a RT durante la noche. La mezcla de reacción fue desactivada con hielo, extraída con DCM y los extractos orgánicos fueron combinados, lavados con agua y salmuera, secada sobre Na₂SO₄ anhidro, y concentrados. El producto crudo obtenido fue purificado por medio de TLC preparativo para dar el compuesto del título como un producto oleoso incoloro (0,015 g, rendimiento: 15,0%).

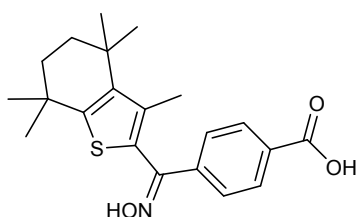
Compuesto 2: ácido 4-[1-(3,4,4,7,7-pentametil-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-2-il) ciclopropil] benzoico

[000294] A un matraz de fondo redondo de 50 mL cargado con 4-[1-(3,4,4,7,7-pentametil-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-2-il)-ciclopropil]benzoato de metilo (0,015 g, 0,04 mmol) y THF (2 mL), se agregó una solución acuosa de LiOH (0,0037 g, 0,16 mmol) y metanol (2 mL). La solución de reacción fue agitada a RT por alrededor de 3h. El solvente fue removido bajo presión reducida. El residuo obtenido fue disuelto en una cantidad mínima de agua, acidificado a un pH 3 bajo enfriamiento, extraído con acetato de etilo. La capa orgánica fue lavada con agua y salmuera, secada sobre Na₂SO₄, filtradas y concentrado al vacío. El sólido obtenido fue además purificado por trituración con hexano para dar el compuesto como un sólido amarillo pálido (0,01 g, rendimiento: 69,2%): MS (ESI, 120 eV): m/z = 367,1 (M-H)⁺.

Esquema 3



Ejemplo 3



3

[000295] El compuesto 3 fue sintetizado a partir de 4-[(3,4,4,7,7-pentametil-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-2-il)carbonil]benzoato de metilo y la hidrolisis de 4-[(*E*)-(hidroxiimino) (3,4,4,7,7-pentametil-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-2-il)metil]benzoato de metilo al seguir un procedimiento descrito en el esquema 3; pureza: 97,84%.

Intermediario 7: 4-[(*E*, *Z*)-(hidroxiimino) (3,4,4,7,7-pentametil-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-2-il) metil] benzoato de metilo

[000296] A una solución agitada de 4-[(3,4,4,7,7-pentametil-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-2-il)carbonil]-

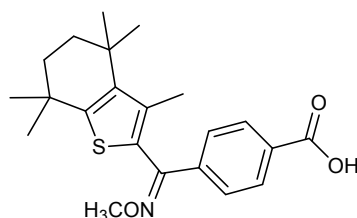
benzoato de metilo (0,3 g, 0,8 mmol) en piridina (4,9 g, 62,0 mmol), se le agregó $\text{NH}_4\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (0,11 g, 1,6 mmol) bajo atmósfera de N_2 . Luego la mezcla de reacción fue calentada a 100°C durante la noche. Se removi6 completamente la piridina bajo vacio; el residuo fue disuelto en acetato de etilo, lavado con agua y salmuera, secado sobre Na_2SO_4 , filtrado y concentrado al vacio. La masa cruda asi obtenida fue purificada por medio de columna de cromatografia sobre silica gel, usando eter de petroleo (60-80) y acetato de etilo como eluyente. El producto (isomero-1) fue separado y se obtuvo como un liquido amarillo (0,2 g, rendimiento: 64,85%): MS (ESI, 120 eV): $m/z = 386,0$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Compuesto 3: ácido 4-[(E)-(Hidroxiimino) (3,4,4,7,7-pentametil-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-2-il) metil] benzoico

[000297] Un matraz de fondo redondo de 50 mL cargado con 4-[(E, Z)-(hidroxiimino) (3,4,4,7,7-pentametil-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-2-il)metil] benzoato de metilo (0,2 g, 0,5 mmol) y THF (1 mL), fue agitado y se le agregó una solución de NaOH acuosa 5 M (0,2 g, 10,0 mmol) y metanol (1 mL). La mezcla de reacción fue agitada adicionalmente a RT por alrededor de 2h. La mezcla de reacción fue concentrada; el residuo fue disuelto en una cantidad mínima de agua, acidificado a pH 3 bajo enfriamiento, extraído con acetato de etilo. La capa orgánica fue lavada con agua y salmuera, secada sobre Na_2SO_4 anhidro, filtrada y concentrada al vacio. Uno de los isómeros fue separado por cristalización; el compuesto disuelto en una mínima cantidad de acetato de etilo, se le agregaron una pocas gotas de eter, seguido por hexano para dar el compuesto del título como un

sólido amarillo (0,17 g, rendimiento: 91,52%): MS (ESI, 120 eV):
 $m/z = 372,2 (M+H)^+$.

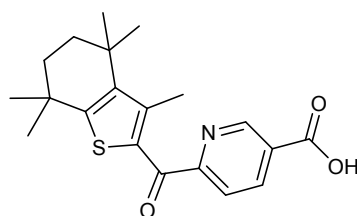
Ejemplo 4: ácido 4-[(*E*, *Z*)-(Metoxiimino) (3,4,4,7,7-pentametil-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-2-il) metil] benzoico



4

[000298] El compuesto 4 fue sintetizado a partir de 4-[(3,4,4,7,7-pentametil-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-2-il)carbonil]benzoato de metilo y la hidrolisis de 4-[(*E*, *Z*)-(metoxiimino) (3,4,4,7,7-pentametil-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-2-il)metil]benzoato de metilo al seguir el procedimiento similar descrito en esquema 3 (0,025 g, rendimiento: 26,0%); pureza: 98,96%.

Ejemplo 5: ácido 6-[(3,4,4,7,7-Pentametil-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-2-il) carbonil] piridin-3-carboxílico

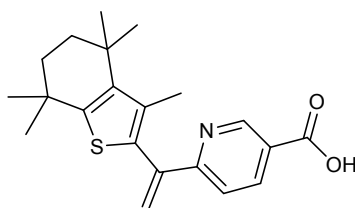


5

[000299] El compuesto 5 fue sintetizado a partir de 3,4,4,7,7-pentametil-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno y metil 6-

(clorocarbonil) piridin-3-carboxilato al seguir un procedimiento similar al del esquema 1 (0,008 g, rendimiento: 55,47%); pureza: 99,38%.

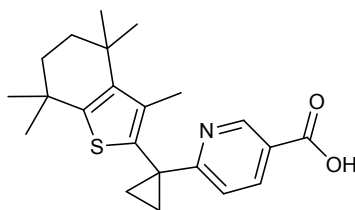
Ejemplo 6: ácido 6-[1-(3,4,4,7,7-Pentametil-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-2-il) etenil] piridin-3-carboxílico



6

[000300] El compuesto 6 fue sintetizado a partir de 3,4,4,7,7-pentametil-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno y 6-(clorocarbonil)piridin-3-carboxilato de metilo al seguir un procedimiento similar al del esquema 1 (0,012 g, rendimiento: 62,44%); pureza: 98,37%.

Ejemplo 7: ácido 6-[1-(3,4,4,7,7-Pentametil-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-2-il) ciclopropil] piridin-3-carboxílico

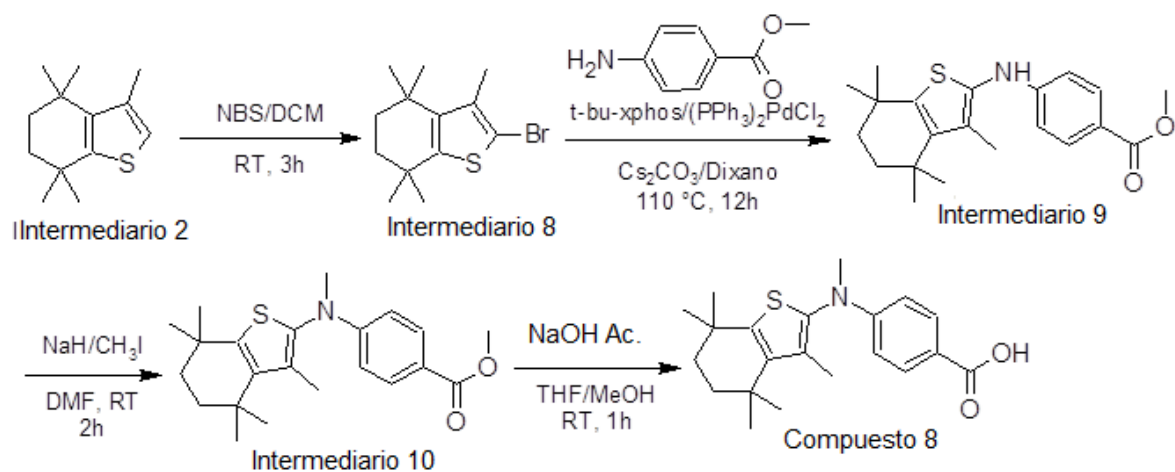


7

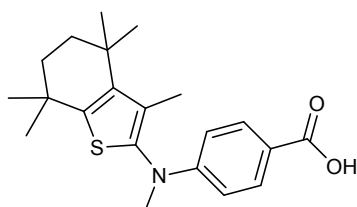
[000301] El compuesto 7 fue sintetizado a partir de 6-[1-(3,4,4,7,7-pentametil-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-2-il)etenil]piridin-3-carboxilato de metilo y la hidrolisis de

metil6-[1-(3,4,4,7,7-pentametil-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-2-il) ciclopropil]piridin-3-carboxilato al seguir un procedimiento descrito en el esquema 2 (0,015 g, rendimiento: 40,6%); pureza: 99,26%.

Esquema 4



Ejemplo 8:



8

[000302] El compuesto 8 fue sintetizado a partir de 2-bromo-3,4,4,7,7-pentametil-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno y 4-aminobenzoato de metilo al seguir un procedimiento descrito en el esquema 4; pureza: 97,45%.

Intermediario 8: 2-Bromo-3,4,4,7,7-pentametil-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno

[000303] A una solución agitada de 3,4,4,7,7-pentametil-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno (1,2 g, 5,8 mmol) en DCM (5 mL), se le agregó NBS (1 g, 5,6 mmol) y se agitó a RT por 3h. La mezcla de reacción fue desactivada con hielo, extraída con DCM y los extractos orgánicos combinados, lavados con agua y salmuera, secados sobre Na₂SO₄ anhidro, y concentrados al vacío. El producto crudo resultante fue purificado por medio de columna de cromatografía de sílica gel para dar el compuesto del título como un líquido incoloro (1,0 g, rendimiento: 62,5%): ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 2,16(s, 3H), 1,58(s, 4H), 1,19-1,20(d, 12H).

Intermediario 9: 4-[(3,4,4,7,7-pentametil-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-2-il)amino]benzoato de metilo

[000304] A una solución agitada de 2-bromo-3,4,4,7,7-pentametil-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno (0,26 g, 0,9 mmol) en dioxano (5 mL), se le agregó 4-aminobenzoato de metilo (0,16 g, 1,1 mmol), CS₂CO₃ (0,88 g, 6,5 mmol) bajo atmósfera de argón. Después de purgar la mezcla de reacción con argón por alrededor de 10 minutos, se le agregó t-butylxphos (0,007 g, 0,02 mmol) y Pd (PPh₃)₂Cl₂ (0,031 g, 0,044 mmol) y la mezcla de reacción fue calentada a 110°C durante la noche. La mezcla de reacción fue inactivada con agua y extraída con acetato de etilo y los extractos orgánicos fueron lavados con agua y salmuera, secada sobre anhidro Na₂SO₄, y concentrado al vacío. El producto crudo resultante fue purificado por medio de columna de cromatografía sobre sílica gel, usando éter de petróleo (60-80) y acetato de

etilo como eluyente para dar el producto del título como un sólido amarillo (0,09 g, rendimiento: 27,97%).

Intermediario 10: 4-[metil (3,4,4,7,7-pentametil-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-2-il) amino] benzoato metilo

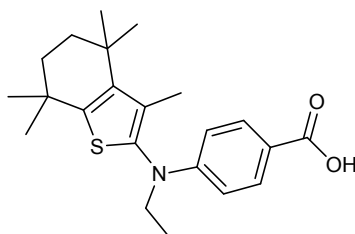
[000305] A una solución agitada de NaH (0,042 g, 0,31 mmol) en DMF (2 mL), se le agregó 6-[(3,4,4,7,7-pentametil-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-2-il)amino] piridin-3-carboxilato (0,07 g, 0,2 mmol) en DMF (2 mL) gota a gota a 0°C. Después de 30 min, se le agregó CH₃I (0,045 g, 0,31 mmol) a la solución anterior y se permitió que la solución resultante fuera agitada a RT por 2h. La mezcla de reacción fue desactivada con una solución de NH₄Cl saturada y extraído con acetato de etilo. Los extractos orgánicos fueron lavados con agua y salmuera, secados sobre Na₂SO₄ anhidro, y concentrados al vacío. El producto crudo resultante fue purificado por medio de columna de cromatografía sobre sílica gel, usando éter de petróleo (60-80) y acetato de etilo como eluyente para dar el producto del título como un sólido blanco (0,025 g, rendimiento: 33,65%): ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7,80-7,83(d, 2H), 6,52-6,55(d, 2H), 3,78(s, 3H), 3,20(s, 3H), 1,90(s, 3H), 1,63(s, 4H), 1,22-1,23(d, 12H).

Compuesto 8: ácido 4-[Metil (3,4,4,7,7-pentametil-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-2-il) amino] benzoico

[000306] A un matraz de fondo redondo de 25 mL cargado con 4-[metil(3,4,4,7,7-pentametil-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-2-il)amino]benzoato de metilo (0,025 g, 0,0672 mmol) y THF (0,5 mL), se le agregó una solución acuosa de NaOH 5 M (0,04 g, 1,7

mmol) y metanol (0,5 mL). La solución de reacción fue agitada a RT por alrededor de 1h. La mezcla de reacción fue concentrada; el residuo fue disuelto en una cantidad mínima de agua, acidificada a pH 3 bajo enfriamiento y extraído con acetato de etilo. La capa orgánica fue lavada con agua y salmuera, secada sobre Na₂SO₄ anhidro, y concentrada al vacío. El sólido obtenido fue además purificado por medio de trituración con hexano para dar el compuesto del título como un sólido amarillo (0,011 g, rendimiento: 45,83%): MS (ESI, 120 eV): m/z = 358,1 (M+H)⁺.

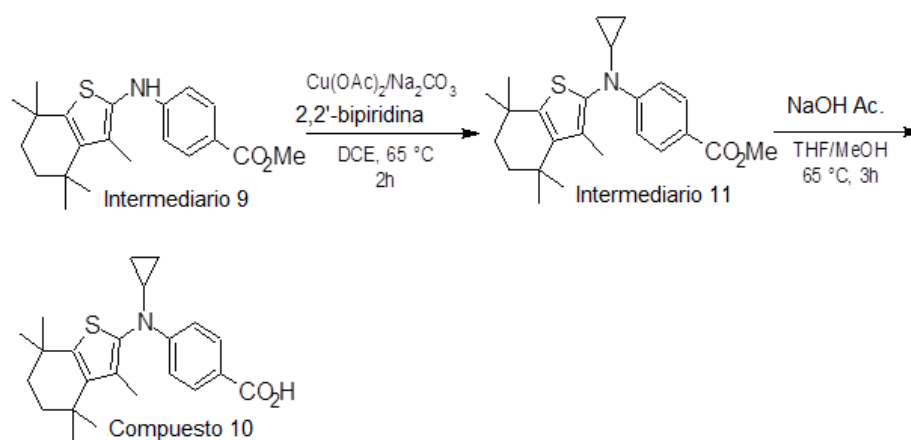
Ejemplo 9: ácido 4-[Etil (3,4,4,7,7-pentametil-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-2-il) amino] benzoico



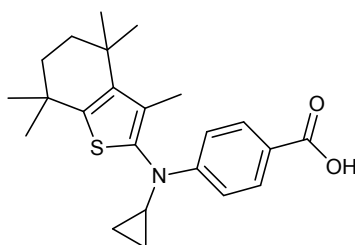
9

[000307] El compuesto 9 fue sintetizado a partir de 2-bromo-3,4,4,7,7-pentametil-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno y 4-aminobenzoato de metilo al seguir el procedimiento similar descrito en esquema 4 (0,03 g, rendimiento: 50,25%); pureza: 99,17%.

Esquema 5



Ejemplo 10: ácido 4-[Ciclopropil (3,4,4,7,7-pentametil-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzo tiofen-2-il) amino] benzoico



10

[000308] El compuesto 10 fue sintetizado a partir de 2-bromo-3,4,4,7,7-pentametil-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno y 4-aminobenzoato de metilo y la N-alquilación de éster (intermediario 9) con ácido ciclopropilborónico en presencia de acetato de cobre y seguido por el proceso de hidrolisis descrito en el esquema 5; pureza: 98,42%.

Intermediario 11: 4-[ciclopropil (3,4,4,7,7-pentametil-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-2-il) amino] benzoato de metilo

[000309] A un matraz de fondo redondo de dos cuellos de 25 mL cargado con acetato de cobre (II) (0,11 g, 0,56 mmol), se le

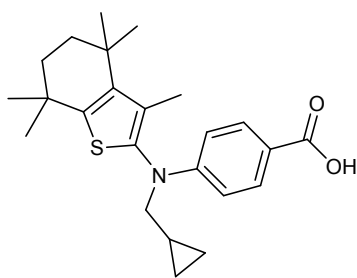
agregó 2,2'-bipiridina (0,087 g, 0,56 mmol) en DCE (5 mL). La mezcla de reacción fue calentada a 70°C por 30 min, a continuación de lo cual se le agregó ácido ciclopropilborónico (0,096 g, 1,12 mmol), 4-[(3,4,4,7,7-pentametil-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-2-il)amino]benzoato de metilo (0,2 g, 0,6 mmol), Na₂CO₃ (0,12 g, 1,12 mmol) y tamices moleculares (0,2 g) a 70°C y se continuó el calentamiento durante la noche. La mezcla de reacción fue inactivada con agua, extraída con acetato de etilo. Los extractos combinados fueron lavados con agua y solución de salmuera. La capa orgánica fue secada sobre Na₂SO₄ anhidro y concentrada bajo presión reducida. El producto crudo obtenido fue purificado con TLC preparativo para dar el compuesto del título como un semi-sólido amarillo (0,04 g, rendimiento: 18,06%): ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7,80-7,83(d, 2H), 6,73-6,76(d, 2H), 3,78(s, 3H), 2,69-2,74(m, 1H), 1,83(s, 3H), 1,63(s, 4H), 1,21-1,23(d, 12H), 0,80-0,82(m, 2H), 0,60-0,61(m, 2H).

Compuesto 10: ácido 4-[Ciclopropil (3,4,4,7,7-pentametil-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzo tiofen-2-il) amino] benzoico

[000310] A un matraz de fondo redondo de 25 mL cargado con 4-[ciclopropil(3,4,4,7,7-pentametil-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-2-il)amino]benzoato de metilo (0,04 g, 0,1 mmol) y THF (0,5 mL), se le agregó una solución acuosa de hidróxido de sodio 5 M (0,024 g, 0,6 mmol) y metanol (0,5 mL). La solución de reacción fue calentada a 50°C durante la noche. La mezcla de reacción fue concentrada; el residuo fue disuelto en una cantidad mínima de agua, acidificado a pH 3 bajo enfriamiento y extraído con acetato de etilo. La capa orgánica fue lavada con agua y

salmuera, secada sobre Na₂SO₄ anhidro, y concentrado al vacío. El sólido obtenido fue además purificado por trituración con hexano para dar el compuesto del título como un sólido blanco (0,012 g, rendimiento: 31,3%): MS (ESI, 120 eV): m/z =384,2 (M+H)⁺.

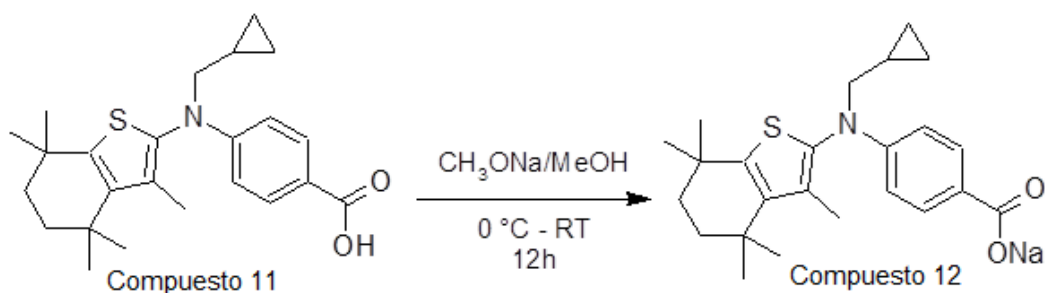
Ejemplo 11: ácido 4-[(Ciclopropilmetil) (3,4,4,7,7-pentametil-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-2-il) amino] benzoico



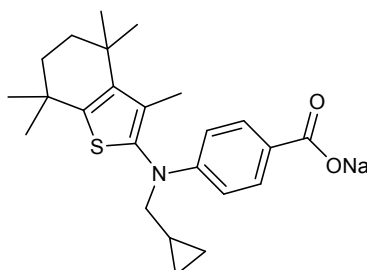
11

[000311] El compuesto 11 fue sintetizado a partir de 2-bromo-3,4,4,7,7-pentametil-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno y 4-aminobenzoato de metilo al seguir el procedimiento similar descrito en esquema 4 (0,025 g, rendimiento: 52,08%). pureza: 98,83%.

Esquema 6



[000312] El compuesto 12 fue sintetizado a partir de ácido 4-[(ciclopropilmetil)(3,4,4,7,7-pentametil-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-2-il)amino]benzoico y metóxido de sodio en metanol al seguir un procedimiento descrito en el esquema 6; pureza: 96,75%.

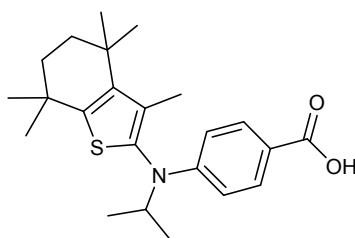


12

Compuesto 12: 4-[(ciclopropilmetil) (3,4,4,7,7-pentametil-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-2-il) amino] benzoato de sodio

[000313] A una solución agitada de ácido 4-[(ciclopropilmetil)(3,4,4,7,7-pentametil-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-2-il)amino]benzoico (0,1 g, 0,25 mmol) en MeOH, se le agregó lentamente una solución 1M de CH₃ONa (0,014 g, 0,25 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción fue agitada a RT por 12h. Se removió el solvente bajo presión reducida. Se agregó metanol a la goma resultante y se removió completamente bajo vacío elevado. Este proceso fue repetido hasta que no hubiera agua. El material gomoso obtenido fue cristalizado con acetato de etilo y n-hexano para dar un sólido blanquecino (0,04 g, rendimiento: 32,00%): MS (ESI, 120 eV): m/z = 398,1(M-22)⁺.

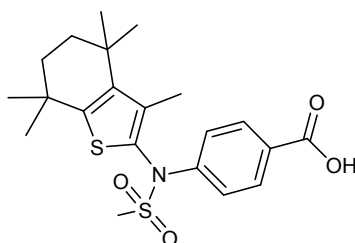
Ejemplo 13: ácido 4-[(3,4,4,7,7-Pentametil-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-2-il) (propan-2-il) amino] benzoico



13

[000314] El compuesto 13 fue sintetizado a partir de 2-bromo-3,4,4,7,7-pentametil-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno y 4-aminobenzoato de metilo al seguir el procedimiento similar descrito en esquema 4 (0,007g, rendimiento: 72,72%); pureza: 85,93%.

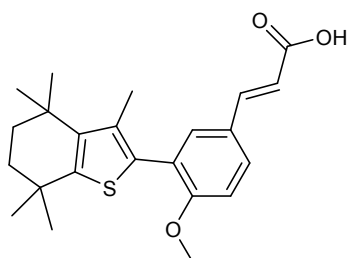
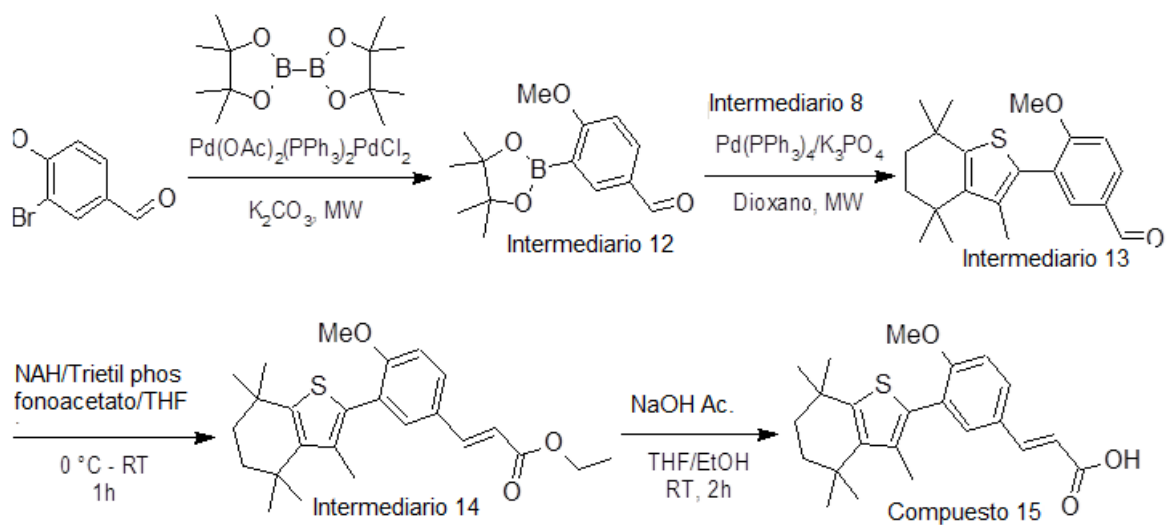
Ejemplo 14: ácido 4-[(Metilsulfonil) (3,4,4,7,7-pentametil-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-2-il) amino] benzoico



14

[000315] El compuesto 14 fue sintetizado a partir de 2-bromo-3,4,4,7,7-pentametil-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno y 4-aminobenzoato de metilo al seguir el procedimiento similar descrito en esquema 4 (0,020 g, rendimiento: 58,99%); pureza: 91,67%.

Esquema 7



15

[000316] El compuesto 15 fue sintetizado a partir de 2-bromo-3,4,4,7,7-pentametil-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno y 4-metoxi-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzaldehído al seguir un procedimiento descrito en el esquema 7; pureza: 94,87%.

Intermediario 12: 4-Metoxi-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) benzaldehído

[000317] A una solución agitada de 3-bromo-4-metoxibenzaldehído (2,0 g, 9,3 mmol) en dioxano (5 mL), se le agregó bis(pinacolato)diborónico (2,82 g, 11,1 mmol) en 1,4-dioxano (10,0 mL) y acetato de potasio (2,73 g, 27,9 mmol) a 0°C

bajo atmósfera de argón. Luego se agregó $(\text{PPh}_3)_2\text{PdCl}_2$ (0,38 g, 0,465 mmol) y se permitió que la reacción fuera completada bajo condiciones de microondas. La mezcla de reacción así obtenida fue diluida con acetato de etilo, lavado con agua y una solución de salmuera, secada sobre Na_2SO_4 anhidro y concentrado al vacío. El producto crudo resultante fue purificado por medio de combiflash, para dar el compuesto del título como un sólido rosado pálido (1,3 g, rendimiento: 53,76%): ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 9,83(s, 1H), 8,13(s, 1H), 7,88-7,91(d, 1H), 6,89-6,92(d, 1H), 3,86(s, 3H), 1,3(s, 12H).

Intermediario 13: 4-Metoxi-3-(3,4,4,7,7-pentametil-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-2-il) benzaldehído

[000318] A una solución agitada de 4-metoxi-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzaldehído (1,0 g, 3,8 mmol) en dioxano (10 mL), se le agregó 2-bromo-3,4,4,7,7-pentametil-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno (1,2 g, 4,1 mmol) en 1,4 dioxano (10 mL), agua (3 mL) y fosfato de potasio tribásico (2,42 g, 11,4 mmol). La mezcla de reacción fue purgada con argón por alrededor de 10 min, seguido por la adición de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,2 g, 0,1 mmol). La reacción fue realizada bajo condiciones de microondas. La mezcla de reacción fue diluida con acetato de etilo, lavada con agua y solución de salmuera, secada sobre Na_2SO_4 anhidro y concentrada al vacío. El producto crudo resultante fue purificado por medio de combiflash, para dar el compuesto del título como un semi-sólido amarillo pálido (0,7 g, rendimiento: 52,63%).

Intermediario 14: (2E)-3-[4-metoxi-3-(3,4,4,7,7-pentametil-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-2-il) fenil] prop-2-enoato de etilo

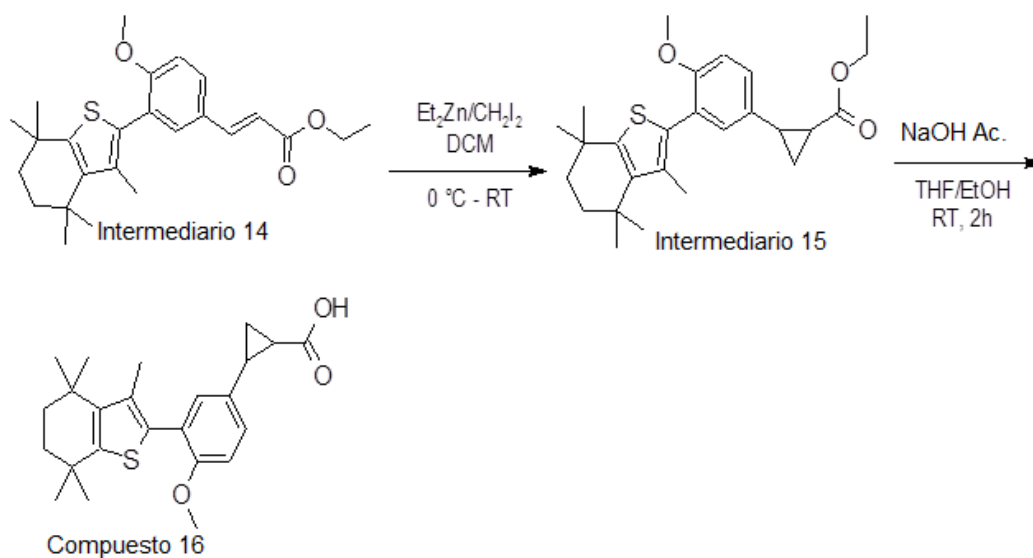
[000319] A un matraz de fondo redondo de 50 mL cargado con NaH (0,098 g, 4,0 mmol) y THF (20,0 mL), se le agregó 4-metoxi-3-(3,4,4,7,7-pentametil-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-2-il)benzaldehído (0,7 g, 2,0 mmol) a 0°C seguido por fosfinoacetato trietilo (0,92 g, 4,0 mmol) y el matraz fue agitado a RT por 1h. La mezcla de reacción fue inactivada con agua y extraído con acetato de etilo. La capa orgánica fue lavada con agua y solución de salmuera, secada sobre Na₂SO₄ anhidro y concentrado al vacío. El producto crudo resultante fue purificado por medio de combiflash para dar el compuesto del título como un aceite incoloro (0,74 g, rendimiento: 89,68%).

Compuesto 15: ácido (2E)-3-[4-Metoxi-3-(3,4,4,7,7-pentametil-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-2-il) fenil] prop-2-enoico

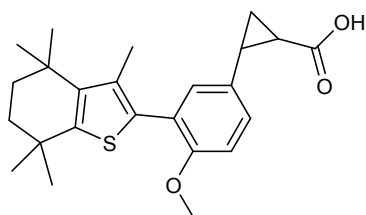
[000320] A un matraz de fondo redondo de 50 mL cargado con (2E)-3-[4-metoxi-3-(3,4,4,7,7-pentametil-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-2-il) fenil] prop-2-enoato de etilo (0,065 g, 0,15 mmol) y THF (2 mL), se le agregó NaOH (0,012 g, 0,31 mmol) y EtOH (2 mL) y se agitó a RT por 2h. La mezcla de reacción fue concentrada bajo presión reducida y lavada con éter. El residuo obtenido fue acidificado con HCl 1N y extraído con acetato de etilo. El extracto combinado fue luego lavado con agua, solución de salmuera y secado sobre Na₂SO₄ anhidro, filtrado y concentrado. El producto obtenido fue triturado con n-hexano

para dar el producto del título como un sólido blanco (0,035 g, rendimiento: 45,5%): MS (ESI, 120 eV): $m/z = 385,2 (M+H)^+$.

Esquema 8



[000321] El compuesto 16 fue sintetizado a partir de (2*E*)-3-[4-metoxi-3-(3,4,4,7,7-pentametil-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-2-il)fenil]prop-2-enoato de etilo y la hidrólisis de 2-[4-metoxi-3-(3,4,4,7,7-pentametil-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-2-il)fenil]ciclopropancarboxilato de etilo al seguir un procedimiento descrito en el esquema 8; pureza: 96,17%.



16

Intermediario 15: 2-[4-metoxi-3-(3,4,4,7,7-pentametil-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-2-il) fenil]ciclopropancarboxilato de etilo

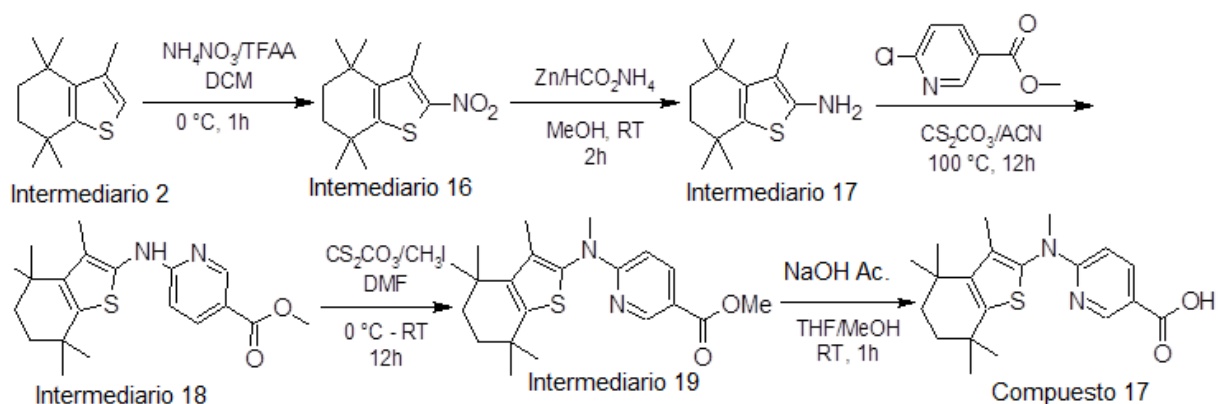
[000322] A una solución agitada de (2E)-3-[3-metoxi-4-(3,4,4,7,7-pentametil-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-2-il)fenil]prop-2-enoato de etilo (0,1 g, 0,24 mmol) en DCM (2 mL), se le agregó CH₂I₂ (0,78 g, 2,9 mmol) seguido por la adición de dietilo de zinc [1,45 mL (solución 1M en heptano), 1,4 mmol] a 0°C. La mezcla de reacción fue agitada a RT hasta la finalización. La mezcla de reacción fue luego desactivada con hielo y extraída con acetato de etilo y lavada con agua y solución de salmuera, secada sobre Na₂SO₄ anhidro y concentrada bajo vacío reducido. El producto obtenido fue purificado por medio de TLC preparativo para dar el producto del título como un aceite incoloro (0,017 g, rendimiento: 19,9%).

Compuesto 16: ácido 2-[4-Metoxi-3-(3,4,4,7,7-pentametil-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-2-il) fenil] ciclopropancarboxílico

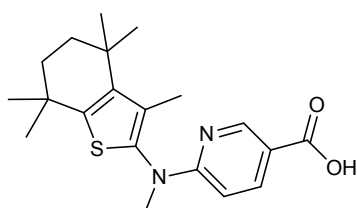
[000323] A un matraz de fondo redondo de 25 mL cargado con 2-[4-metoxi-3-(3,4,4,7,7-pentametil-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-2-il) fenil] ciclopropanocarboxilato de etilo (0,017 g, 0,04 mmol) en THF (1mL), se le agregó NaOH (0,008 g, 0,2 mmol) en agua y etanol (1mL). La mezcla de reacción fue agitada a RT por 2h. La mezcla de reacción fue concentrada bajo presión reducida y lavada con éter. El residuo obtenido fue acidificado con HCl 1N y extraído con acetato de etilo. El extracto combinado fue lavado con agua, solución de salmuera y secado sobre Na₂SO₄ anhidro y concentrado. El producto obtenido fue

purificado por medio de TLC preparativo para dar el producto del título como un semi-sólido amarillo pálido (0,0011 g, rendimiento: 6,27%): MS (ESI, 120 eV): $m/z = 399,2 (M+H)^+$.

Esquema 9



[000324] El compuesto 17 fue sintetizado a partir de 3,4,4,7,7-pentametil-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-2-amina y 6-cloropiridin-3-carboxilato de metilo al seguir un procedimiento descrito en el esquema 9; pureza: 98,40%.



17

Intermediario 16: 3,4,4,7,7-Pentametil-2-nitro-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzo tiofeno

[000325] A una solución agitada de 3,4,4,7,7-pentametil-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno (4,8 g, 23,1 mmol) en DCM (15 mL), se le agregó gota a gota NH_4NO_3 (2,22 g, 27,7 mmol) y TFAA

(14,5 g, 69,2 mmol) a 0°C. Se mantuvo la mezcla de reacción a 0°C por 1h. La mezcla fue luego desactivada con hielo y extraída con acetato de etilo, lavada con agua y solución de salmuera. La capa orgánica fue secada sobre Na₂SO₄ anhidro y concentrada bajo vacío para obtener el aceite crudo, que fue purificado por medio de cromatografía de columna con sílica gel para dar el compuesto como un líquido amarillo (1,2 g, rendimiento: 20,44%).

Intermediario 17: 3,4,4,7,7-Pentametil-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-2-amina

[000326] A una solución agitada de 3,4,4,7,7-pentametil-2-nitro-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno (1,6 g, 6,3 mmol) en metanol (15 mL), se le agregó formato de amonio (1,99 g, 31,6 mmol) seguido por la adición de polvo de zinc (2,0 g, 30,6 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción fue agitada a RT por 2h. La mezcla de reacción fue concentrada bajo presión reducida. El residuo obtenido fue lavado con agua, solución de salmuera, y secado sobre Na₂SO₄ anhidro y concentrado al vacío. El producto crudo obtenido fue purificado por medio de cromatografía de columna con sílica gel para dar el compuesto del título como un líquido amarillo (0,8 g, rendimiento: 57,14%).

Intermediario 18: 6-[(3,4,4,7,7-pentametil-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-2-il) amino] piridin-3-carboxilato de Metilo

[000327] A una solución agitada de 3,4,4,7,7-pentametil-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-2-amina (0,25 g, 1,17 mmol) en acetonitrilo (3 mL), se le agregó 6-cloropiridin-3-carboxilato de metilo (0,1 g, 0,58 mmol) y Cs₂CO₃ (0,6 g, 1,74 mmol). La mezcla

de reacción fue calentada a reflujo a 100°C durante la noche. La mezcla de reacción fue inactivada con agua y extraído con acetato de etilo, lavada con agua y solución de salmuera. La capa orgánica fue secada sobre Na₂SO₄ anhidro y concentrada bajo vacío para obtener el aceite crudo, que fue purificado por medio de cromatografía de columna con sílica gel para dar el compuesto del título como un sólido amarillo (0,15 g, rendimiento: 72,58%).

Intermediario 19: 6-[metil(3,4,4,7,7-pentametil-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-2-il)amino]piridin-3-carboxilato de metilo

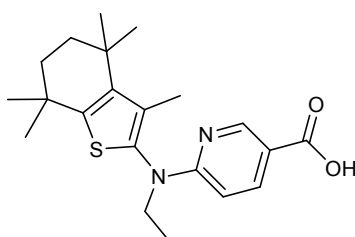
[000328] A una solución agitada de NaH (0,011 g, 0,45 mmol) en DMF (4 mL), 6-[(3,4,4,7,7-pentametil-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-2-il)amino] piridin-3-carboxilato de metilo (0,1 g, 0,28 mmol) en DMF (4 mL) fue agregado a 0°C. Después de 30 min, se le agregó CH₃I (0,063 g, 0,45 mmol) a 0°C. Se permitió la agitación de la mezcla de reacción a RT por 1h. La mezcla de reacción fue desactivada con hielo y extraído con acetato de etilo, lavada con agua y solución de salmuera. La capa orgánica fue secada sobre Na₂SO₄ anhidro y concentrada bajo vacío para obtener el compuesto del título como un líquido amarillo, el que fue llevado como tal al siguiente paso (0,1 g, rendimiento: 89,47%).

Compuesto 17: ácido 6-[Metil (3,4,4,7,7-pentametil-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-2-il) amino] piridin-3-carboxílico

[000329] A una solución agitada de 6-[metil(3,4,4,7,7-pentametil-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-2-il)amino]piridin-3-carboxilato de metilo (0,1 g, 0,3 mmol) en THF (2 mL), metanol (2

mL) y agua (2 mL), se le agregó NaOH (0,043 g, 1,0 mmol) a 0°C. Luego fue agitada a RT durante la noche. La mezcla de reacción fue concentrada. La sal así obtenida fue lavada con éter. El residuo fue disuelto en una cantidad mínima de agua, acidificado con HCl 1,5 N y extraído con acetato de etilo, secado y concentrado para obtener el producto crudo. Fue purificado por medio de TLC preparativo para producir el compuesto del título como sólido amarillo (0,02 g, rendimiento: 18,6%). MS (ESI, 120 eV): $m/z = 359,1$ (M+H)⁺.

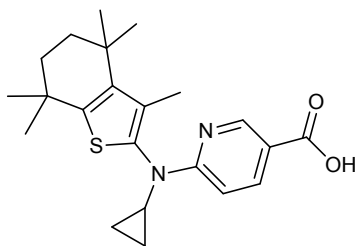
Ejemplo 18: ácido 6-[Etil(3,4,4,7,7-pentametil-4,5,6,7-tetrahydro-1-benzotiofen-2-il) amino] piridin-3-carboxílico



18

[000330] El compuesto 18 fue sintetizado a partir de 3,4,4,7,7-pentametil-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-2-amina y 6-cloropiridin-3-carboxilato de metilo al seguir el procedimiento similar descrito en esquema 9 (0,025 g, rendimiento: 21,57%); pureza: 94,38%.

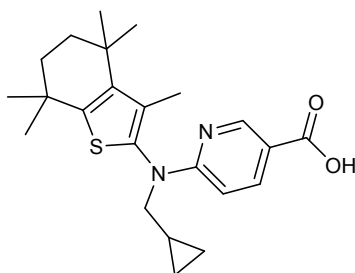
Ejemplo 19: ácido 6-[Ciclopropil(3,4,4,7,7-pentametil-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-2-il)amino]piridin-3-carboxílico



19

[000331] El compuesto 19 fue sintetizado a partir de 3,4,4,7,7-pentametil-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-2-amina y 6-cloropiridin-3-carboxilato de metilo por medio de un procedimiento similar mencionado en el esquema 9. Adicionalmente, la N-alquilación del éster (intermediario 18) con ácido ciclopropilborónico fue alcanzada seguida por un procedimiento similar descrito para la preparación del intermediario 11 en esquema 5 (0,109 g, rendimiento: 52,02%); pureza: 98,35%.

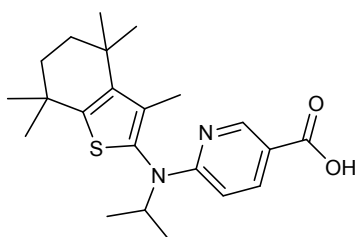
Ejemplo 20: ácido 6-[(Ciclopropilmetil) (3,4,4,7,7-pentametil-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-2-il) amino] piridin-3-carboxílico



20

[000332] El compuesto 20 fue sintetizado a partir de 3,4,4,7,7-pentametil-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-2-amina y 6-cloropiridin-3-carboxilato de metilo al seguir un procedimiento similar al del esquema 9 (0,025 g, rendimiento: 17,85%); pureza: 98,96%.

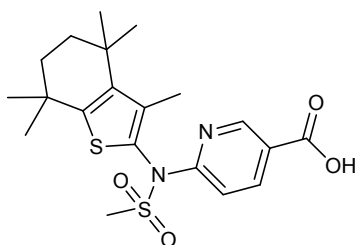
Ejemplo 21: ácido 6-[(3,4,4,7,7-Pentametil-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-2-il) (propan-2-il) amino] piridin-3-carboxílico



21

[000333] El compuesto 21 fue sintetizado a partir de 3,4,4,7,7-pentametil-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-2-amina y 6-cloropiridin-3-carboxilato de metilo al seguir un procedimiento similar al del esquema 9 (0,012 g, rendimiento: 25,94%); pureza: 95,69%.

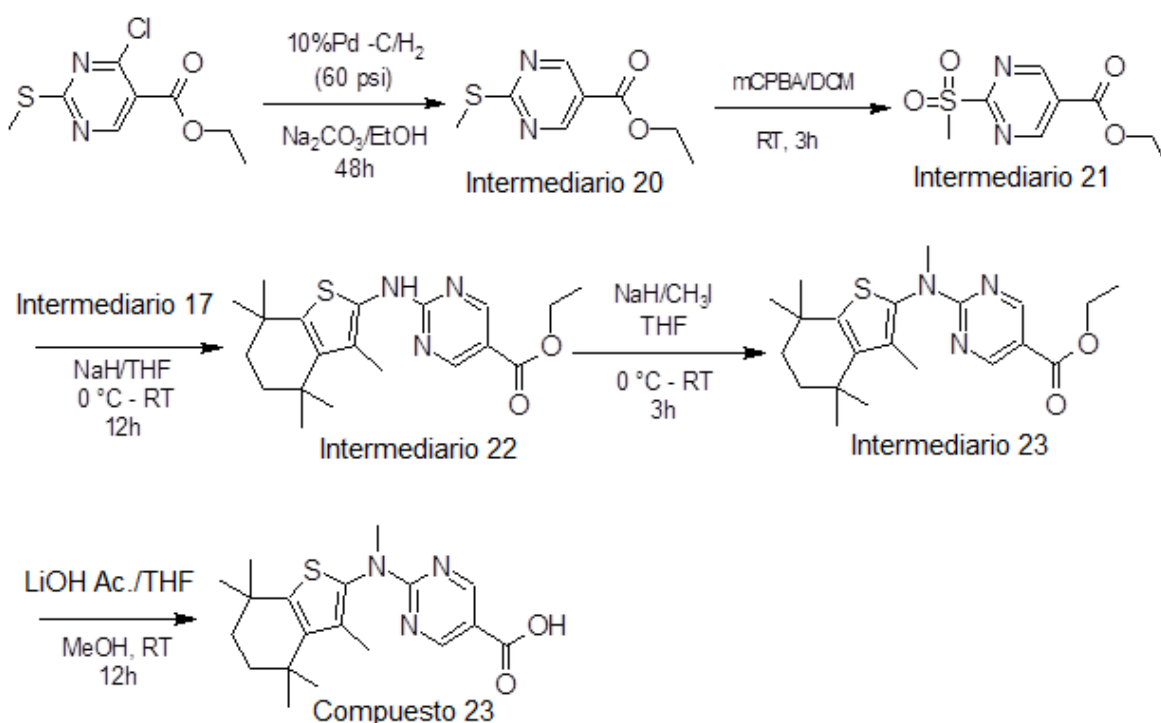
Ejemplo 22: ácido 6-[(Metilsulfonil) (3,4,4,7,7-pentametil-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-2-il) amino] piridin-3-carboxílico



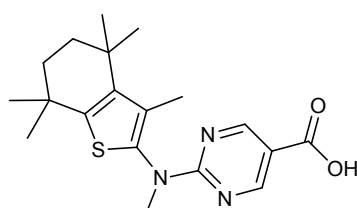
22

[000334] El compuesto 22 fue sintetizado a partir de 3,4,4,7,7-pentametil-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-2-amina y 6-cloropiridin-3-carboxilato de metilo al seguir un procedimiento similar al del esquema 9 (0,02 g, rendimiento: 64,52%); pureza: 98,13%: pureza: 98,13%.

Esquema 10



Ejemplo 23: ácido 2-[Metil (3,4,4,7,7-pentametil-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-2-il) amino] pirimidin-5-carboxílico



23

[000335] El compuesto 23 fue sintetizado a partir de 3,4,4,7,7-pentametil-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-2-amina y

2-(metilsulfonil)pirimidin-5-carboxilato de etilo al seguir un procedimiento descrito en el esquema 10; pureza: 90,31%.

Intermediario 20: 2-(metilsulfanil) pirimidin-5-carboxilato de etilo

[000336] A una solución agitada de 4-cloro-2-(metilsulfanil)pirimidin-5-carboxilato de etilo (4,0 g, 17,2 mmol) en etanol en un vaso de hidrogenación, se agregó Na_2CO_3 (1,4 g, 16,7 mmol) y Pd-C 10% (2,0 g) y desgasificó por alrededor de 10 min. Se mantuvo la mezcla de reacción en un agitador hidrogenador parr (60 psi) por 48h. La mezcla de reacción fue filtrada a través de celite, lavada con etanol, concentrada bajo presión reducida para obtener el producto del título como un líquido amarillo pálido (3,3 g. rendimiento: 98,2 g,%). $m/z = 199,1 (\text{M}+\text{H})^+$.

Intermediario 21: 2-(metilsulfonil) pirimidin-5-carboxilato de etilo

[000337] A una solución agitada de 2-(metilsulfanil)pirimidin-5-carboxilato de etilo (3,3 g, 16,6 mmol) en DCM (30 mL), se le agregó m-CPBA (11,49 g, 66,5 mmol) en DCM (30 mL) gota a gota. La mezcla de reacción fue agitada a RT por 3h. La mezcla de reacción fue inactivada con agua y extraído con acetato de etilo, lavada con solución de NaHCO_3 saturada, agua y salmuera. La capa orgánica fue secada sobre Na_2SO_4 anhidro y concentrada bajo vacío para obtener el producto como un sólido blanquecino. Esto fue llevado al siguiente paso como tal (2,0 g,

rendimiento: 52,0%); ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 9,48(s, 2H), 4,39-4,46(q, 2H), 3,48(s, 3H), 1,33-1,39(t, 3H).

Intermediario 22: 2-[(3,4,4,7,7-pentametil-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-2-il) amino] pirimidin-5-carboxilato de etilo

[000338] A una solución agitada de NaH (0,31 g, 12,5 mmol) en THF (10,0 mL), 3,4,4,7,7-pentametil-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-2-amina (2,0 g, 8,6 mmol) y 2-(metilsulfonil)pirimidin-5-carboxilato de etilo (1,93 g, 8,6 mmol) en THF(10 mL) fue agregado a 0°C. La mezcla de reacción fue agitada a RT por 12h. La mezcla de reacción fue inactivada con agua y extraído con acetato de etilo, lavada con agua y salmuera. La capa orgánica fue secada sobre Na_2SO_4 anhidro y concentrada bajo vacío para obtener el producto crudo como un líquido color naranja. Esto ha sido tomado al siguiente paso como tal (1,4 g, rendimiento: 44,5%); $m/z = 374,2(\text{M}+\text{H})^+$.

Intermediario 23: 2-[metil (3,4,4,7,7-pentametil-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-2-il) amino] pirimidin-5-carboxilato de etilo

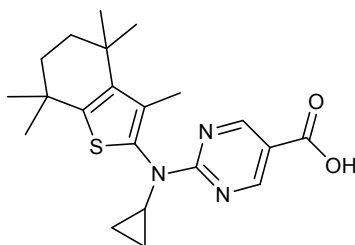
[000339] A una solución agitada de NaH (0,11 g, 4,6 mmol) en THF (3 mL), se le agregó lentamente 2-[(3,4,4,7,7-pentametil-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-2-il) amino] pirimidin-5-carboxilato de etilo (0,7 g, 1,87 mmol) en THF a 0°C, seguido por la adición de CH_3I (0,43 g, 2,9 mmol). La mezcla de reacción fue agitada a RT por 3h. La mezcla de reacción fue desactivada con hielo y extraído con acetato de etilo, lavada con agua y salmuera. La capa orgánica fue secada sobre Na_2SO_4 anhidro y

concentrada bajo vacío para obtener el producto crudo como un líquido color naranja. Este fue tomado como tal para el siguiente paso (0,04 g, rendimiento: 5,4%); $m/z = 388,3 (M+H)^+$.

Compuesto 23: ácido 2-[Metil (3,4,4,7,7-pentametil-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-2-il) amino] pirimidin-5-carboxílico

[000340] A una solución agitada de 2-[metil (3,4,4,7,7-pentametil-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-2-il)amino]pirimidin-5-carboxilato de etilo (0,007 g, 0,018 mmol) en THF (1 mL), se agregó LiOH acuoso (0,0017 g, 0,074 mmol) y metanol (1 mL) y la solución fue agitada a RT durante la noche. La mezcla de reacción fue concentrada; la sal obtenida fue lavada con éter. El residuo fue disuelto en una cantidad mínima de agua, acidificado con HCL 1,5 N y extraído con acetato de etilo, secado y concentrado para obtener el producto del título como un sólido blanco (0,002 g, rendimiento: 30,93%). MS (ESI, 120 eV): $m/z = 360,1 (M+H)^+$.

Ejemplo 24: ácido 2-[Ciclopropil(3,4,4,7,7-pentametil-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-2-il) amino] pirimidin-5-carboxílico

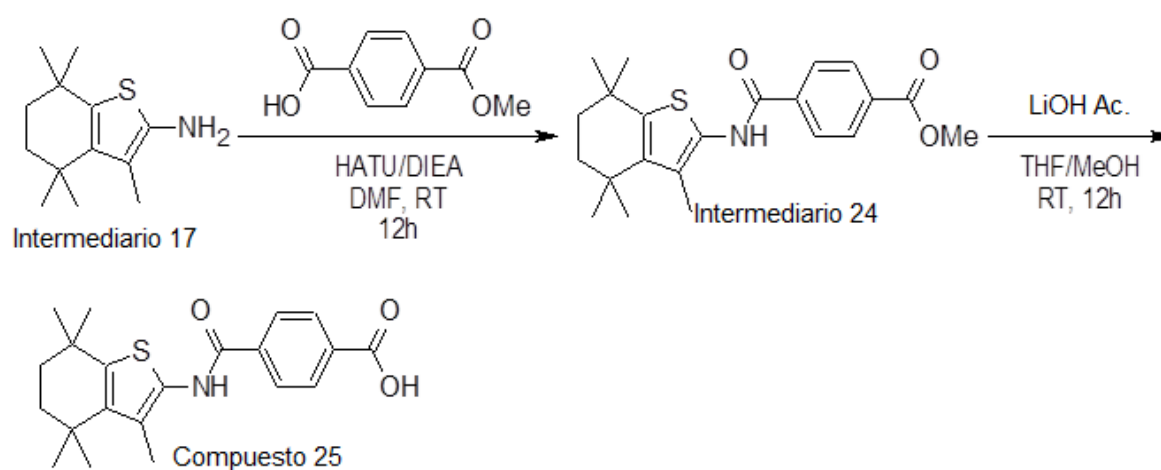


24

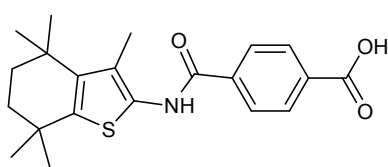
[000341] El compuesto 24 fue sintetizado a partir de 3,4,4,7,7-pentametil-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-2-amina y 2-(metilsulfonil)pirimidin-5-carboxilato de etilo al seguir el

procedimiento similar descrito en esquema 10. Además, la N-alquilación de éster (intermediario 22) con ácido ciclopropilborónico fue lograda al seguir el procedimiento similar descrito para la preparación del intermediario 11 en el esquema 5 (0,0035 g, rendimiento: 15,05%); pureza: 95,10%.

Esquema 11



Ejemplo 25: ácido 4-[(3,4,4,7,7-Pentametil-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-2-il) carbamoil]benzoico



25

[000342] El compuesto 25 fue sintetizado a partir de 3,4,4,7,7-pentametil-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-2-amina y ácido 4-(metoxicarbonil) benzoico al seguir un procedimiento descrito en el esquema 11; pureza: 98,24%.

Intermediario 24: 4-[(3,4,4,7,7-pentametil-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-2-il) carbamoil] benzoato de metilo

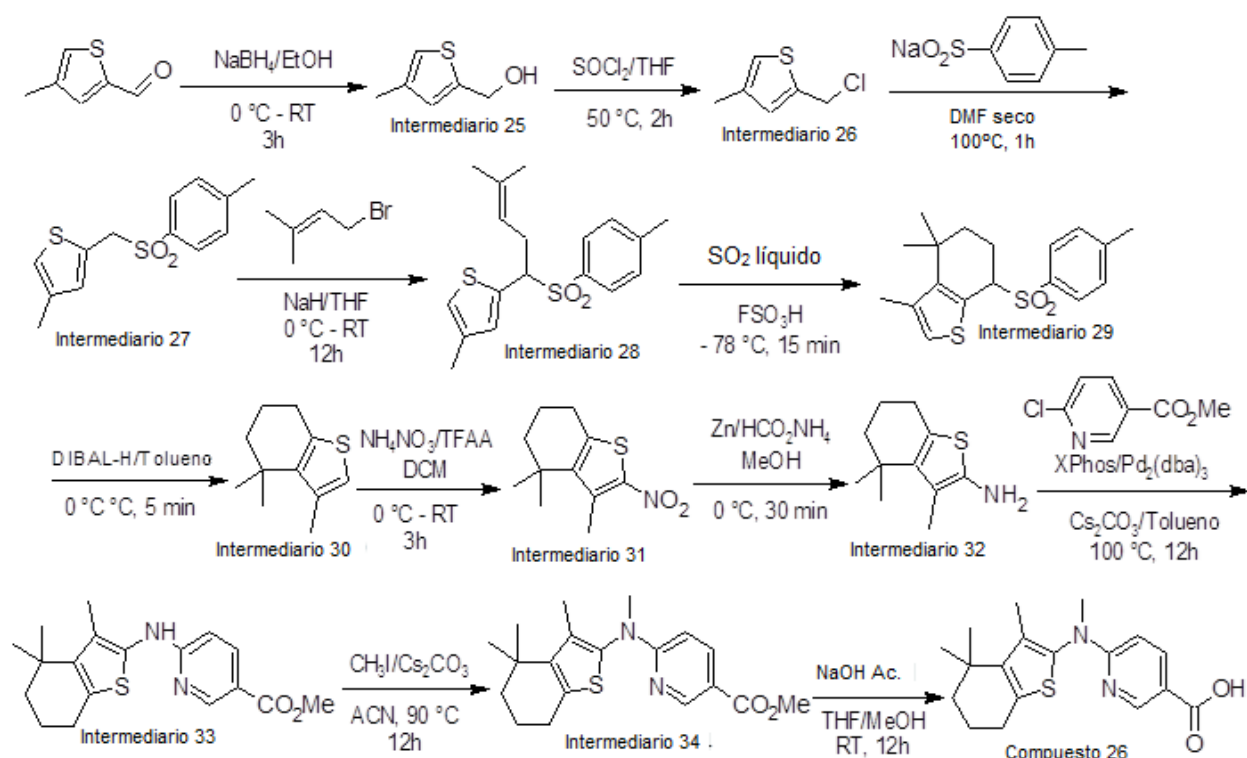
[000343] A una solución agitada de ácido 4-(metoxicarbonil)benzoico (0,16 g, 0,9 mmol) en DMF (3 mL), se le agregó 3,4,4,7,7-pentametil-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-2-amina (0,2 g, 0,9 mmol) y HATU (0,41 g, 1,1 mmol) bajo atmósfera de N₂. Finalmente, DIEA (0,69 g, 5,4 mmol) fue agregado a 0°C. Se permitió que la mezcla de reacción fuera agitada a RT durante la noche. La mezcla de reacción fue desactivada con hielo y extraído con acetato de etilo, lavada con agua y solución de salmuera. La capa orgánica fue secada sobre Na₂SO₄ anhidro y concentrada. El producto crudo obtenido fue purificado por medio de columna de cromatografía para dar el compuesto del título como un sólido amarillo (0,04 g, rendimiento: 11,53%). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 10,21(s, 1H), 8,02-8,10(m, 4H), 3,90(s, 3H), 2,14(s, 3H), 1,66(s, 4H), 1,23-1,26(d, 12H).

Compuesto 25: ácido 4-[(3,4,4,7,7-Pentametil-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-2-il) carbamoil] benzoico

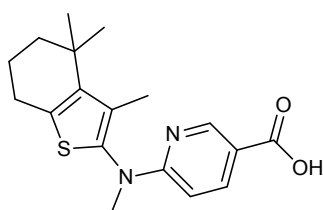
[000344] A una solución agitada de 4-[(3,4,4,7,7-pentametil-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-2-il)carbamoil]benzoato de metilo (0,04 g, 0,1 mmol) en THF (1 mL), metanol (1 mL) y agua (1 mL), se le agregó LiOH (0,025 g, 1,0 mmol) fue a 0°C. La mezcla de reacción fue agitada a RT durante la noche. La mezcla de reacción fue desactivada con HCl dil. La solución acuosa fue extraída con acetato de etilo y los extractores orgánicos fueron combinados, lavados con agua y salmuera, secados sobre Na₂SO₄ anhidro, y concentrado al vacío. El sólido obtenido

fue purificado adicionalmente con TLC preparativo para dar el compuesto del título como un sólido amarillo (0,009 g, rendimiento: 2,42%): MS (ESI, 120 eV): $m/z = 372,2 (M+H)^+$.

Esquema 12



Ejemplo 26: ácido 6-[Metil (3, 4, 4-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-2-il)amino] piridin-3-carboxílico



26

[000345] El compuesto 26 fue sintetizado a partir de 3,4,4-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-2-amina y 6-

cloropiridin-3-carboxilato de metilo al seguir el procedimiento en el esquema 12; pureza: 92,31%.

Intermediario 25: (4-Metiltiofen-2-il) metanol

[000346] A una solución agitada de 4-metiltiofeno-2-carbaldehído (6,0 g, 47,6 mmol) en etanol (15 mL), NaBH₄ (2,1 g, 57,0 mmol) fue agregado a 0°C bajo atmósfera de N₂ y se continuó la agitación a RT por 12h. La mezcla de reacción fue desactivada con hielo y extraída con acetato de etilo, lavada con agua y salmuera. La capa orgánica fue secada sobre Na₂SO₄ anhidro y concentrada bajo vacío para obtener el producto del título como un líquido color naranja (5,2 g, rendimiento: 85,2%). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 6,96(s, 1H), 6,76(s, 1H), 5,34-5,38(t, 1H), 4,55-4,56(d, 2H), 2,16(t, 3H).

Intermediario 26: 2-(Clorometil)-4-metiltiofeno

[000347] A una solución agitada de (4-metiltiofen-2-il) metanol (5,2 g, 40,5 mmol) en THF (50 mL), se le agregó SOCl₂ (5,78 g, 48,6 mmol) y se calentó a 50°C por 3h. La mezcla de reacción fue desactivada con hielo y extraída con acetato de etilo, lavada con agua y salmuera. La capa orgánica fue secada sobre Na₂SO₄ anhidro y concentrada bajo vacío para obtener el producto del título como un líquido color café claro (5,0 g, rendimiento: 83,9%). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 7,14(s, 1H), 7,00(s, 1H), 4,97(s 2H), 2,16(t, 3H).

Intermediario 27: 4-Metil-2-[[(4-metilfenil) sulfonil] metil] tiofeno

[000348] A una solución agitada de 2-(clorometil)-4-metiltiofeno (5,0 g, 33,3 mmol) en DMF (50 mL), se le agregó p-tolueno sulfinato de sodio (5,9 g, 33,3 mmol). La mezcla de reacción fue calentada a 100°C por 2h. La mezcla de reacción fue luego desactivada con agua y extraída con dietil éter y lavada con agua y salmuera. La capa orgánica fue secada sobre Na₂SO₄ anhidro y concentrada bajo vacío para obtener el producto crudo. El producto crudo obtenido fue purificado por medio de cromatografía de columna con sílica gel, usando éter de petróleo (60-80) y acetato de etilo como eluyente para dar el producto del título como un sólido blanquecino (5,2 g, rendimiento: 58,9%): ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7,52-7,55(d, 2H), 7,19-7,22(d, 2H), 6,76(s, 1H), 6,65(s, 1H), 4,36(s, 2H), 2,36(s, 3H), 2,11(s, 3H).

Intermediario 28: 4-Metil-1-(4-metiltiofen-2-il) pent-3-en-1-il 4-metilfenilsulfona

[000349] A una suspensión de NaH (0,16 g, 6,8 mmol) en THF (3 mL), se le agregó 4-metil-2-[[(4-metilfenil) sulfonil] metil] tiofeno (0,9 g, 3,4 mmol) en THF (3 mL) y la masa resultante fue agitada a 0°C por 30 min. A la solución anterior se le agregó lentamente 1-bromo-3-metilbut-2-eno (0,51 g, 3,4 mmol) en THF (3 mL) a 0°C y la mezcla resultante fue agitada a RT durante la noche. La mezcla de reacción fue inactivada con agua y extraído con acetato de etilo, lavada con agua y salmuera. La capa orgánica fue secada sobre Na₂SO₄ anhidro y concentrada. El producto crudo obtenido fue purificado por medio de combiflash

para dar el compuesto del título como un sólido blanco (1,0 g, rendimiento: 88,0%).

Intermediario 29: 3,4,4-Trimetil-7-[(4-metilfenil) sulfonil]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno

[000350] A una solución de 4-metil-1-(4-metiltiofen-2-il)pent-3-en-1-il-4-metilfenilsulfona (2,5 g, 7,23 mol) en SO₂ líquido (40 mL), se le agregó FSO₃H (0,4 mL) a -78°C, y se agitó a la misma temperatura por 15 min. La mezcla de reacción fue desactivada con CH₃ONa y luego neutralizada con solución de NaOH y extraída con dietiléter. La capa orgánica fue lavada con agua y solución de salmuera, secada sobre Na₂SO₄, filtrada y concentrada. El producto crudo obtenido fue purificado por medio de combiflash para dar el compuesto del título como un material gomoso incoloro (1,5 g, rendimiento: 60,0%).

Intermediario 30: 3,4,4-Trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno

[000351] A una solución de 3,4,4-trimetil-7-[(4-metilfenil)sulfonil]-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno (1,5 g, 4,4 mmol) en tolueno (10 mL), DIBAL-H (6,5 mL, solución 1M 1,5 eq) fue agregado a RT en un lote. Luego fue agitada a 0°C por 5 min y desactivada cuidadosamente con etanol (0,5 mL), agua (1,0 mL) y HCl concentrado (0,5 mL). La mezcla de reacción fue extraído con dietiléter, lavada con solución de NaOH acuosa, agua y salmuera. La capa orgánica fue secada sobre Na₂SO₄ anhidro y concentrada. El producto crudo obtenido fue purificado por medio de combiflash para dar el producto del título como un producto

aceitoso incoloro (0,5 g, rendimiento: 61,2%): ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 6,64(s, 1H), 2,70-2,74(m, 2H), 2,31(s, 3H), 1,78-1,86(m, 2H), 1,59-1,63(m, 2H), 1,28(s, 6H).

Intermediario 31: 3,4,4-Trimetil-2-nitro-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno

[000352] A una solución de 3,4,4-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno (0,25 g, 1,4 mmol) en DCM (2 mL), se le agregó NH_4NO_3 (0,13 g, 1,62 mmol) fue agregado a 0°C seguido por la adición lenta de TFAA (0,58 g, 2,8 mmol). La solución resultante fue agitada a 0°C por 30 min seguido por agitación continua a RT por 3h. La mezcla de reacción fue luego desactivada con agua-hielo y extraída con DCM. La capa orgánica obtenida de esta forma fue lavada con agua y salmuera, secada sobre Na_2SO_4 , filtrada y concentrada para obtener una masa negra. La masa resultante fue purificada por medio de TLC preparativo para obtener el compuesto del título como un producto oleoso incoloro (0,07 g, rendimiento: 22,4%): ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 2,71-2,75(m, 2H), 2,69(s, 3H), 1,79-1,87(m, 2H), 1,63-1,67(m, 2H), 1,33(s, 6H).

Intermediario 32: 3,4,4-Trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-2-amina

[000353] A una solución de 3,4,4-trimetil-2-nitro-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno (0,14 g, 0,62 mmol) en metanol (3 mL), se le agregó formato de amonio (0,19 g, 3 mmol) y polvo de zinc (0,2 g, 3,0 mmol) y se agitó a 0°C por 30 min. La mezcla de reacción fue inactivada con agua y luego filtrada a través de

celite. Se removió el metanol bajo vacío y el crudo fue diluido con acetato de etilo, la capa orgánica fue lavada con agua y solución de salmuera, secada sobre Na₂SO₄, filtrada y concentrada para dar el compuesto del título como un producto oleoso café (0,1 g, rendimiento: 82,3%); MS (ESI, 120 eV): m/z = 196,1 (M+H)⁺.

Intermediario 33: 6-[(3, 4, 4-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-2-il) amino] piridin-3-carboxilato de metilo

[000354] Un tubo a presión de 20 ml con tapa atornillable fue cargado con 3,4,4-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-2-amina (0,1 g, 0,5 mmol), 6-cloro piridin-3-carboxilato de metilo (0,043 g, 0,25 mmol), CS₂CO₃ (0,325 g, 1,0 mmol), tolueno y xantphos (0,014 g, 0,025 mmol). Se purgó argón a través de la masa de reacción por 15 min seguido por la adición de Pd₂(dba)₃ (0,022 g, 0,025 mmol) y la mezcla de reacción fue luego calentada a 100°C durante la noche. La masa de reacción fue diluida con agua y extraída con acetato de etilo, la capa orgánica fue lavada con agua y solución de salmuera, secada sobre Na₂SO₄, filtrada y concentrada. El producto crudo obtenido fue purificado por medio de combiflash para dar el compuesto del título como un producto oleoso café (0,04 g, rendimiento: 24,2%); MS (ESI, 120 eV): m/z = 331,1 (M+H)⁺.

Intermediario 34: Metil 6-[metil (3, 4, 4-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-2-il) amino] piridin-3-carboxilato

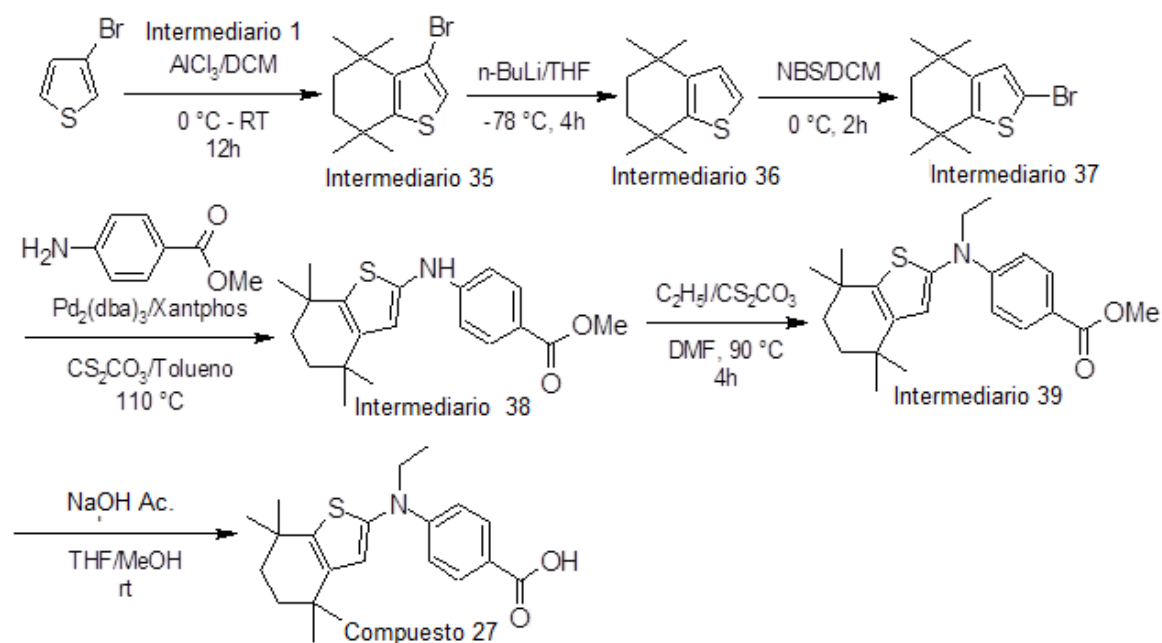
[000355] Se cargó un tubo a presión de 20 ml con tapa atornillada, 6-[(3,4,4-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-2-il)amino]piridin-3-carboxilato de metilo (0,04 g, 0,12 mmol),

CS₂CO₃ (0,078 g, 0,24 mmol), CH₃I (0,03 g, 0,24 mmol) y DMF (2 mL) y la mezcla resultante fue calentada a 80°C durante la noche. La masa de reacción fue diluida con agua y extraído con dietiléter. La capa orgánica así obtenida fue lavada con agua y solución de salmueras, secada sobre Na₂SO₄ y concentrada. La masa cruda fue tomada como tal al siguiente paso (0,05 g); MS (ESI, 120 eV): m/z = 345,0 (M+H)⁺.

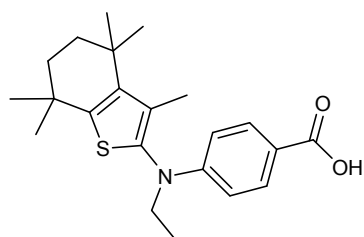
Compuesto 26: ácido 6-[Metil (3, 4, 4-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-2-il) amino] piridin-3-carboxílico

[000356] Un matraz de fondo redondo de 25 mL ajustado con un agitador magnético fue cargado con metanol (1 mL) y THF (2 mL). Al solvente agitado se le agregó 6-[metil (3, 4, 4-trimetil-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-2-il)amino]piridin-3-carboxilato de metilo (0,05 g, 0,14 mmol) y NaOH ac. (0,011 g, 0,28 mmol) y el matraz fue agitado a RT por 12h. La mezcla de reacción fue concentrada completamente y el crudo fue lavado con éter, y diluido con agua, neutralizado con ácido cítrico y extraído con acetato de etilo. La capa orgánica así obtenida fue lavada con agua y salmuera, secada sobre Na₂SO₄, filtrada y concentrada. Fue purificado por medio de TLC preparativo para producir el producto como un sólido incoloro (0,01 g, rendimiento: 30,3%): MS (ESI, 120 eV): m/z = 331,1 (M+H)⁺.

Esquema 13



Ejemplo 27: ácido 4-[Etil (4,4,7,7-tetrametil-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-2-il) amino] benzoico



27

[000357] El compuesto 27 fue sintetizado a partir de 2-bromo-4,4,7,7-tetrametil-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno y 4-aminobenzoato de metilo al seguir un procedimiento descrito en el esquema 13; pureza: 96,71%.

Intermediario 35: 3-Bromo-4,4,7,7-tetrametil-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno

[000358] A una suspensión de AlCl_3 (12,2 g, 92,0 mmol) en DCM (100 mL) a 0°C, se le agregó lentamente una solución de 2,5-dicloro-2,5-dimetilhexano (16,8 g, 92,0 mmol) y 3-bromotiofeno (15,0 g, 92,0 mmol) en DCM (50 mL) y se agitó a RT durante la noche. La mezcla de reacción fue vertida en un vaso precipitado conteniendo hielo y extraída con DCM. La capa orgánica combinada fue lavada con agua y salmuera, secada sobre Na_2SO_4 y concentrada para obtener una masa negra. Fue purificado por medio de columna de cromatografía de sílica gel (230-400 mesh) para dar el compuesto como un producto oleoso amarillo pálido (8,0 g, rendimiento: 31,84%), ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 6,99(s, 1H), 1,62(s, 4H), 1,34(s, 6H), 1,23(s, 6H).

Intermediario 36: 4,4,7,7-Tetrametil-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno

[000359] A una solución agitada de 3-bromo-4,4,7,7-tetrametil-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno (4,0 g, 14,0 mol. 0,029 mmol), se le agregó n-BuLi (18,0 mL, 1,6 M en hexano) a -78°C bajo atmósfera de N_2 y se agitó a la misma temperatura por 4h. La mezcla de reacción fue desactivada con una solución saturada de NH_4Cl y extraída con dietiléter. La capa orgánica combinada fue lavada con agua y salmuera, secada sobre Na_2SO_4 , filtrada y concentrada. Fue purificada por medio de columna de cromatografía de sílica gel (230-400 mesh) para dar el compuesto del título como un producto oleoso amarillo pálido (2,5 g,

rendimiento: 88,0%). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 6,98-6,99(d, 1H), 6,76-6,78(d, 1H), 1,59-1,67(m, 4H), 1,24(s, 6H), 1,15(s, 6H).

Intermediario 37: 2-Bromo-4,4,7,7-tetrametil-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzo tiofeno

[000360] A una solución de 4,4,7,7-tetrametil-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno(0,5 g, 2,5 mmol) en DCM (5 mL), se le agregó NBS (0,5 g, 2,8 mmol) en porciones a 0°C y se agitó a la misma temperatura por 2h. La mezcla de reacción fue inactivada con agua y extraída con DCM. La capa orgánica fue lavada con agua y salmuera, secada sobre Na_2SO_4 , filtrada y concentrada. El material crudo obtenido fue purificado por medio de combiflash para dar un producto aceitoso incoloro (0,55 g, rendimiento: 76,9%). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 6,69(s, 1H), 1,55-1,64(m, 4H), 1,20(s, 6H), 1,11(s, 6H).

Intermediario 38: 4-[(4,4,7,7-tetrametil-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-2-il)amino]benzoato de metilo

[000361] Un tubo a presión de 25 ml con tapa atornillable fue cargado con 2-bromo-4,4,7,7-tetrametil-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno (0,55 g, 2,0 mmol), 4-aminobenzoato de metilo (0,61 g, 4,0 mmol), CS_2CO_3 (1,3 g, 4,0 mmol), tolueno (10 mL) y xphos (0,06 g, 0,1 mmol). Se purgó argón a través de la masa de reacción por 15 min seguido por la adición de $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,036 g, 0,04 mmol) y la masa así obtenida fue calentada a 100°C durante la noche. La masa de reacción fue diluida con agua y extraída con acetato de etilo. La capa orgánica fue lavada con agua y solución de salmuera, secada sobre Na_2SO_4 , filtrada y

concentrada, lo que fue purificado por medio de combiflash para dar el sólido amarillo pálido (0,17 g, rendimiento: 24,5%); MS (ESI, 120 eV): $m/z = 344,1 (M+H)$.

Intermediario 39: 4-[etil (4,4,7,7-tetrametil-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-2-il) amino] benzoato de metilo

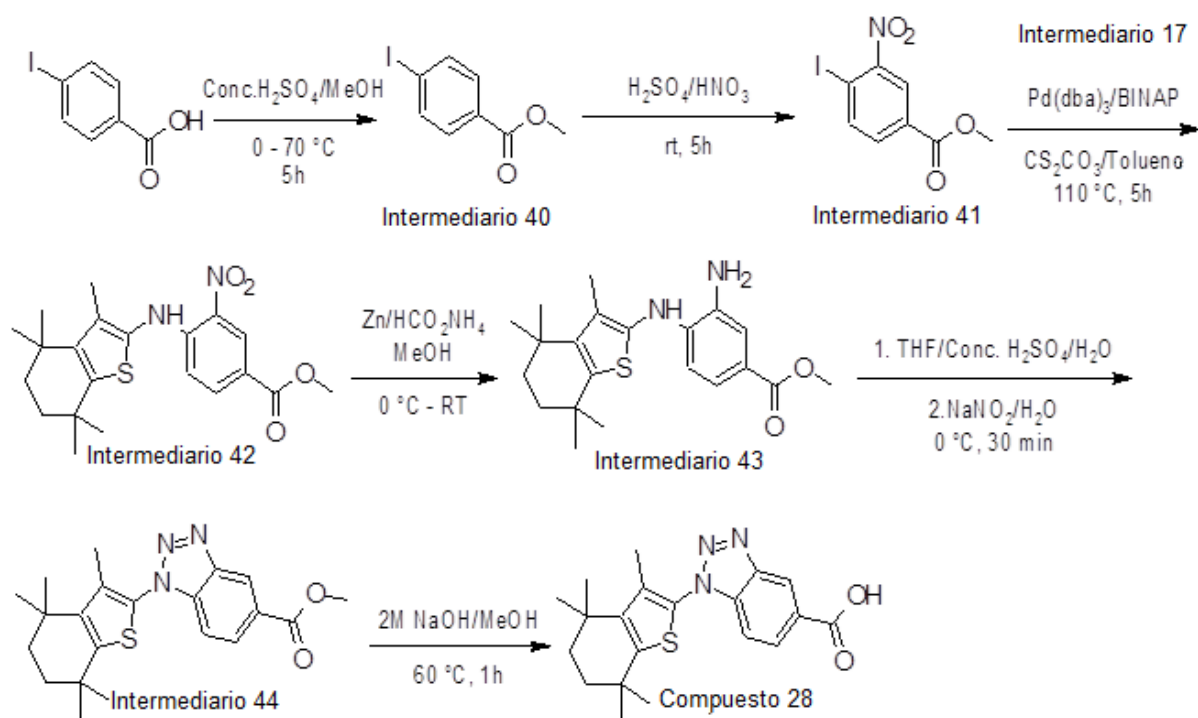
[000362] Se cargó un tubo a presión de 20 ml con 4-[(4,4,7,7-tetrametil-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-2-il)amino]benzoato de metilo (0,17 g, 0,5 mmol), CS_2CO_3 (0,48 g, 1,5 mmol) y DMF (3 mL). La mezcla de reacción fue agitada a RT por 30 min, seguido por la adición de C_2H_5I (0,11 g, 0,74 mmol) y fue calentada a 90°C por 4h. La mezcla de reacción fue diluída con agua y extraída con dietiléter. La capa orgánica fue lavada con agua y salmuera, secada sobre Na_2SO_4 , filtrada y concentrada hasta un aceite café, el cual fue purificado por medio de combiflash para dar el compuesto del título como un sólido blanco (0,11 g, rendimiento: 59,8%). ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7,77-7,80(d, 2H), 6,65-6,68(d, 2H), 6,44(s, 1H), 3,78(s, 3H), 3,61-3,68(q, 2H), 1,60-1,68(m, 4H), 1,24(s, 6H), 1,18-1,20(t, 3H), 1,13(s, 6H).

Compuesto 27: ácido 4-[Etil (4,4,7,7-tetrametil-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-2-il) amino] benzoico

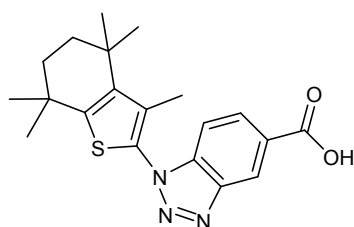
[000363] Se cargó un matraz de fondo redondo de 25 mL RB ajustado con un agitador magnético fue con metanol (1 mL) y THF(2 mL). Al solvente agitado se le agregó 4-[etil(4,4,7,7-tetrametil-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-2-il)amino] benzoato de metilo (0,11 g, 0,3 mmol) y NaOH acuoso (0,023 g, 0,6 mmol) y

se agitó a RT por 12h. La mezcla de reacción fue concentrada; el crudo obtenido fue lavado con éter, y diluido con agua y luego neutralizado con HCl 1N. Fue extraído con acetato de etilo, lavado con agua y salmuera, secado sobre Na₂SO₄, filtrado y concentrado. El sólido obtenido fue purificado adicionalmente con TLC preparativo para dar el compuesto del título como un sólido café pálido (0,05 g, rendimiento: 50,0%); MS (ESI, 120 eV): m/z= 358,2 (M+H)⁺.

Esquema 14



Ejemplo 28: ácido 1-(3,4,4,7,7-Pentametil-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-2-il)-1H-benzotriazol-5-carboxílico



[000364] El compuesto **28** fue sintetizado a partir de 3,4,4,7,7-pentametil-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-2-amina y 4-iodo-3-nitrobenzoato de metilo al seguir un procedimiento descrito en el esquema 14; pureza: 86,18%.

Intermediario 40: 4-iodobenzoato de metilo

[000365] A una solución de ácido 4-iodobenzoico (8,0 g, 32,2 mmol) en MeOH (80 mL), se le agregó H₂SO₄ (2,0 mL) a 0°C. La mezcla de reacción fue sometida a reflujo a 70°C por 5h. El solvente fue removido bajo vacío, el residuo obtenido fue disuelto en acetato de etilo, lavado con solución saturada de NaHCO₃ y salmuera, secada sobre Na₂SO₄ anhidro y concentrada. Fue purificada adicionalmente por medio de cristalización con una mezcla de DCM/n-hexano para producir el compuesto del título como un sólido blanco (8,0 g, rendimiento: 94,0%): ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7,73-7,82(m, 2H), 3,91(s, 3H).

Intermediario 41: 4-iodo-3-nitrobenzoato de metilo

[000366] A una solución helada de 4-iodobenzoato de metilo (8,0 g, 30,5 mmol) en H₂SO₄ conc. (57 mL), se le agregó gota a gota una solución de HNO₃ conc. (45 mL) y H₂SO₄ conc. (38,0 mL). La mezcla de reacción fue agitada a RT por 5h, luego desactivada con hielo, y extraída con acetato de etilo. La capa orgánica fue lavada con NaHCO₃ saturada y salmuera (50 mL), secada sobre Na₂SO₄ anhidro y evaporada bajo presión reducida. El residuo fue recrystalizado a partir de DCM/n-hexano para producir el

compuesto del título como un sólido amarillo (7,0 g, rendimiento: 74,71%).

Intermediario 42: 3-nitro-4-[(3,4,4,7,7-pentametil-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-2-il)amino]benzoato de metilo

[000367] A una solución de 4-iodo-3-nitrobenzoato de metilo (1,0 g, 3,26 mmol) e intermediario 17 (1,5 g, 6,5 mmol) en tolueno seco (20 mL), se le agregó $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,15 g, 0,16 mmol), xantphos (0,16 g, 0,33 mmol) y Cs_2CO_3 (3,2 g, 9,8 mmol) bajo atmósfera inerte. La mezcla fue sometida a reflujo a 110°C bajo atmósfera de argón por 5h, y luego filtrada a través de celite. El filtrado fue lavado con agua y salmuera, secado sobre Na_2SO_4 anhidro y evaporada bajo presión reducida. El residuo obtenido fue purificado por medio de columna de cromatografía y cristalizado a partir de n-hexano para producir el compuesto del título como un producto líquido rojo (0,9 g, rendimiento: 68,7%).

Intermediario 43: 3-amino-4-[(3,4,4,7,7-pentametil-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-2-il)amino]benzoato de metilo

[000368] A una solución de 3-nitro-4-[(3,4,4,7,7-pentametil-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-2-il)amino]benzoato de metilo (0,9 g, 2,2 mmol) en metanol (10 mL), polvo de zinc (0,71 g, 11,2 mmol) fue agregado a 0°C. La mezcla fue agitada a RT hasta la finalización, y luego filtrada a través de celite. El filtrado fue evaporado bajo presión reducida. El residuo fue extraído con acetato de etilo. Los extractos combinados fueron lavados con agua y solución de salmuera. La capa orgánica fue secada sobre Na_2SO_4 anhidro y concentrada a presión reducida para

dar el compuesto del título como un sólido esponjoso amarillo (0,8 g, rendimiento: 96,39%).

Intermediario 44: 1-(3,4,4,7,7-pentametil-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-2-il)-1H-benzotriazol-5-carboxilato de metilo

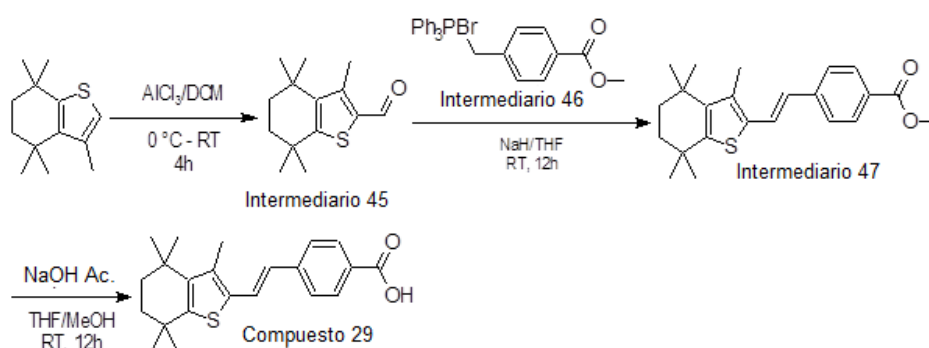
[000369] A una solución helada de 3-amino-4-[(3,4,4,7,7-pentametil-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-2-il)amino]benzoato de metilo (0,4 g, 1,08 mmol) en THF (5,0 mL), se le agregó una mezcla de H₂SO₄ conc. (2,0 mL) en H₂O (20 mL), seguido por la adición gota a gota de solución de NaNO₂ (0,12 g, 1,73 mmol) en agua (2,0 mL). La mezcla fue agitada a 0°C por 30 min, luego vertida en agua y extraída con acetato de etilo. La capa orgánica fue lavada con agua y salmuera (30 mL), secada sobre Na₂SO₄ anhidro y evaporada bajo presión reducida. El residuo fue purificado por medio de cromatografía de columna flash para producir el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (0,1 g, rendimiento: 24,33%): MS (ESI, 120 eV): m/z = (M+H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 8,85(s, 1H), 8,21-8,24 (d, 1H), 7,50-7,53 (d, 1H), 4,00 (s, 3H), 2,04 (s, 3H), 1,77 (s, 4H), 1,36-1,37(d, 12H).

Compuesto 28: ácido 1-(3,4,4,7,7-Pentametil-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-2-il)-1H-benzotriazol-5-carboxílico

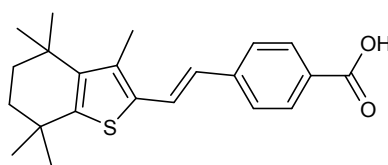
[000370] A una solución de 1-(3,4,4,7,7-pentametil-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-2-il)-1H-benzotriazol-5-carboxilato de metilo (0,1 mg, 0,26 mmol) en MeOH (2 mL) y THF (2 mL), se le agregó NaOH ac. (0,052 g, 1,3 mmol). La mezcla de reacción fue agitada a RT por 1h. Los solventes fueron removidos completamente

bajo presión reducida; el residuo obtenido fue disuelto en una cantidad mínima de agua, acidificado a pH 3 bajo enfriamiento, extraído con acetato de etilo. La capa orgánica fue lavada con agua y salmuera, secada sobre Na₂SO₄ anhidro, y concentrada al vacío. El sólido obtenido fue purificado adicionalmente por medio de trituración con hexano para dar el compuesto del título como un sólido blanco (0,025 g, rendimiento: 26,04%): MS (ESI, 120 eV): m/z = 370,1 (M+H)⁺.

Esquema 15



Ejemplo 29: ácido 4-[(*E*)-2-(3,4,4,7,7-Pentametil-4,5,6,7-tetrahydro-1-benzotiofen-2-il) etenil] benzoico



29

[000371] El compuesto **29** fue sintetizado a partir de 3,4,4,7,7-pentametil-4,5,6,7-tetrahydro-1-benzotiofeno-2-carbaldehído y 4-[[bromo (trifenil)-15-fosfanil] metil] benzoato de metilo al seguir un procedimientodescrito en el esquema 15; pureza: 97,20%.

Intermediario 45: 3,4,4,7,7-Pentametil-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-2-carbaldehído

[000372] A un matraz de fondo redondo de de dos cuellos 250 mL agitado y cargado con AlCl_3 (1,18 g, 5,6 mmol) y DCM (60 mL), se le agregó 3,4,4,7,7-pentametil-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno (0,96 g, 5,6 mmol) y diclorometilmetil eter (0,5 mL) a 0°C y se continuó la agitación del matraz a RT por 4h. La mezcla de reacción fue traída a RT, desactivada con hielo y extraída con acetato de etilo. Los extractos combinados fueron lavados con agua y salmuera. La capa orgánica fue secada sobre Na_2SO_4 anhidro y concentrado a presión reducida. El producto crudo obtenido fue purificado por medio de cromatografía de columna con sílica gel para producir el compuesto del título como un sólido blanco (0,6 g, rendimiento: 47,0%): MS (ESI, 120 eV): $m/z = 237,1(\text{M}+\text{H})^+$. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 9,94(s, 1H), 2,55(s, 3H), 1,62(s, 4H), 1,26-1,27(s, 12H).

Intermediario 46: 4-{[bromo (trifenil)- λ^5 -fosfanil] metil} benzoato de metilo

[000373] A una solución agitada de 4-(bromometil) benzoato de metilo (1,0 g, 4,3 mmol) en acetonitrilo (10 mL), se le agregó PPh_3 (1,71 g, 6,5 mmol) y se calentó a 60°C por 2h. La mezcla de reacción fue concentrada. El residuo obtenido fue lavado con agua, solución de salmuera y secado sobre Na_2SO_4 anhidro y concentrado. Fue purificado por medio de cristalización con tolueno para dar el compuesto del título como un sólido blanco (1,5 g, rendimiento: 70,4%).

Intermediario 47: 4-[(E)-2-(3,4,4,7,7-pentametil-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-2-il) etenil] benzoato de metilo

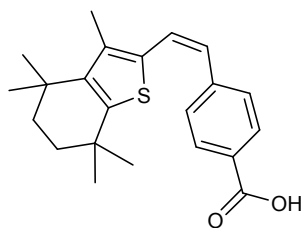
[000374] A una solución agitada de NaH (0,067 g, 2,6 mmol) en THF (3 mL), se le agregó lentamente 4-[[bromo (trifenil)- λ^5 -fosfanil] metil] benzoato de metilo (0,81 g, 1,65 mmol) a 0°C bajo atmósfera de N₂ y se continuó la agitación a la misma temperatura por 45 min. A la solución anterior se le agregó 3,4,4,7,7-pentametil-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-2-carbaldehído (0,3 g, 1,2 mmol) en THF (3 mL), y la solución continuó siendo agitada a RT por 12h. La mezcla de reacción fue luego desactivada con agua y extraída con acetato de etilo. La capa orgánica fue lavada con agua y solución de salmuera, secada sobre Na₂SO₄ anhidro y concentrado al vacío. El producto crudo resultante fue purificado por medio de cromatografía de columna con sílica gel para dar el compuesto del título como un sólido amarillo (0,18 g, rendimiento: 32,0%): MS (ESI, 120 eV): m/z = 369,1 (M+H)⁺.

Compuesto 29: ácido 4-[(E)-2-(3,4,4,7,7-Pentametil-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-2-il) etenil] benzoico

[000375] A una solución agitada de 4-[(E)-2-(3,4,4,7,7-pentametil-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-2-il)etenil] benzoato de metilo (0,05 g, 0,13 mmol) en THF (2 ml), se le agregó NaOH acuoso (0,0065 g, 0,27 mmol). La mezcla fue agitada a RT por 12h. La mezcla de reacción fue concentrada, y el residuo fue disuelto en una cantidad mínima de agua, acidificado a pH 3 bajo enfriamiento, extraído con acetato de etilo. La capa orgánica fue lavada con agua y salmuera, secada sobre Na₂SO₄ anhidro y

concentrada al vacío. El sólido obtenido fue purificado adicionalmente con TLC preparativo para dar el compuesto del título como un sólido amarillo (0,004 g, rendimiento: 8,31%): MS (ESI, 120 eV): $m/z = 353,0 (M-H)^+$.

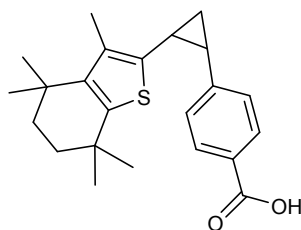
Ejemplo 30: ácido 4-[(Z)-2-(3,4,4,7,7-Pentametil-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-2-il) etenil] benzoico



30

[000376] El compuesto 30 fue sintetizado a partir de 3,4,4,7,7-pentametil-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-2-carbaldehído y 4-{[bromo (trifenil)-15-fosfanil] metil} benzoato de metilo al seguir un procedimiento descrito en el esquema 15 (0,0028 g, rendimiento: 5,82%); pureza: 98,45%.

Ejemplo 31: ácido 4-[2-(3,4,4,7,7-Pentametil-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-2-il) ciclopropil] benzoico

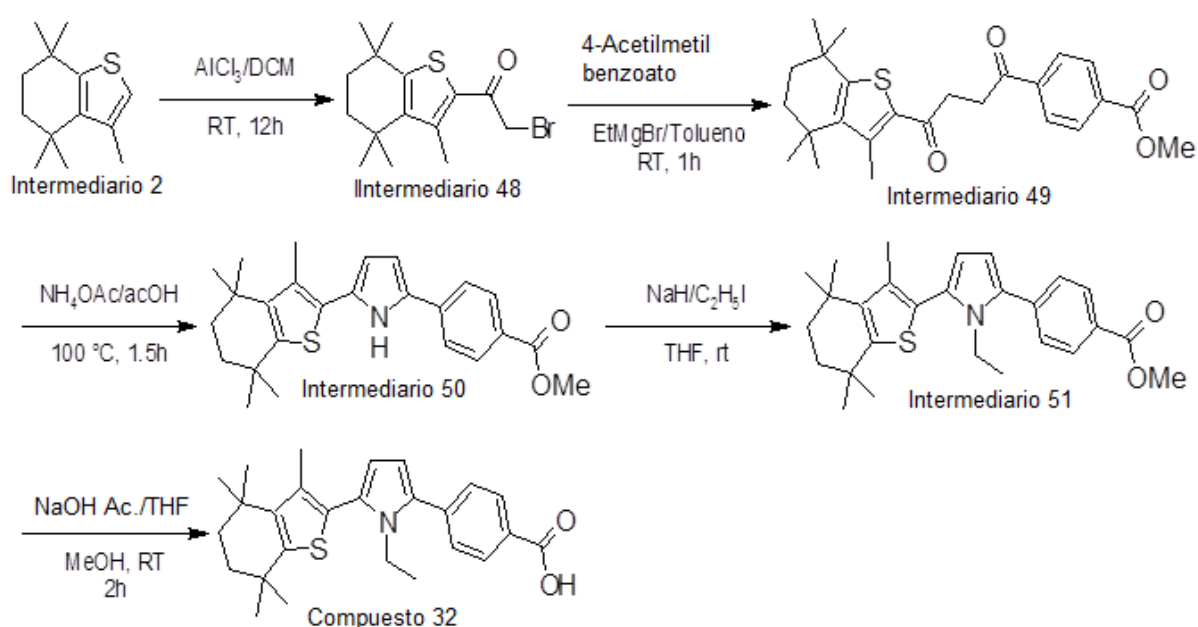


31

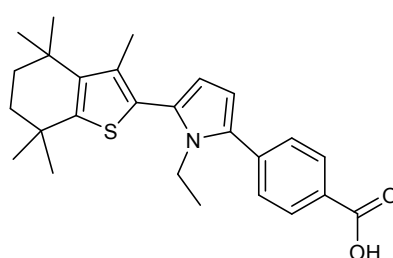
[000377] El compuesto 31 fue sintetizado a partir de 3,4,4,7,7-pentametil-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno-2-

carbaldehído y 4-[[bromo (trifenil)-15-fosfanil] metil] benzoato de metilo al seguir un procedimiento descrito en el esquema 15. Luego la ciclopropanación realizada por el procedimiento es como se describió para el intermediario 6 en esquema 2, seguido por la hidrolisis para dar el producto del título (0,004 g, rendimiento: 4,17%); pureza: 96,84%.

Esquema 16



Ejemplo 32: ácido 4-[1-Etil-5-(3,4,4,7,7-pentametil-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-2-il)-1H-pirrol-2-il] benzoico



32

[000378] El compuesto 32 fue sintetizado a partir de 2-bromo-1-(3,4,4,7,7-pentametil-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-2-

il)etanona y 4-acetilmetilbenzoato al seguir un procedimiento descrito en el esquema 16; pureza: 96,40%.

Intermediario 48: 2-Bromo-1-(3,4,4,7,7-pentametil-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-2-il)etanona

[000379] A una solución agitada de AlCl_3 (1,54 g, 11,5 mmol) en DCM (10 mL), se le agregó bromoacetilcloruro (0,76 g, 1,1 mmol) a 0°C. Después de 25 minutos, se le agregó gota a gota 3,4,4,7,7-pentametil-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofeno (2,4 g, 1,15 mmol) en DCM a la solución anterior. La mezcla de reacción fue agitada a RT durante la noche y luego sometida a reflujo 1h. La mezcla de reacción fue enfriada a RT, desactivada con hielo y extraída con acetato de etilo. Los extractos combinados fueron lavados con agua y salmuera. La capa orgánica fue secada sobre Na_2SO_4 anhidro y concentrada bajo presión reducida. El producto crudo obtenido fue purificado por medio de cromatografía de columna con sílica gel para producir el compuesto del título como un líquido color café (1,8 g, rendimiento: 48,65%).

Intermediario 49: 4-[4-oxo-4-(3,4,4,7,7-pentametil-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-2-il) butanoil] benzoato de metilo

[000380] A una solución agitada de bromuro de etil magnesio [(1,0 mL, solución 3M), 3,2 mmol] en tolueno (10 mL), se le agregó dietilamina (0,24 g, 3,24 mmol) y la mezcla de reacción fue agitada a RT durante 15 minutos. Luego se le agregó 2-bromo-1-(3,4,4,7,7-pentametil-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-2-il)etanona (0,9 g, 2,7 mmol) y metil-4-acetilbenzoato (0,39 g, 2,2 mmol) en tolueno (10 mL) a la solución anterior a 0°C. La

mezcla de reacción fue enfriada a RT, desactivada con agua y extraída con acetato de etilo. Los extractos combinados fueron lavados con agua y salmuera. La capa orgánica fue secada sobre Na₂SO₄ anhidro y concentrada a presión reducida. El producto crudo obtenido fue purificado por medio de cromatografía de columna con sílica gel para producir el compuesto del título como un sólido amarillo (0,35 g, rendimiento: 37,29%): ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8,11(s, 4H), 3,90(s, 3H), 3,37-3,41(t, 2H), 3,18-3,22(t, 2H), 2,54(s, 3H), 1,68(s, 4H), 1,29-1,33(d, 12H).

Intermediario 50: 4-[5-(3,4,4,7,7-Pentametil-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-2-il)-1H-pirrol-2-il] benzoato de metilo

[000381] A una solución agitada de 4-[4-oxo-4-(3,4,4,7,7-pentametil-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-2-il)butanoil] benzoato de metilo (0,29 g, 0,68 mmol) en ácido acético (5 mL), se le agregó acetato de amonio (2,63 g, 34,0 mmol). La mezcla de reacción fue sometida a reflujo por 1,5h. La mezcla de reacción fue luego desactivada con agua y extraída con acetato de etilo. Los extractos combinados fueron lavados con agua y salmuera. La capa orgánica fue secada sobre Na₂SO₄ anhidro y concentrada bajo presión reducida. El producto crudo obtenido fue purificado por medio de cromatografía de columna con sílica gel para producir el compuesto del título un sólido esponjoso amarillo (0,1 g, rendimiento: 35,06%): ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8,39(s, 1H), 7,93-7,95(d, 2H), 7,43-7,46(d, 2H), 6,61-6,62(d, 1H), 6,27-6,28(d, 1H), 3,83(s, 3H), 2,32(s, 3H), 1,63(s, 4H), 1,25-1,26(d, 12H).

Intermediario 51: 4-[1-etil-5-(3,4,4,7,7-pentametil-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-2-il)-1H-pirrol-2-il] benzoato de metilo

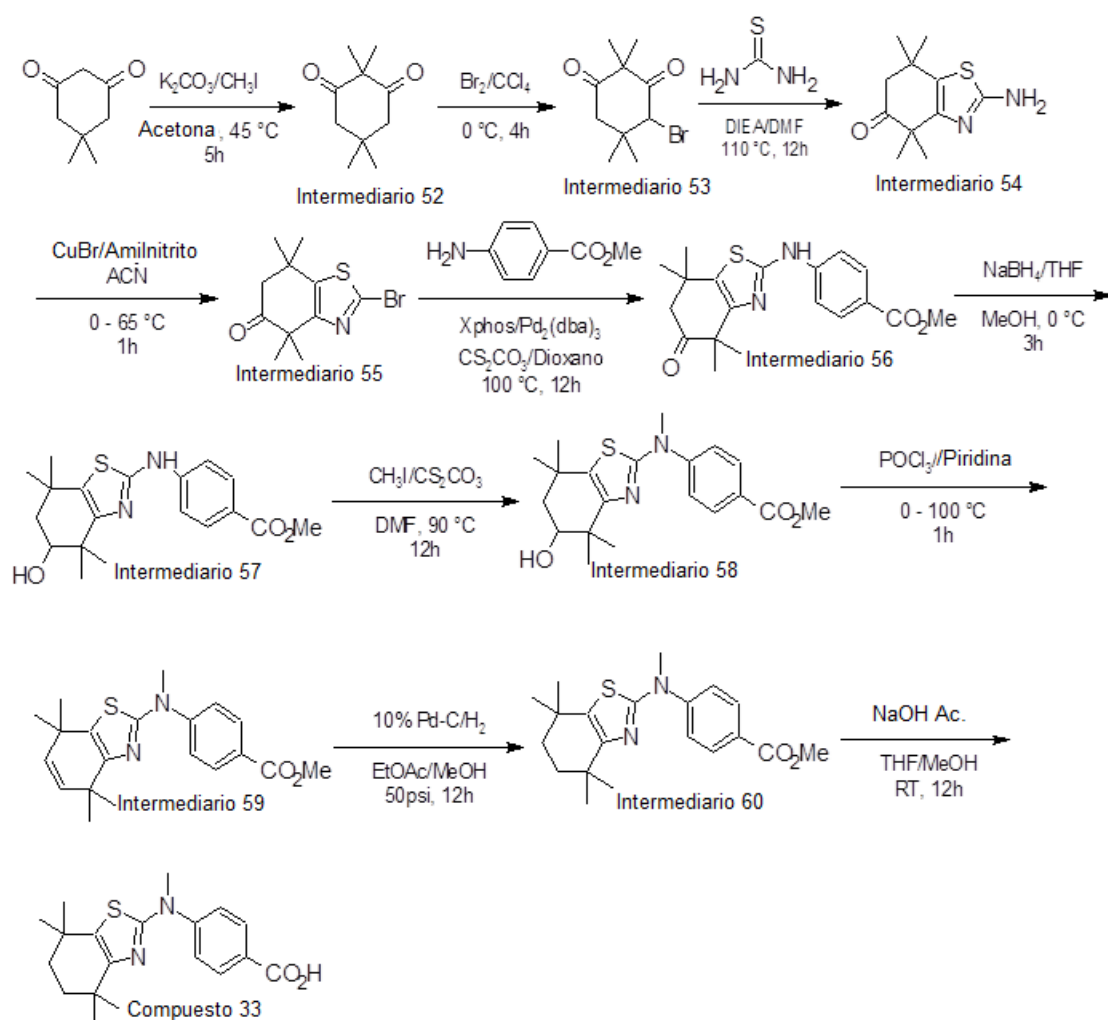
[000382] A una solución agitada de NaH (0,007 g, 0,31 mmol) en DMF (2 mL), se le agregó gota a gota 4-[5-(3,4,4,7,7-pentametil-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-2-il)-1H-pirrol-2-il] benzoato de metilo en DMF (1 mL) (0,09 g, 0,22 mmol) a 0°C. Después de 20 min, se le agregó ioduro de etilo (0,048 g, 0,31 mmol). Se permitió que la mezcla de reacción fue fuera agitada a RT por 1h. La mezcla de reacción fue desactivada con agua, extraída con acetato de etilo. Los extractos combinados fueron lavados con agua y salmuera. La capa orgánica fue secada sobre Na₂SO₄ anhidro y concentrada bajo presión reducida. El producto crudo obtenido fue purificado por medio de cromatografía de columna con sílica gel para producir el compuesto del título como un sólido esponjoso amarillo (0,06 g, rendimiento: 68,85%): ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7,99-8,02(d, 2H), 7,43-7,46(d, 2H), 6,27-6,28(d, 1H), 6,16-6,17(d, 1H), 3,89-3,93(q, 2H), 3,87(s, 3H), 2,12(s, 3H), 1,65(s, 4H), 1,26-1,27(d, 12H), 0,79-0,86(t, 3H).

Compuesto 32: ácido 4-[1-Etil-5-(3,4,4,7,7-pentametil-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-2-il)-1H-pyrrol-2-yl] benzoico

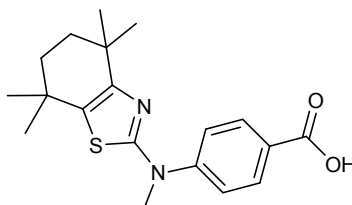
[000383] A una solución agitada de 4-[5-(3,4,4,7,7-pentametil-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-2-il)-1H-pirrol-2-il]benzoato (0,06 g, 0,14 mmol) en THF (1 mL) y metanol (1 mL), se le agregó NaOH acuoso (0,033 g, 0,83 mmol) a 0°C. La mezcla fue agitada a RT por 2h. La mezcla de reacción fue concentrada, y el residuo fue disuelto en una cantidad mínima de agua,

acidificado a pH 3 bajo enfriamiento, extraído con acetato de etilo. La capa orgánica fue lavada con agua y salmuera, secada sobre Na_2SO_4 anhidro y concentrada. Fue purificada por medio de trituración con n-hexano para producir el compuesto del título como un sólido amarillo (0,034 g, rendimiento: 78,0%): MS (ESI, 120 eV): $m/z = 420,2 (\text{M}-\text{H})^+$.

Esquema 17



Ejemplo 33: ácido 4-[Metil(4,4,7,7-tetrametil-4,5,6,7-tetrahidro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]benzoico



33

[000384] El compuesto 33 fue sintetizado a partir de 2-bromo-4,4,7,7-tetrametil-6,7-dihidro-1,3-benzotiazol-5(4H)-ona y 4-aminobenzoato de metilo al seguir un procedimiento descrito en el esquema 17; pureza: 92,66%.

Intermediario 52: 2,2,5,5-Tetrametilciclohexano-1,3-diona

[000385] A una solución de 5,5-dimetilciclohexano-1,3-diona (100,0 g, 713,4 mmol) en acetona (1L), se le agregó carbonato de potasio (294,3 g, 2140,2 mmol) y se agitó a RT por 30 min. La masa de reacción fue enfriada a 0°C y se le agregó yoduro de metilo (404,9 g, 2852,6 mmol) y la mezcla de reacción fue calentada a 45°C por 5h. La mezcla de reacción fue concentrada, diluida con agua y extraída con acetato de etilo. La capa orgánica combinada fue lavada con agua y salmuera, secada sobre Na₂SO₄ y concentrada. Fue purificado por medio de cristalización usando acetato de etilo al 2% en n-hexano para producir el compuesto del título como agujas incoloras (55,0 g, rendimiento: 45,83%): ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 2,54(s, 4H), 1,23 (s, 6H), 0,92(s, 6H).

Intermediario 53: 4-Bromo-2,2,5,5-tetrametilciclohexano-1,3-diona

[000386] A una solución de 2,2,5,5-tetrametilciclohexano-1,3-diona (20,0 g, 118,9 mmol) en CCl_4 , se le agregó bromuro (17,1 g, 107,0 mmol) en CCl_4 (50 mL) a 0°C y se agitó a la misma temperatura por 4h. La mezcla de reacción fue inactivada con agua, extraída y DCM. Los extractos combinados fueron lavados con agua y salmuera. La capa orgánica fue secada sobre Na_2SO_4 anhidro y concentrada bajo presión reducida. El producto crudo obtenido fue purificado por medio de columna de cromatografía de sílica gel (230-400 mesh) para producir el compuesto del título como un sólido blanco (15,0 g, rendimiento: 51,04%):

Intermediario 54: 2-Amino-4,4,7,7-tetrametil-6, 7-dihidro-1,3-benzotiazol-5(4H)-ona

[000387] Un tubo de presión de 200 mL fue cargado con una solución de 4-bromo-2,2,5,5-tetrametilciclohexano-1,3-diona (15,0 g, 60,0 mmol) en DMF (150 mL) al cual se le agregó tiourea (4,6 g, 60,0 mmol) y N, N-Diisopropiletilamina (23,2 g 180,0 mmol) y calentada 100°C durante la noche. La mezcla de reacción fue luego desactivado con agua, extraída y DCM. Los extractos combinados fueron lavados con agua y salmuera. La capa orgánica fue secada sobre Na_2SO_4 anhidro y concentrada bajo presión reducida. El producto crudo obtenido fue purificado por medio de combiflash para producir el compuesto del título como un sólido negro (2,0 g, rendimiento: 14,6%).

Intermediario 55: 2-Bromo-4,4,7,7-tetrametil-6,7-dihidro-1,3-benzotiazol-5(4H)-ona

[000388] A una solución de bromuro de cobre (II) (1,29 g, 5,8 mmol) en acetonitrilo, isoamilnitrito (1,01 g, 8,7 mmol) fue agregado a 0°C y luego se agitó por 15 min. A la masa en agitación se le agregó lentamente solución de acetonitrilo de 2-amino-4,4,7,7-tetrametil-6,7-dihidro-1,3-benzotiazol-5(4H)-ona (1,3 g, 5,8 mmol) a 0°C y la mezcla de reacción fue agitada adicionalmente por 15 min y luego agitada a 65°C por 1h. La mezcla de reacción fue filtrado a través de celite y el filtrado fue lavado con agua y solución de salmuera, secado sobre Na₂SO₄ y concentrado para dar el producto del título como un sólido café (1,3 g, rendimiento: 77,7%): ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 2,59(s, 2H), 1,37(s, 6H), 1,26(s, 6H).

Intermediario 56: 4-[(4,4,7,7-tetrametil-5-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1,3-benzotiazol-2-il) amino] benzoato de metilo

[000389] Un tubo a presión con tapa atornillable de 20 ml fue cargado con 2-bromo-4,4,7,7-tetrametil-6,7-dihidro-1,3-benzotiazol-5(4H)-ona (1,2 g, 4,2 mmol), 4-aminobenzoato de metilo (1,25 g, 8,3 mmol), CS₂CO₃ (2,69 g, 8,3 mmol), xphos (0,12 g, 0,25 mmol) y 1,4-dioxano (10 mL). Luego fue purgado con argón por 15 min. Se le agregó a la mezcla de reacción Pd₂(dba)₃ (0,078 g, 0,084 mmol) y la mezcla fue calentada a 100°C durante la noche. La mezcla de reacción fue diluida con agua y extraída con acetato de etilo; la capa orgánica fue lavada con agua y solución de salmuera, secada sobre Na₂SO₄ y concentrada. El producto crudo fue recrystalizado a partir de metanol para dar el producto

del título como un sólido incoloro (0,5 g, rendimiento: 33,3%):
 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 10,61(s, 1H), 7,89-7,92(d, 2H),
7,69-7,72(d, 2H), 3,81 (s, 3H), 2,70(s, 2H), 1,35(s, 6H), 1,26(s,
6H).

Intermediario 57: 4-[(5-hidroxi-4,4,7,7-tetrametil-4,5,6,7-tetrahidro-1,3-benzotiazol-2-il) amino] benzoato de metilo

[000390] A una solución de 4-[(4,4,7,7-tetrametil-5-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]benzoato de metilo (0,05 g, 0,13 mmol) en metanol(2 mL) y THF(1 mL), se le agregó NaBH_4 (0,005 g, 0,13 mmol) a 0°C y se agitó a la misma temperatura por 3h. La masa de reacción fue desactivada con solución de NH_4Cl saturada y concentrada. La masa resultante fue diluida con acetato de etilo y la capa orgánica fue lavada con agua y solución de salmuera, secada sobre Na_2SO_4 y concentrada para dar el producto del título como un sólido incoloro (0,05 g, rendimiento: 99,4%): ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 10,44(s, 1H), 7,87-7,90(d, 2H), 7,67-7,70(d, 2H), 4,73-4,74(d, 1H), 3,80(s, 3H), 3,69-3,73(m, 1H), 1,69-1,75(m, 2H), 1,32(s, 3H), 1,25-1,27(d, 6H), 1,05(s, 3H).

Intermediario 58: 4-[(5-hidroxi-4,4,7,7-tetrametil-4,5,6,7-tetrahidro-1,3-benzotiazol-2-il) (metil) amino] benzoato de metilo

[000391] Se cargó un tubo a presión de 20 mL con una tapa atornillable con 4-[(5-hidroxi-4,4,7,7-tetrametil-4,5,6,7-tetrahidro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]benzoato de metilo (0,05 g, 0,14 mmol), CS_2CO_3 (0,13 g, 0,4 mmol), CH_3I (0,039 g, 0,28 mmol) y

DMF (2 mL). La mezcla de reacción fue calentada a 90°C durante la noche. La mezcla de reacción fue diluida con agua y extraída con dietiléter, la capa orgánica fue lavada con agua y solución de salmuera secada sobre Na₂SO₄ y concentrada para dar el producto del título como un sólido café pálido (0,04 g, rendimiento: 77,01%).

Intermediario 59: 4-[metil(4,4,7,7-tetrametil-4,7-dihidro-1,3-benzotiazol-2-il) amino] benzoato de metilo

[000392] A una solución de 4-[(5-hidroxi-4,4,7,7-tetrametil-4,5,6,7-tetrahidro-1,3-benzotiazol-2-il) (metil)-amino]benzoato de metilo (0,1 g, 0,26 mmol) en piridina (5 mL), POCl₃ (0,08 g, 0,53 mmol) fue agregado a 0°C y calentada a 100°C en un aparato dean stark por 1h. La mezcla de reacción fue inactivada con agua, extraída y DCM. Los extractos combinados fueron lavados con agua y salmuera. La capa orgánica fue secada sobre Na₂SO₄ anhidro y concentrada a presión reducida para dar el compuesto del título como un sólido incoloro (0,08 g, rendimiento: 74,8%): ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7,94-7,97 (d, 2H), 7,41-7,44 (d, 2H), 5,38-5,48 (dd, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,50 (s, 3H), 1,24-1,25 (d, 6H).

Intermediario 60: 4-[metil (4,4,7,7-tetrametil-4,5,6,7-tetrahidro-1,3-benzotiazol-2-il) amino] benzoato de metilo

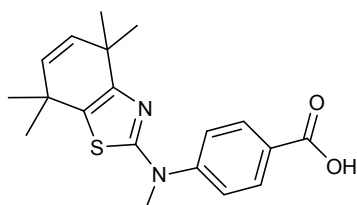
[000393] Se cargó un vaso agitador Parr con 4-[metil(4,4,7,7-tetrametil-4,7-dihidro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]benzoato de metilo (0,06 g, 0,16 mmol), acetato de etilo (5 mL) y metanol (2 mL), y se purgó con N₂ por alrededor de 2

min. Luego se agregó Pd-C al 10% (0,02 g) al vaso y se mantuvo para hidrogenación (50 psi) durante la noche. La formación del producto fue monitoreada con LCMS. Luego se agregó Pd-C al 10% (50,0 mg) y la mezcla de reacción fue una vez más mantenida para hidrogenación a 50 psi por 2 días. El solvente fue removido bajo presión reducida. Fue purificado por medio de HPLC preparativo para dar el compuesto del título como un sólido blanco (0,012 g, rendimiento: 19,9%).

Compuesto 33: ácido 4-[Metil(4,4,7,7-tetrametil-4,5,6,7-tetrahidro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]benzoico

[000394] Se cargó un matraz de fondo redondo de 10mL ajustado con un agitador magnético con metanol (1 mL) y THF (2 mL). Al solvente agitado se le agregó 4-[metil(4,4,7,7-tetrametil-4,5,6,7-tetrahidro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]benzoato de metilo (0,015 g, 0,041 mmol) y NaOH ac. (0,016 g, 0,41 mmol) y se agitó a RT por 12h. La mezcla de reacción fue evaporada completamente y el crudo fue lavado con éter, y diluido con agua y luego neutralizado con HCl 1N y luego extraído con acetato de etilo. La capa orgánica fue lavada con agua y salmuera, secada sobre Na₂SO₄ y concentrada. Fue purificado por medio de trituración con n-hexano para producir el compuesto del título como un sólido blanco (0,01 g, rendimiento: 69,4%): MS (ESI, 120 eV): m/z = 345,2 (M+H)⁺.

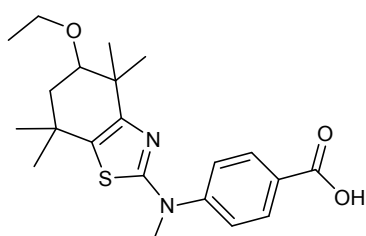
Ejemplo 34: ácido 4-[Metil (4,4,7,7-tetrametil-4,7-dihidro-1,3-benzotiazol-2-il) amino] benzoico



34

[000395] El compuesto 34 fue sintetizado a partir de 2-bromo-4,4,7,7-tetrametil-6,7-dihidro-1,3-benzotiazol-5(4*H*)-ona y 4-aminobenzoato de metilo al seguir un procedimiento descrito en el Esquema 15 (0,01 g, rendimiento: 52,05%); pureza: 93,68%.

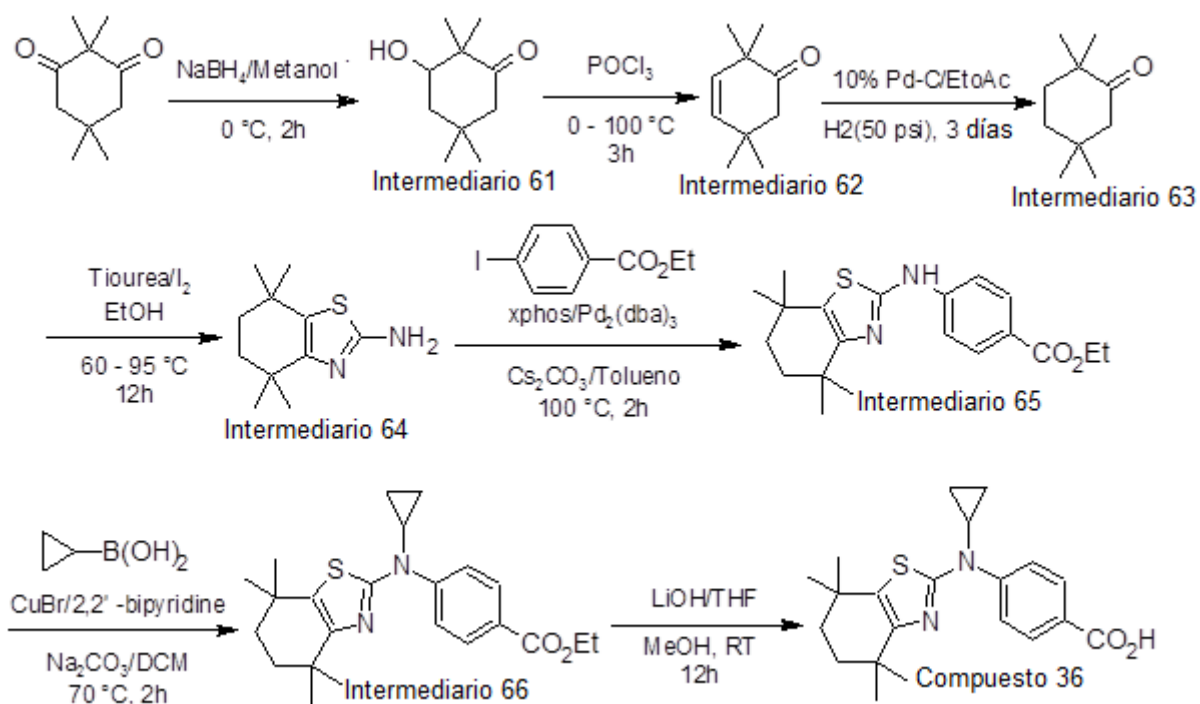
Ejemplo 35: ácido 4-[(5-Etoxi-4,4,7,7-tetrametil-4,5,6,7-tetrahidro-1,3-benzotiazol-2-il) (metil) amino] benzoico



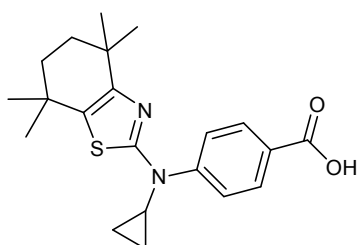
35

[000396] El compuesto 35 fue sintetizado a partir de 2-bromo-4,4,7,7-tetrametil-6,7-dihidro-1,3-benzotiazol-5(4*H*)-ona y 4-aminobenzoato de metilo al seguir un procedimiento descrito en el esquema 16 (0,005 g, rendimiento: 43,28%); pureza: 84,49%.

Esquema 18



Ejemplo 36: ácido 4-[Ciclopropil (4,4,7,7-tetrametil-4,5,6,7-tetrahidro-1,3-benzotiazol-2-il) amino] benzoico



36

[000397] El compuesto **36** fue sintetizado a partir de 4,4,7,7-tetrametil-4,5,6,7-tetrahidro-1,3-benzotiazol-2-amina y 4-iodobenzoato de etilo al seguir un procedimiento descrito en el esquema 18; pureza: 98,84%.

Intermediario 61: 3-Hidroxi-2,2,5,5-tetrametilciclohexanona

[000398] A una solución agitada de 2,2,5,5-tetrametilciclohexano-1,3-diona (10 g, 59,5 mmol) en metanol (100 mL), se le agregó NaBH_4 (0,67 g, 17,86 mmol) a 0°C en porciones. La mezcla de reacción fue dejada en agitación a 0°C por 2h. La mezcla de reacción fue desactivada con hielo. El metanol fue removido y extraído con acetato de etilo. Los extractos combinados fueron lavados con agua y salmuera. La capa orgánica fue secada sobre Na_2SO_4 anhidro y concentrada. El producto crudo obtenido fue purificado por medio de columna de cromatografía para dar el compuesto del título como un sólido gomoso blanco (7,0 g, rendimiento: 100,0%).

Intermediario 62: 2,2,5,5-Tetrametilciclohex-3-en-1-ona

[000399] A una solución agitada de 3-hidroxi-2,2,5,5-tetrametilciclohexanona (8 g, 47,1 mmol) en piridina (30 mL), se le agregó oxicloruro de fósforo (14,43 g, 94,1 mmol) a 0°C. Después de la adición, la mezcla de reacción fue calentada a 100°C con un aparato Dean stock por 2h. La mezcla de reacción fue desactivada con HCL 1,5 N y extraída con acetato de etilo. Los extractos combinados fueron lavados con agua y salmuera. La capa orgánica fue secada sobre Na_2SO_4 anhidro y concentrada para dar el compuesto del título como un líquido amarillo (8,0 g, rendimiento: 100,0%).

Intermediario 63: 2,2,5,5-Tetrametilciclohexanona

[000400] Una solución agitada de 2,2,5,5-tetrametilciclohex-3-en-1-ona (8 g, 52,6 mmol) en acetato de etilo (80 mL) fue purgado con nitrógeno por 10 min. A la solución resultante se le agregó Pd-C 10% (3,0 g). Se mantuvo la mezcla de reacción en un agitador parr de hidrogenación (50 psi) por 3 días. La mezcla de reacción fue filtrado a través de una capa de celite, lavada con acetato de etilo y concentrada para dar el compuesto del título como un líquido verde (3,8 g, rendimiento: 46,76%): ^{13}C -DEPT NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 50,6, 36,2, 33,8, 28,1, 24,8.

Intermediario 64: 4,4,7,7-Tetrametil-4,5,6,7-tetrahidro-1,3-benzotiazol-2-amina

[000401] Se cargó un tubo a presión de 250 mL con tapa atornillable con 4,4,7,7-tetrametil-4,5,6,7-tetrahidro-1,3-benzotiazol-2-amina (6,0 g, 38,9 mmol) en etanol (30 mL), se le agregó tiourea (8,9 g, 116,9 mmol) y se calentó a 60°C por 15 min. A la solución anterior se le agregó yodo (9,8 g, 38,6 mmol) y se calentó a 95°C durante la noche. La mezcla de reacción fue inactivada con agua y extraída con acetato de etilo. Los extractos combinados fueron lavados con agua y salmuera. La capa orgánica fue secada sobre Na_2SO_4 anhidro y concentrada bajo presión reducida para dar el compuesto del título como un sólido amarillo (0,3 g, rendimiento: 7,51%): MS (ESI, 120 eV): m/z = 211,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Intermediario 65: 4-[(4,4,7,7-tetrametil-4,5,6,7-tetrahidro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]benzoato de etilo

[000402] Se cargó un tubo a presión de 100 ml con tapa atornillable con 3,4,4,7,7-pentametil-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-2-amina (0,3 g, 1,4 mmol) en tolueno (5 mL), 4-iodobenzoato de etilo (0,2 g, 0,72 mmol), CS_2CO_3 (0,7 g, 2,16 mmol) y xphos (6,0 g, 38,9 mmol). La mezcla de reacción fue purgada con argón por 20 min, después de lo cual se agregó $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,009 g, 0,04 mmol). La mezcla de reacción fue calentada a 100°C durante la noche. La mezcla de reacción fue inactivada con agua y extraída con acetato de etilo. Los extractos combinados fueron lavados con agua y salmuera. La capa orgánica fue secada sobre Na_2SO_4 anhidro y concentrada y reducida. El producto crudo obtenido fue purificado usando combiflash para dar el compuesto del título como un sólido amarillo (0,2 g, rendimiento: 39,85%).

Intermediario 66: 4-[(ciclopropilmetil)(4,4,7,7-tetrametil-4,5,6,7-tetrahidro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]benzoato de etilo

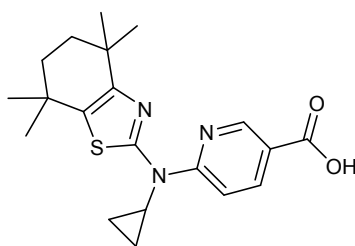
[000403] Un matraz de fondo redondo de 25 mL de dos cuellos fue cargado con acetato de cobre (II) (0,122 g, 0,61 mmol), 2,2'-bipiridina (0,095 g, 0,61 mmol) en DCE (5 mL). La mezcla de reacción fue calentada a 70°C por 30 min, luego se agregó ácido ciclopropilborónico (0,1 g, 1,22 mmol), 4-[(4,4,7,7-tetrametil-4,5,6,7-tetrahidro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]benzoato de etilo (0,22 g, 0,61 mmol), Na_2CO_3 (0,128 g, 1,22 mmol) y tamices moleculares (0,25 g) a 70°C y se continuó el calentamiento durante la noche. La mezcla de reacción fue inactivada con agua,

extraída con acetato de etilo. Los extractos combinados fueron lavados con agua y solución de salmuera. La capa orgánica fue secada sobre Na₂SO₄ anhidro y concentrada bajo presión reducida para dar el compuesto del título como un semi-sólido amarillo (0,17 g, rendimiento: 71,0%).

Compuesto 36: ácido 4-[(Ciclopropilmetil) (4,4,7,7-tetrametil-4,5,6,7-tetrahidro-1,3-benzotiazol-2-il) amino] benzoico

[000404] A una solución agitada de 4-[ciclopropil(4,4,7,7-tetrametil-4,5,6,7-tetrahidro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]benzoato de etilo (0,17 g, 0,43 mmol) en THF (2 mL), se le agregó LiOH acuoso (0,1 g, 4,3 mmol) y etanol (92 mL). Se dejó la mezcla de reacción en agitación a RT durante la noche. La mezcla de reacción fue concentrada, acidificada con HCL 1,5 N y extraída con acetato de etilo. La capa orgánica fue lavada con agua y solución de salmuera. La capa orgánica fue secada sobre Na₂SO₄ anhidro y concentrada bajo presión reducida para dar el compuesto del título como un sólido blanco (0,12 g, rendimiento: 81,0%): MS (ESI, 120 eV): m/z = 371,2(M+H)⁺.

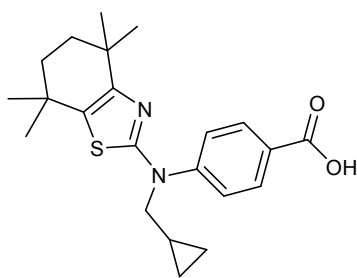
Ejemplo 37: ácido 6-[Ciclopropil(4,4,7,7-tetrametil-4,5,6,7-tetrahidro-1,3-benzotiazol-2-il)amino] piridin-3-carboxílico



37

[000405] El compuesto 37 fue sintetizado a partir de 4,4,7,7-tetrametil-4,5,6,7-tetrahidro-1,3-benzotiazol-2-amina y 6-cloropiridin-3-carboxilato de metilo al seguir el procedimiento similar descrito en esquema 18 (0,030 g, rendimiento: 40,4%); pureza: 98,66%.

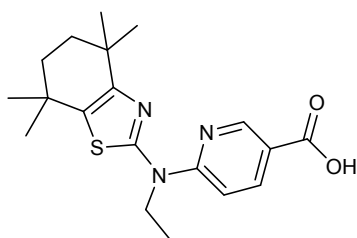
Ejemplo 38: ácido 4-[(Ciclopropilmetil) (4,4,7,7-tetrametil-4,5,6,7-tetrahidro-1,3-benzotiazol-2-il) amino] benzoico



38

[000406] El compuesto 38 fue sintetizado a partir de 4,4,7,7-tetrametil-4,5,6,7-tetrahidro-1,3-benzotiazol-2-amina y 4-iodobenzoato de etilo al seguir el procedimiento similar descrito en esquema 18 (0,006 g, rendimiento: 36,4%); pureza: 94,93%.

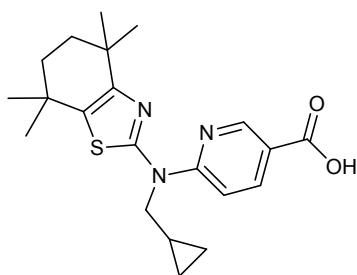
Ejemplo 39: ácido 6-[Etil (4,4,7,7-tetrametil-4,5,6,7-tetrahidro-1,3-benzotiazol-2-il) amino] piridin-3-carboxílico



39

[000407] El compuesto 39 fue sintetizado a partir de 4,4,7,7-tetrametil-4,5,6,7-tetrahidro-1,3-benzotiazol-2-amina y 6-cloropiridin-3-carboxilato de metilo al seguir el procedimiento similar descrito en esquema 18 (0,015 g, rendimiento: 55,63%); pureza: 94,07%.

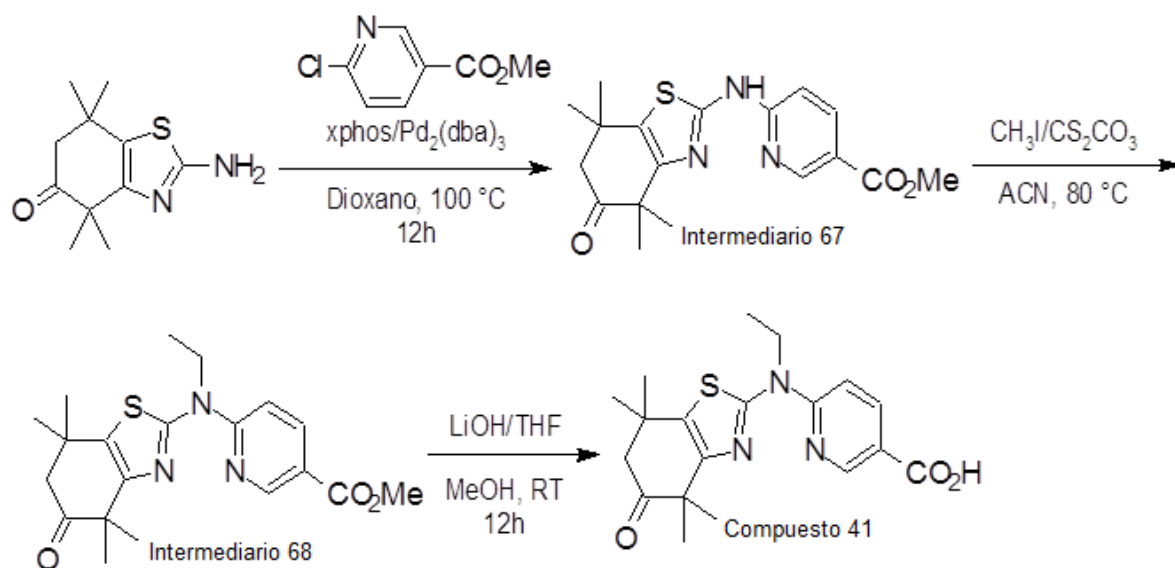
Ejemplo 40: ácido 6-[(Ciclopropilmetil) (4,4,7,7-tetrametil-4,5,6,7-tetrahidro-1,3-benzotiazol-2-il) amino] piridin-3-carboxílico



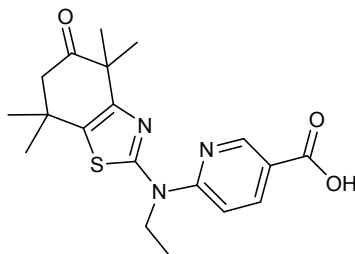
40

[000408] El compuesto 40 fue sintetizado a partir de 4,4,7,7-tetrametil-4,5,6,7-tetrahidro-1,3-benzotiazol-2-amina y 6-cloropiridin-3-carboxilato de metilo al seguir el procedimiento similar descrito en Esquema 18 (0,04 g, rendimiento: 51,9%); pureza: 97,94%.

Esquema 19



Ejemplo 41: ácido 6-[Etil (4,4,7,7-tetrametil-5-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1,3-benzotiazol-2-il) amino] piridin-3-carboxílico



41

[000409] El compuesto 41 fue sintetizado a partir de 2-amino-4,4,7,7-tetrametil-6, 7-dihidro-1,3-benzotiazol-5(4H)-ona y 6-cloropiridin-3-carboxilato de metilo al seguir un procedimiento descrito en el esquema 19; pureza: 91,07%.

Intermediario 67: 6-[(4,4,7,7-tetrametil-5-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1,3-benzotiazol-2-il)amino] piridin-3-carboxilato de metilo

[000410] Se cargó un tubo sellado de 100 mL con 2-amino-4,4,7,7-tetrametil-6, 7-dihidro-1,3-benzotiazol-5(4H)-ona (0,38 g, 1,75 mmol) y tolueno (5 mL), se agregó 6-cloropiridin-3-carboxilato de metilo (0,15 g, 0,87 mmol, CS_2CO_3 (0,6 g, 1,75 mmol, y xphos (0,05 g, 0,08 mmol) en atmósfera de argón. La mezcla de reacción fue purgada con argón por 20 minutos. Luego finalmente, se agregó $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,032 g, 0,035 mmol) a la solución anterior. La mezcla de reacción fue calentada a 100°C durante la noche. La mezcla de reacción fue inactivada con agua y extraída con acetato de etilo. La capa orgánica fue lavada con agua, salmuera y secada sobre Na_2SO_4 anhidro, filtrada y concentrada. El producto crudo obtenido fue purificado por medio de cromatografía de columna con sílica gel para obtener el producto del título como un sólido amarillo (0,025 g, rendimiento: 2,5%).

Intermediario 68: 6-[etil (4,4,7,7-tetrametil-5-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1,3-benzotiazol-2-il) amino] piridin-3-carboxilato de metilo

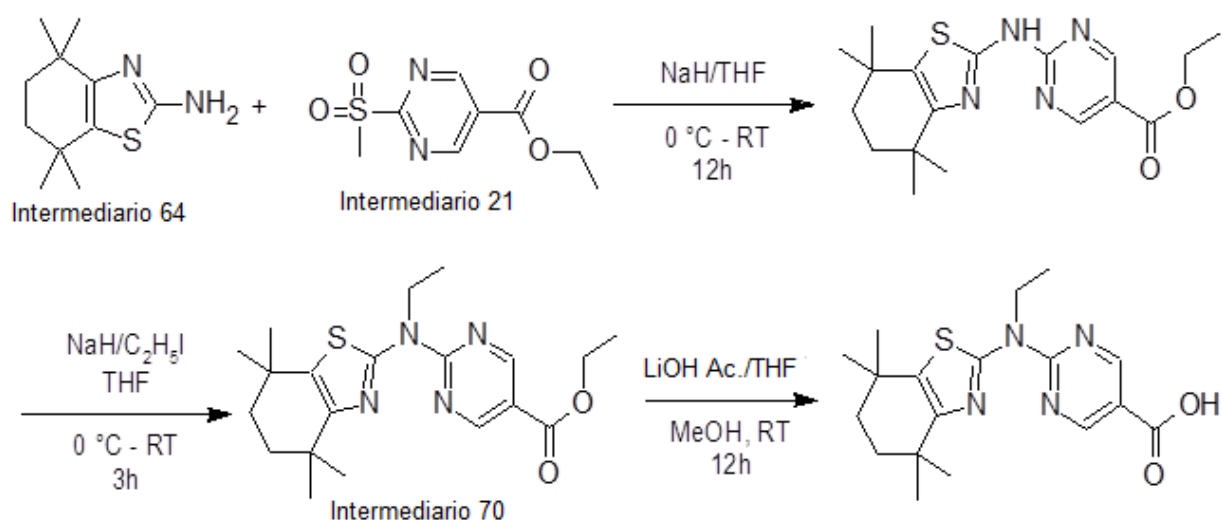
[000411] A una solución agitada de 6-[(4,4,7,7-tetrametil-5-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]piridin-3-carboxilato de metilo (0,15 g, 0,42 mmol) en acetonitrilo (3 mL), se le agregó Cs_2CO_3 (0,41 g, 1,25 mmol) y $\text{C}_2\text{H}_5\text{I}$ (0,1 g, 0,84 mmol). La mezcla de reacción fue calentada a reflujo a 90°C durante la noche. La mezcla de reacción fue inactivada con agua y extraída con acetato de etilo, lavada con agua y solución de

salmuera. La capa orgánica fue secada sobre Na₂SO₄ anhidro y concentrada bajo vacío para obtener el aceite crudo, el que fue purificado por medio de cromatografía de columna con sílica gel para dar el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (0,04 g, rendimiento: 25,00%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ 8,98-8,99(d, 1H), 8,16-8,20(dd, 1H), 6,98-7,01(d, 1H), 4,35-4,42(q, 2H), 3,86(s, 3H), 2,59(s, 2H), 1,37(s, 6H), 1,32-1,37(t, 3H), 1,31(s, 6H).

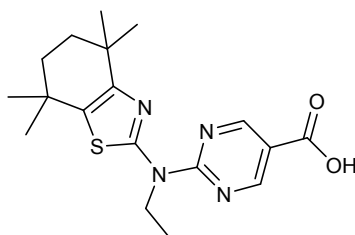
Compuesto 41: ácido 6-[Etil (4,4,7,7-tetrametil-5-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-1,3-benzotiazol-2-il) amino] piridin-3-carboxílico

[000412] A una solución agitada de 6-[etil(4,4,7,7-tetrametil-5-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-piridin-3-carboxilato de metilo (0,04 g, 0,1 mmol) en THF (1 mL) y metanol (1 mL), se le agregó LiOH (0,024 g, 1,03 mmol). Se dejó la mezcla de reacción en agitación a RT durante la noche. La mezcla de reacción fue concentrada completamente y el crudo fue lavado con éter, y diluido con agua y luego neutralizado con ácido cítrico y extraído con acetato de etilo. La capa orgánica fue lavada con agua y salmuera, secada sobre Na₂SO₄, filtrada y concentrada. Fue purificado por medio de trituration con n-hexano para dar el producto como un sólido blanco (0,02 g, rendimiento: 53,6%): MS (ESI, 120 eV): m/z = 374,2 (M+H)⁺.

Esquema 20



Ejemplo 42: ácido 2-[Etil (4,4,7,7-tetrametil-4,5,6,7-tetrahidro-1,3-benzotiazol-2-il) amino] pirimidin-5-carboxílico



42

[000413] El compuesto 42 fue sintetizado a partir de 4,4,7,7-tetrametil-4,5,6,7-tetrahidro-1,3-benzotiazol-2-amina y 2-(metilsulfonil)pirimidin-5-carboxilato de etilo al seguir un procedimiento descrito en el esquema 20; pureza: 93,88%.

Intermediario 69: 2-[(4,4,7,7-tetrametil-4,5,6,7-tetrahidro-1,3-benzotiazol-2-il) amino] pirimidin-5-carboxilato de etilo

[000414] A una solución agitada de NaH (0,2 g, 8,57 mmol) en THF (20 mL), se le agregó 4,4,7,7-tetrametil-4,5,6,7-tetrahidro-1,3-benzotiazol-2-amina (1,2 g, 5,71 mmol) y 2-(metilsulfonil)pirimidin-5-carboxilato de etilo (2,62 g, 11,43 mmol) en THF(10 mL) a 0°C. La mezcla de reacción fue agitada a RT por 12h. La mezcla de reacción fue inactivada con agua y extraída con acetato de etilo, lavada con agua y salmuera. La capa orgánica fue secada sobre Na₂SO₄ anhidro y concentrada bajo vacío para obtener el producto crudo como un sólido gomoso amarillo (2,0 g, rendimiento: 97,00%).

Intermediario 70: 2-[etil (4,4,7,7-tetrametil-4,5,6,7-tetrahidro-1,3-benzotiazol-2-il) amino] pirimidin-5-carboxilato de etilo

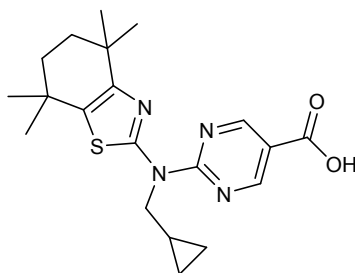
[000415] A una solución agitada de 2-[(3,4,4,7,7-pentametil-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-2-il)amino]pirimidin-5-carboxilato de etilo (0,13 g, 0,36 mmol) y CS₂CO₃ (0,29 g, 0,9 mmol) en THF (3 mL), se le agregó gota a gota C₂H₅I (0,084 g, 0,54 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción fue calentada a 80°C por 12h. La mezcla de reacción fue desactivada con hielo y extraída con acetato de etilo, lavada con agua y salmuera. La capa orgánica fue secada sobre Na₂SO₄ anhidro y concentrada bajo vacío. El producto crudo obtenido fue purificado por medio de combiflash para dar el compuesto del título como un líquido amarillo pálido (0,06 g, rendimiento: 38,6%). m/z = 389,1(M+H)⁺. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 9,04(s, 2H), 4,58-4,65(q, 2H), 4,28-

4,36 (q, 2H), 1,64 (s, 4H), 1,30-1,35 (t, 3H), 1,20 (s, 6H), 1,19 (s, 6H).

Compuesto 42: ácido 2-[Etil (4,4,7,7-tetrametil-4,5,6,7-tetrahidro-1,3-benzotiazol-2-il) amino] pirimidin-5-carboxílico

[000416] A una solución agitada de 2-[etil (4,4,7,7-tetrametil-4,5,6,7-tetrahidro-1,3-benzotiazol-2-il) amino] pirimidin-5-carboxilato de etilo (0,06 g, 0,155 mmol) en THF (1 mL), se le agregó NaOH acuoso (0,062 g, 1,55 mmol) y metanol (1 mL). Luego fue agitada a RT durante la noche. La mezcla de reacción fue concentrada; la sal obtenida fue lavada con éter. El residuo fue disuelto en una cantidad mínima de agua, acidificado con HCL 1,5 N y extraído con acetato de etilo, secado y concentrado para obtener el producto del título como un sólido blanquecino (0,025 g, rendimiento: 34,67%). MS (ESI, 120 eV): m/z = 361,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 43: ácido 2-[(Ciclopropilmetil) (4,4,7,7-tetrametil-4,5,6,7-tetrahidro-1,3-benzotiazol-2-il) amino]pirimidin-5-carboxílico

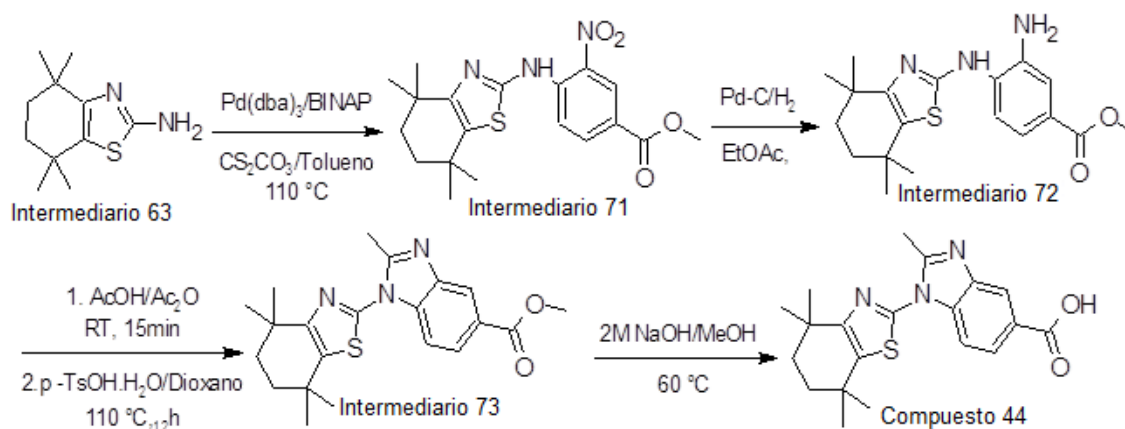


43

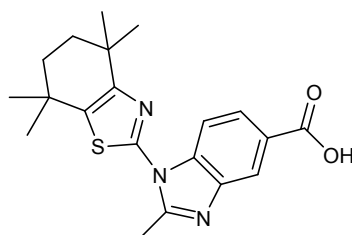
[000417] El compuesto 43 fue sintetizado a partir de 4,4,7,7-tetrametil-4,5,6,7-tetrahidro-1,3-benzotiazol-2-amina y

2-(metilsulfonil)pirimidin-5-carboxilato de etilo al seguir un procedimiento descrito en el esquema 20; pureza: 97,57%.

Esquema 21



Ejemplo 44: ácido 2-Metil-1-(4,4,7,7-tetrametil-4,5,6,7-tetrahidro-1,3-benzotiazol-2-il)-1H-benzimidazol-5-carboxílico



44

[000418] El compuesto **44** fue sintetizado a partir de 4,4,7,7-tetrametil-4,5,6,7-tetrahidro-1,3-benzotiazol-2-amina y 4-iodo-3-nitrobenzoato de metilo al seguir un procedimiento descrito en el esquema 21; pureza: 94,22%.

Intermediario 71: 3-nitro-4-[(4,4,7,7-tetrametil-4,5,6,7-tetrahidro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]benzoato de metilo

[000419] Se cargó un tubo a presión de 100 mL con tapa atornillable con 4-iodo-3-nitrobenzoato (1,0 g, 3,26 mmol) en tolueno (10 mL); se le agregó 4,4,7,7-tetrametil-4,5,6,7-tetrahidro-1,3-benzotiazol-2-amina (1,3 g, 6,5 mmol), CS_2CO_3 (3,2 g, 9,8 mmol) y xantphos (0,2 g, 0,3 mmol) y se purgó con argón a través de la masa de reacción por 15 min. Esto fue seguido por la adición de $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,04 g, 0,16 mmol) y se calentó a 110°C durante la noche. La masa de reacción fue diluida con agua y extraída con acetato de etilo. La capa orgánica fue lavada con agua y solución de salmuera, secada sobre Na_2SO_4 , filtrada y concentrada. El producto crudo obtenido fue purificado por medio de columna de cromatografía para dar el compuesto del título como un sólido color rojo (0,2 g, rendimiento: 15,87%), ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 10,73 (s, 1H), 8,92-8,93 (d, 1H), 8,74-8,77 (d, 1H), 8,20-8,24 (dd, 1H), 3,94 (s, 3H), 1,74 (s, 4H), 1,30-1,31 (d, 12H).

Intermediario 72: 3-amino-4-[(4,4,7,7-tetrametil-4,5,6,7-tetrahidro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]benzoato de metilo

[000420] A una solución agitada de 3-nitro-4-[(4,4,7,7-tetrametil-4,5,6,7-tetrahidro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]benzoato de metilo (0,5 g, 1,3 mmol) en metanol (5 mL), se le agregó formato de amonio (0,41 g, 6,5 mmol) seguido por la adición de polvo de zinc (0,41 g, 6,4 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción fue agitada a RT por 1h. La mezcla de reacción fue concentrada bajo presión reducida. El residuo obtenido fue lavado con agua, solución de salmuera y secada sobre Na_2SO_4 anhidro y concentrado

bajo vacío para dar el compuesto del título como un sólido gomoso amarillo (0,47 g, rendimiento: 100,0%). MS (ESI, 120 eV): $m/z = 360,1$ (M+H)⁺.

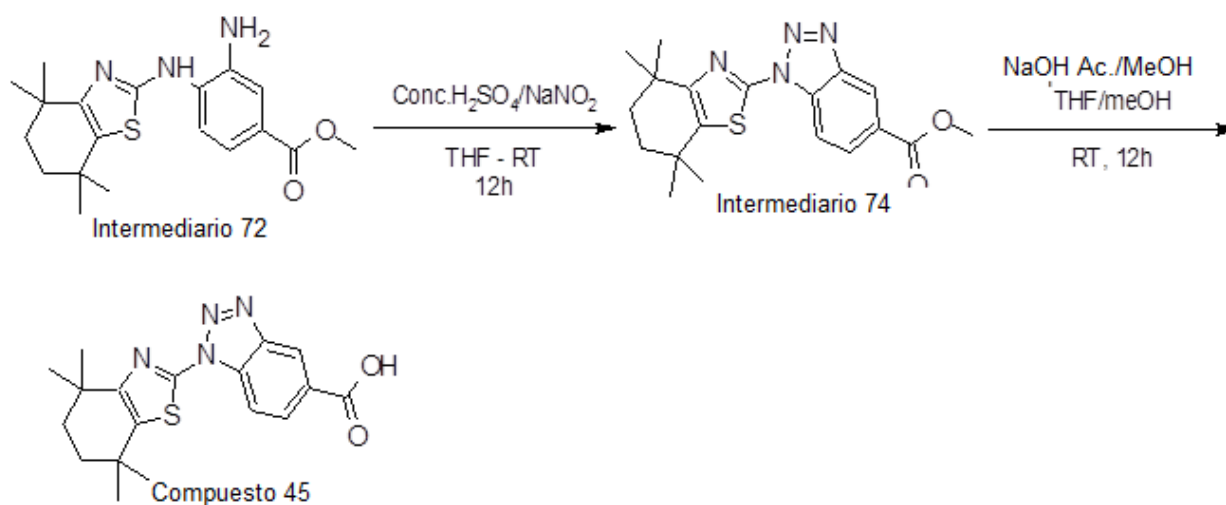
Intermediario 73: 2-metil-1-(4,4,7,7-tetrametil-4,5,6,7-tetrahidro-1,3-benzotiazol-2-il)-1H-benzimidazol-5-carboxilato de metilo

[000421] A una solución de 3-amino-4-[(4,4,7,7-tetrametil-4,5,6,7-tetrahidro-1,3-benzotiazol-2-il) amino] benzoato de metilo (0,16 g, 0,45 mmol) en AcOH (4 mL), se le agregó Ac₂O (0,5 mL) a RT y se agitó a la misma temperatura por 15 min, se vertió en agua (10 mL) y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica fue lavada con agua y salmuera, secada sobre Na₂SO₄, filtrada y evaporada bajo presión reducida. El residuo obtenido fue disuelto en dioxano (3 mL), se le agregó *p*-TsOH·H₂O (0,25 g, 1,35 mmol) y piridina seca (0,1 mL, 1,35 mmol). La mezcla fue sometida a reflujo a 110°C durante la noche usando un aparato dean stark. La mezcla de reacción fue inactivada con agua y extraída con EtOAc. La capa orgánica fue lavada con agua y salmuera, secada sobre Na₂SO₄, filtrada y evaporada bajo presión reducida. El producto crudo obtenido fue purificado por medio de columna de cromatografía para dar el compuesto del título como un líquido amarillo (0,05 g, rendimiento: 29,00%). MS (ESI, 120 eV): $m/z = 384,1$ (M+H)⁺; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8,34(s, 1H), 7,94-7,97(dd, 1H), 7,63-7,66(d, 1H), 3,88(s, 3H), 2,71(s, 3H), 1,73(s, 4H), 1,27-1,32(d, 12H).

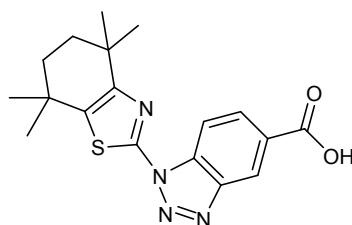
Compuesto 44: ácido 2-Metil-1-(4,4,7,7-tetrametil-4,5,6,7-tetrahydro-1,3-benzotiazol-2-il)-1H-benzimidazol-5-carboxílico

[000422] A una solución agitada de 2-metil-1-(4,4,7,7-tetrametil-4,5,6,7-tetrahydro-1,3-benzotiazol-2-il)-1H-benzimidazol-5-carboxilato de metilo (0,05 g, 0,13 mmol) en THF (2 mL), se agregó NaOH acuoso (0,03 g, 0,65 mmol) y metanol (2 mL). Luego fue agitado a RT durante la noche. La mezcla de reacción fue concentrada; la sal obtenida fue lavada con éter. El residuo fue disuelto en una cantidad mínima de agua, acidificado con HCL 1,5 N y extraído con acetato de etilo, secado y concentrado para obtener el producto del título como un sólido amarillo (0,02 g, rendimiento: 41,66%). MS (ESI, 120 eV): m/z = 370,1 (M+H)⁺.

Esquema 22:



Ejemplo 45: ácido 1-(4,4,7,7-Tetrametil-4,5,6,7-tetrahidro-1,3-benzotiazol-2-il)-1H-benzotriazol-5-carboxílico



45

[000423] El compuesto 45 fue sintetizado a partir de 3-amino-4-[(4,4,7,7-tetrametil-4,5,6,7-tetrahidro-1,3-benzotiazol-2-il) amino]benzoato de metilo y la hidrolisis del éster (intermediario 74) al seguir un procedimiento descrito en el esquema 22; pureza: 99,81%.

Intermediario 74: 1-(4,4,7,7-tetrametil-4,5,6,7-tetrahidro-1,3-benzotiazol-2-il)-1H-benzotriazol-5-carboxilato de metilo

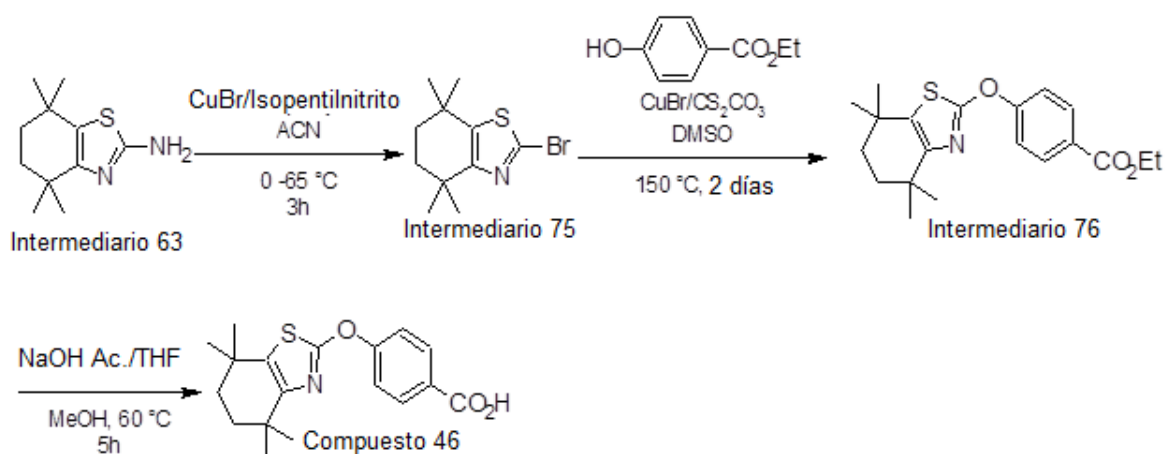
[000424] A una solución agitada de 3-amino-4-[(4,4,7,7-tetrametil-4,5,6,7-tetrahidro-1,3-benzotiazol-2-il) amino] benzoato de metilo (0,24 g, 0,67 mmol) en THF (5 mL), se le agregó H₂SO₄ Conc. (1,0 mL en 10 mL de agua) y NaNO₂ (0,075 g, 1,07 mmol) en agua a 0°C. Luego la mezcla de reacción fue agitada a la misma temperatura por 30 min y a RT durante la noche. La mezcla de reacción fue desactivada con solución de NaOH (solución 2M) y extraída con acetato de etilo. Los extractos combinados fueron lavados con agua y solución de salmuera. La capa orgánica fue secada sobre Na₂SO₄ anhidro y concentrada bajo presión reducida. El producto crudo obtenido fue purificado por medio de columna de cromatografía de sílica gel para producir el

compuesto del título como un sólido amarillo (0,09 g, rendimiento: 36,0%), ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 8,73(s, 1H), 8,39-8,72(d, 1H), 8,21-8,25(dd, 1H), 3,92(s, 3H), 1,71(s, 4H), 1,29(s, 12H).

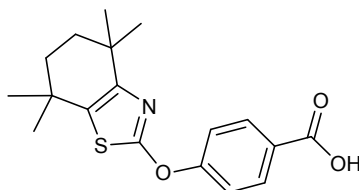
Compuesto 45: ácido 1-(4,4,7,7-Tetrametil-4,5,6,7-tetrahidro-1,3-benzotiazol-2-il)-1H-benzotriazol-5-carboxílico

[000425] A una solución agitada de 1-(4,4,7,7-tetrametil-4,5,6,7-tetrahidro-1,3-benzotiazol-2-il)-1H-benzotriazol-5-carboxilato de metilo (0,09 g, 0,24 mmol) en THF (2 mL), se le agregó NaOH acuoso (0,048 g, 1,2 mmol) y metanol (2 mL). Luego fue agitada a RT durante la noche. La mezcla de reacción fue concentrada; la sal obtenida fue lavada con éter. El residuo fue disuelto en una cantidad mínima de agua, acidificado con HCL 1,5 N y extraído con acetato de etilo, secado y concentrado para obtener el producto del título como un sólido blanco (0,05 g, rendimiento: 58,13%). MS (ESI, 120 eV): $m/z = 357,0$ ($M+H$) $^+$.

Esquema 23



Ejemplo 46: ácido 4-[(4,4,7,7-Tetrametil-4,5,6,7-tetrahidro-1,3-benzotiazol-2-il)oxi] benzoico



46

[000426] El compuesto **46** fue sintetizado a partir de 2-bromo-4,4,7,7-tetrametil-4,5,6,7-tetrahidro-1,3-benzotiazol y 4-hidroxibenzoato de metilo al seguir un procedimiento descrito en el esquema 23; pureza: 95,55%.

Intermediario 75: 2-Bromo-4,4,7,7-tetrametil-4,5,6,7-tetrahidro-1,3-benzotiazol

[000427] Se cargó un matraz de fondo redondo de dos cuellos de 250 mL con bromuro de cobre(II) (1,6 g, 7,14 mmol) y acetonitrilo (10 mL), se le agregó isopentilnitrito (1,25 g, 10,7 mmol) a 0°C. Después de 15 minutos, se le agregó gota a gota 4,4,7,7-tetrametil-4,5,6,7-tetrahidro-1, y 3-benzotiazol-2-amina (1,5 g, 7,14 mmol) en acetonitrilo. Fue agitado a 0°C por 15 min y calentado a 65°C por 3h. La mezcla de reacción fue diluida con agua y extraído con acetato de etilo; la capa orgánica fue lavada con agua y solución de salmuera. Los extractos combinados fueron lavados con agua y solución de salmuera. La capa orgánica fue secada sobre Na₂SO₄ anhidro y concentrada para producir el compuesto del título como un líquido amarillo (1,5 g, rendimiento: 77,46%). MS (ESI, 120 eV): m/z = 276,0 (M+H)⁺;

Intermediario 76: Metil 4-[(4,4,7,7-tetrametil-4,5,6,7-tetrahidro-1,3-benzotiazol-2-il) oxi] benzoato

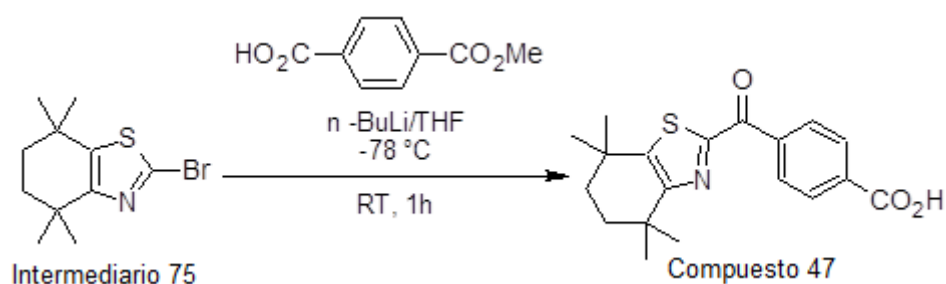
[000428] A una solución agitada de etil 4-hidroxibenzoato (0,44 g, 2,6 mmol) en DMSO (10 mL), se le agregó CS_2CO_3 (2,1 g, 6,6 mmol). Después de 10, se le agregó 2-bromo-4,4,7,7-tetrametil-4,5,6,7-tetrahidro-1,3-benzotiazol (0,6 g, 2,2 mmol). Luego se le agregó bromuro de cobre (I) (0,063 g, 4,4 mmol) a la solución anterior. La mezcla de reacción fue calentada a 150°C por 2 días. La mezcla de reacción fue inactivada con agua y extraída con acetato de etilo. Los extractos combinados fueron lavados con agua y salmuera. La capa orgánica fue secada sobre Na_2SO_4 anhidro y concentrada y reducida. El producto crudo obtenido fue purificado cromatografía de columna con sílica gel para dar el compuesto del título como un líquido amarillo (0,04 g, rendimiento: 25,34%).

Compuesto 46: ácido 4-[(4,4,7,7-Tetrametil-4,5,6,7-tetrahidro-1,3-benzotiazol-2-il) oxi] benzoico

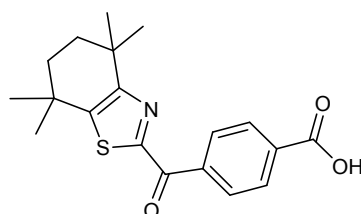
[000429] A una solución agitada de 4-[(4,4,7,7-tetrametil-4,5,6,7-tetrahidro-1,3-benzotiazol-2-il) oxi] benzoato de etilo (0,04 g, 1,0 mmol) en THF (1 mL) y etanol (1 mL), se le agregó NaOH (0,018 g, 0,45 mmol) en agua (1 mL). Se mantuvo la mezcla de reacción a RT durante la noche luego fue calentada a 60°C por 5h. La mezcla de reacción fue concentrada; la sal obtenida fue lavada con éter. El residuo fue disuelto en una cantidad mínima de agua, acidificado con HCL 1,5 N y extraído con acetato de etilo, secado y concentrado. Éste fue purificado adicionalmente con TLC preparativo para producir el compuesto del título como un

sólido amarillo pálido (0,01 g, rendimiento: 30,3%). MS (ESI, 120 eV): $m/z = 332,1$ ($M+H$)⁺.

Esquema 24



Ejemplo 47: ácido 4-[(4,4,7,7-Tetrametil-4,5,6,7-tetrahidro-1,3-benzotiazol-2-il) carbonil] benzoico



47

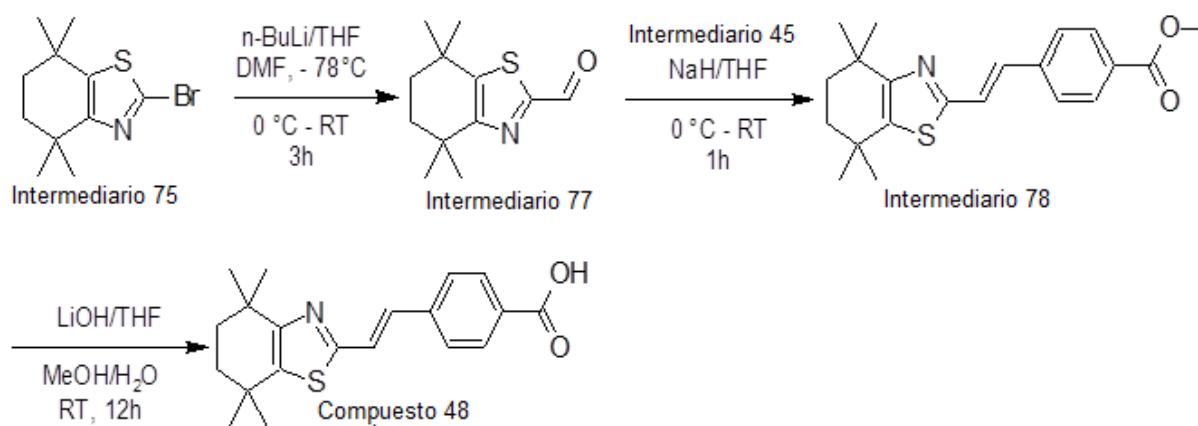
[000430] El compuesto **47** fue sintetizado a partir de 2-bromo-4,4,7,7-tetrametil-4,5,6,7-tetrahidro-1,3-benzotiazol y ácido 4-(metoxicarbonil)benzoico al seguir un procedimiento descrito en el esquema 24; pureza: 99,25%.

Compuesto 47: ácido 4-[(4,4,7,7-Tetrametil-4,5,6,7-tetrahidro-1,3-benzotiazol-2-il) carbonil] benzoico

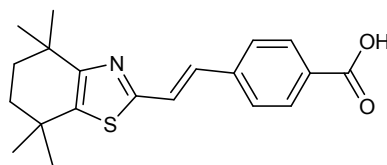
[000431] A una solución agitada de ácido 4-(metoxicarbonil)benzoico (0,55 g, 2,0 mmol) en THF (10 mL), se le agregó n-BuLi [1,25 mL (solución 1,6 M)] a -78°C bajo atmósfera de N_2 . Luego

se le agregó 2-bromo-4,4,7,7-tetrametil-4,5,6,7-tetrahidro-1,3-benzotiazol (0,3 g, 0,0011 mol) en THF (10 mL) a la solución anterior y se agitó a la misma temperatura alrededor de una hora y media y a RT por 1h. La mezcla de reacción fue desactivada con solución de NH₄Cl saturada y fue extraída con acetato de etilo. Los extractos combinados fueron lavados con agua y solución de salmuera. La capa orgánica fue secada sobre Na₂SO₄ anhidro y concentrada bajo presión reducida. El producto crudo obtenido fue purificado por medio de TLC preparativo para producir el compuesto del título como un sólido blanco (0,005 g, rendimiento: 0,88%) .

Esquema 25



Ejemplo 48: ácido 4-[(*E*)-2-(4,4,7,7-Tetrametil-4,5,6,7-tetrahidro-1,3-benzotiazol-2-il) etenil] benzoico



48

[000432] El compuesto 48 fue sintetizado a partir de 4,4,7,7-tetrametil-4,5,6,7-tetrahidro-1,3-benzotiazol-2-carbaldehído y 4-[[bromo (trifenil)-15-fosfanil] metil] benzoato de metilo al seguir un procedimiento descrito en el esquema 23; pureza: 98,05%.

Intermediario 77: 4,4,7,7-Tetrametil-4,5,6,7-tetrahidro-1,3-benzotiazol-2-carbaldehído

[000433] A un matraz de fondo redondo de dos cuellos de 250 mL cargado con 2-bromo-4,4,7,7-tetrametil-4,5,6,7-tetrahidro-1,3-benzotiazol (1,0 g, 3,6 mmol) en THF seco (10 mL), se le agregó lentamente n-BuLi [(2,5 mL(1,6 M), 4,0 mmol)] a -78°C, luego fue agitado a -50°C por 1h. Luego se agregó DMF (0,5 mL) a la misma temperatura a la solución anterior y se agitó a RT por 3h. La mezcla de reacción fue desactivada con solución saturada de NH₄Cl y fue extraído con acetato de etilo. Los extractos combinados fueron lavados con agua y solución de salmuera. La capa orgánica fue secada sobre Na₂SO₄ anhidro y concentrada bajo presión reducida. El producto crudo obtenido fue purificado por medio de combiflash para producir el compuesto del título como un producto oleoso incoloro (0,65 g, rendimiento: 80,55%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 9,83(s, 1H), 1,70(s, 4H), 1,27-1,29(d, 2H).

Intermediario 78: 4-[(E)-2-(4,4,7,7-tetrametil-4,5,6,7-tetrahidro-1,3-benzotiazol-2-il) etenil] benzoato de Metilo

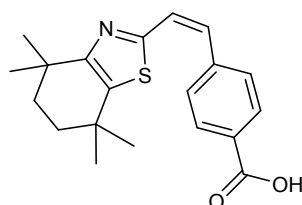
[000434] A una solución agitada de NaH (0,42 g, 1,7 mmol) en THF seco (2 mL), se le agregó 4-[[bromo (trifenil)-15-fosfanil] metil] benzoato de metilo (0,57 g, 1,1 mmol) en THF (2

mL) a 0°C. La mezcla de reacción fue agitada a RT por 45 min, luego se agregó 4,4,7,7-tetrametil-4,5,6,7-tetrahidro-1,3-benzotiazol-2-carbaldehído (0,2 g, 0,8 mmol) en THF (1 mL) a 0°C y se agitó a RT por 1h. La mezcla de reacción fue desactivada con agua hielo y extraída con acetato de etilo. Los extractos combinados fueron lavados con agua y salmuera. La capa orgánica fue secada sobre Na₂SO₄ anhidro y concentrada a presión reducida. El producto crudo obtenido fue purificado por medio de combiflash para producir el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (0,266 g, rendimiento: 83,14%).

Compuesto 48: ácido 4-[(E)-2-(4,4,7,7-Tetrametil-4,5,6,7-tetrahidro-1,3-benzotiazol-2-il) etenil] benzoico

[000435] Se cargó un matraz de fondo redondo de 10 mL con un agitador magnético con metanol (3 mL) y THF (3 mL). Al solvente agitado se le agregó 4-[(E)-2-(4,4,7,7-tetrametil-4,5,6,7-tetrahidro-1,3-benzotiazol-2-il) etenil] benzoato de metilo (0,26 g, 0,7 mmol) y LiOH acuoso (0,067 g, 2,8 mmol) y fue agitado a RT por 12h. La mezcla de reacción fue evaporada completamente y el crudo fue lavado con éter, y diluido con agua y luego neutralizado con HCl 1N, luego extraído con acetato de etilo, La capa orgánica fue lavada con agua y salmuera, secada sobre Na₂SO₄ y concentrada. Fue purificada por medio de HPLC preparativo para producir el compuesto del título como un sólido blanco (0,0022 g, rendimiento: 0,92%): MS (ESI, 120 eV): m/z = 342,1 (M+H)⁺.

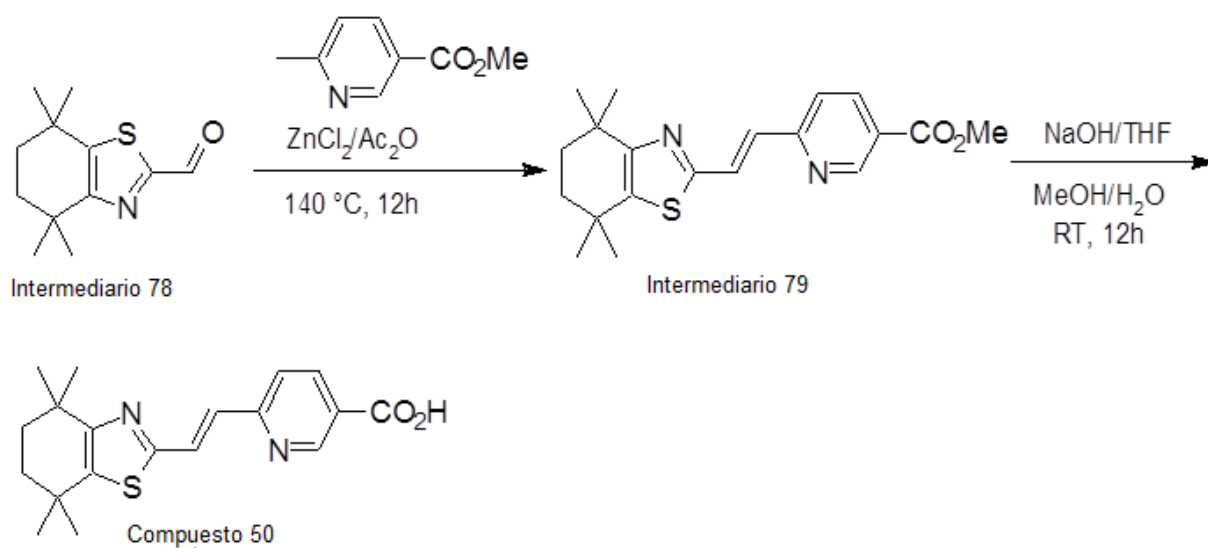
Ejemplo 49: ácido 4-[(Z)-2-(4,4,7,7-Tetrametil-4,5,6,7-tetrahidro-1,3-benzotiazol-2-il) etenil] benzoico



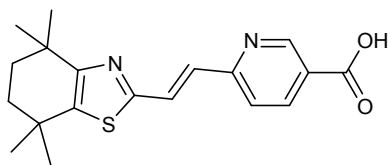
49

[000436] El compuesto 49 fue sintetizado a partir de 4,4,7,7-tetrametil-4,5,6,7-tetrahidro-1,3-benzotiazol-2-carbaldehído y 4-{[bromo (trifenil)-15-fosfanil] metil} benzoato de metilo al seguir el procedimiento similar descrito en esquema 25 (0,012 g, rendimiento: 5,02%); pureza: 94,64%.

Esquema 26



Ejemplo 50: ácido 6-[(*E*)-2-(4,4,7,7-Tetrametil-4,5,6,7-tetrahydro-1,3-benzotiazol-2-il) etenil] piridin-3-carboxílico



50

[000437] El compuesto **50** fue sintetizado a partir de 4,4,7,7-tetrametil-4,5,6,7-tetrahydro-1,3-benzotiazol-2-carbaldehído y 6-metilpiridin-3-carboxilato de metil al seguir un procedimiento descrito en el esquema 26; pureza: 91,66%.

Intermediario 79: 6-[(*E*)-2-(4,4,7,7-tetrametil-4,5,6,7-tetrahydro-1,3-benzotiazol-2-il) etenil] piridin-3-carboxilato de metilo

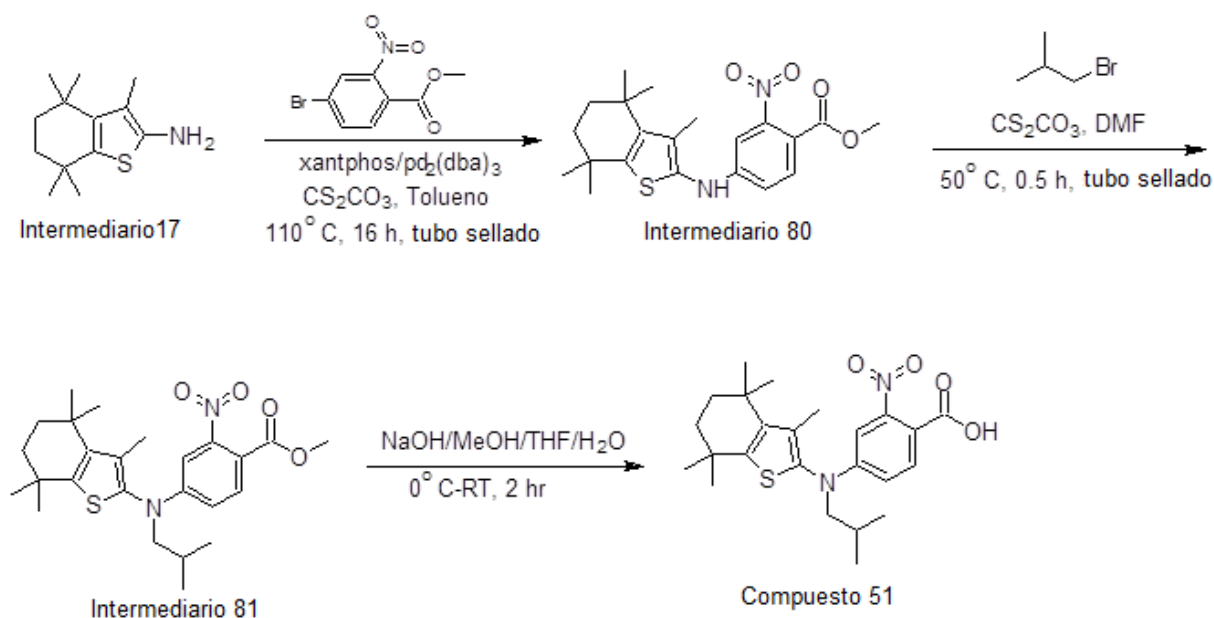
[000438] A una solución agitada de 4,4,7,7-tetrametil-4,5,6,7-tetrahydro-1,3-benzotiazol-2-carbaldehído (0,155 g, 0,6 mmol) en anhídrido acético (0,142 g, 1,3 mmol), se le agregó 6-metilpiridin-3-carboxilato de metilo (0,105 g, 0,6 mmol) y una cantidad catalítica de ZnCl_2 (0,004 g, 0,03 mmol). Luego la mezcla de reacción fue calentada a 140°C durante la noche. La mezcla de reacción fue desactivada con agua hielo y extraída con acetato de etilo. Los extractos combinados fueron lavados con agua y salmuera. La capa orgánica fue secada sobre Na_2SO_4 anhidro y concentrada bajo presión reducida. El producto crudo obtenido fue purificado por medio de combiflash para producir el compuesto del título como un producto oleoso amarillo pálido (0,1 g, rendimiento: 40,07%), ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 9,11(s, 1H),

8,17-8,20 (d, 1H), 7,73-7,78 (d, 1H), 7,40-7,43 (d, 1H) 7,28-7,33 (d, 1H), 3,89 (s, 3H), 1,67 (s, 4H), 1,26 (s, 12H).

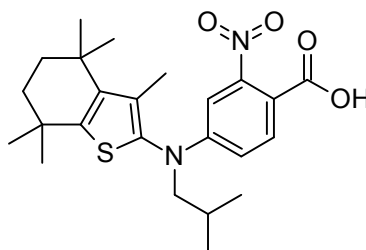
Compuesto 50: ácido 6-[(E)-2-(4,4,7,7-Tetrametil-4,5,6,7-tetrahydro-1,3-benzotiazol-2-il) etenil] piridin-3-carboxílico

[000439] A una solución agitada de 4-[(E)-2-(4,4,7,7-tetrametil-4,5,6,7-tetrahydro-1,3-benzotiazol-2-il) etenil] benzoato (0,1 g, 0,28 mmol) en THF (3 mL), se le agregó NaOH ac. (0,022 g, 0,56 mmol) y metanol (3 mL). La mezcla de reacción fue agitada a RT por 12h. La mezcla de reacción fue concentrada completamente y el crudo fue lavado con éter, y diluido con agua y luego neutralizado con HCl 1N, luego extraído con acetato de etilo, la capa orgánica fue lavada con agua y salmuera, secada sobre Na₂SO₄ y concentrada. Fue purificada por medio de TLC preparativo para producir el compuesto del título como un sólido amarillo (0,01 g, rendimiento: 9,73%): MS (ESI, 120 eV): m/z= 343,1 (M+H)⁺.

Esquema 27



Ejemplo 51: ácido 4-[(2-metilpropil) (3,4,4,7,7-pentametil-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-2-il) amino]-2-nitrobenzoico



[000440] El compuesto 51 fue sintetizado a partir de metil 3,4,4,7,7-pentametil-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-2-amina y 4-bromo-2-nitrobenzoato de metilo al seguir un procedimiento descrito en el esquema 27; pureza: 94,91%.

Intermediario 80: 2-nitro-4-[(3,4,4,7,7-pentametil-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-2-il)amino]benzoato de metilo

[000441] A una solución agitada de 3,4,4,7,7-pentametil-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-2-amina (0,31 g, 1,4 mmol) en tolueno (3 mL), se le agregó 4-bromo-2-nitrobenzoato de metilo (0,18 g, 0,69 mmol) y Cs_2CO_3 (0,67 g, 2,1 mmol). La solución anterior fue purgada con argón por 15 min. A la solución agitada se le agregó una solución de Xantphos (0,019 g, 0,03 mmol) seguido por la adición de $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,012 g, 0,014 mmol). La mezcla de reacción fue calentada a reflujo a 110°C por 16 horas. Luego la mezcla de reacción fue enfriada a RT, vertida en agua y extraída con acetato de etilo. Los extractos combinados fueron lavados con agua y solución de salmuera. La capa orgánica fue secada sobre Na_2SO_4 anhidro y concentrada al vacío. El producto crudo obtenido fue purificado por medio de columna de

cromatografía para producir el compuesto del título como un producto gomoso amarillo (0,07 g, rendimiento: 25,93%).

Intermediario 81: 4-[(2-metilpropil) (3,4,4,7,7-pentametil-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-2-il) amino]-2-nitrobenzoato de metilo

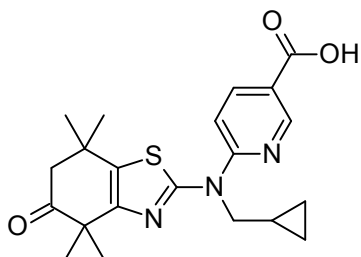
[000442] A una solución agitada de 2-nitro-4-[(3,4,4,7,7-pentametil-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-2-il)amino]benzoato de metilo (0,07 g, 0,17 mmol) en DMF (3 mL), se le agregó carbonato de cesio (0,17 g, 0,51 mmol) y bromuro de isobutilo (0,05 g, 0,34 mmol) a 0°C en un tubo sellado. La mezcla de reacción fue calentada a 50°C por 30 minutos. Luego la mezcla de reacción fue enfriada a RT, vertida en agua y extraída con acetato de etilo. Los extractos combinados fueron lavados con agua y solución de salmuera. La capa orgánica fue secada sobre Na₂SO₄ anhidro y concentrada al vacío. El producto crudo obtenido fue purificado por medio de columna de cromatografía para producir el compuesto del título como un producto gomoso amarillo (0,015 g, rendimiento: 19,48%).

Compuesto 51: ácido 4-[(2-metilpropil) (3,4,4,7,7-pentametil-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-2-il) amino]-2-nitrobenzoico

[000443] Un matraz de fondo redondo de 25 mL con un agitador magnético fue cargado con metanol (0,5 mL) y THF (0,5 mL). Al solvente agitado, se le agregó 4-[(2-metilpropil) (3,4,4,7,7-pentametil-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-2-il)amino]-2-nitrobenzoato de metilo (0,015 g, 0,03 mmol) y NaOH ac. (0,006 g, 0,16 mmol) a 0°C. La mezcla de

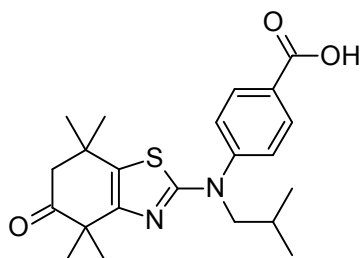
reacción fue agitada a RT por 2h. La mezcla de reacción fue concentrada completamente y el crudo fue lavado con éter, y diluído con agua y luego neutralizado con ácido clorhídrico 1,5 N, luego extraído con acetato de etilo. La capa orgánica fue lavada con agua y salmuera, secada sobre Na₂SO₄, filtrada y concentrada. El sólido obtenido fue triturado con hexano para dar el compuesto del título como un sólido amarillo (0,01 g, rendimiento: 68,49%): MS (ESI, 120 eV): m/z = 445,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 52: ácido 6-[(ciclopropilmetil) (4,4,7,7-tetrametil-5-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1,3-benzotiazol-2-il) amino] piridin-3-carboxílico



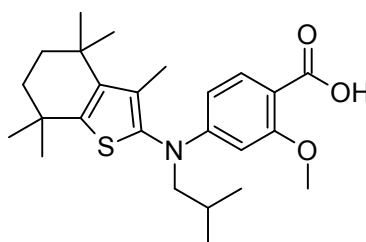
[000444] El compuesto 52 fue sintetizado a partir de 6-[(4,4,7,7-tetrametil-5-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]piridin-3-carboxilato de metilo (Intermediario-67) y (bromometil)ciclopropano al seguir un procedimiento descrito en el esquema 27; pureza: 96,73%.

Ejemplo 53: ácido 4-[(2-metilpropil) (4,4,7,7-tetrametil-5-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1,3-benzotiazol-2-il) amino] benzoico



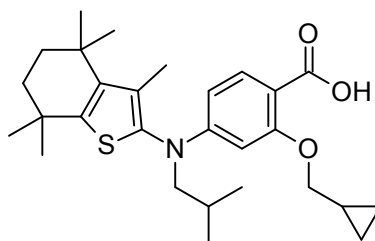
[000445] El compuesto 53 fue sintetizado a partir de 4-[(4,4,7,7-tetrametil-5-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]benzoato de metilo (Intermediario-56) y 1-bromo-2-metilpropano al seguir un procedimiento descrito en el esquema 27; pureza: 98,52%

Ejemplo 54: ácido 2-metoxi-4-[(2-metilpropil) (3,4,4,7,7-pentametil-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-2-il) amino]benzoico



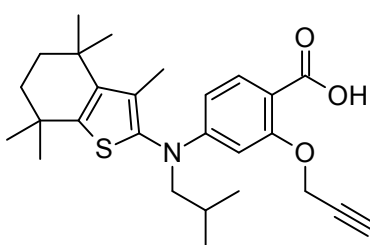
[000446] El compuesto 54 fue sintetizado a partir del acoplamiento de 3,4,4,7,7-pentametil-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-2-amina (Intermediario-17) y 4-iodo-2-metoxibenzoato de metilo, seguido por la reacción con 1-bromo-2-metilpropano como la del procedimiento descrito en el esquema 27; pureza: 78,65%.

Ejemplo 55: ácido 2-(ciclopropilmetoxi)-4-[(2-metilpropil)(3,4,4,7,7-pentametil-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-2-il)amino] benzoico



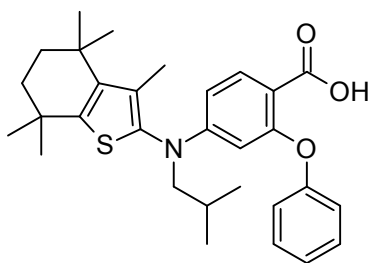
[000447] El compuesto 55 fue sintetizado a partir del acoplamiento de 3,4,4,7,7-pentametil-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-2-amina (Intermediario-17) y 2-(ciclopropilmetoxi)-4-iodobenzoato de metilo, seguido por la reacción con 1-bromo-2-metilpropano como la del procedimiento descrito en el esquema 27; pureza: 93,67%.

Ejemplo 56: ácido 4-[(2-metilpropil)(3,4,4,7,7-pentametil-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-2-il)amino]-2-(prop-2-in-1-ilo) benzoico



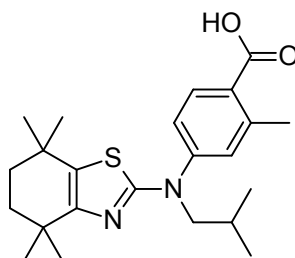
[000448] El compuesto 56 fue sintetizado a partir del acoplamiento de 3,4,4,7,7-pentametil-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-2-amina (Intermediario-17) y 4-iodo-2-(prop-2-in-1-ilo)benzoato de metilo, seguido por la reacción con 1-bromo-2-metilpropano como la del procedimiento descrito en el esquema 27; pureza: 77,64%.

Ejemplo 57: ácido 4-[(2-metilpropil) (3,4,4,7,7-pentametil-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-2-il) amino]-2-fenoxibenzoico



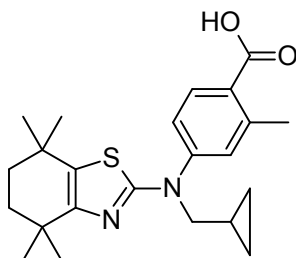
[000449] El compuesto 57 fue sintetizado a partir del acoplamiento de 3,4,4,7,7-pentametil-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-2-amina (Intermediario-17) y 4-iodo-2-fenoxibenzoato de metilo, seguido por la reacción con 1-bromo-2-metilpropano como la del procedimiento descrito en el esquema 27; pureza: 93,79%

Ejemplo 58: ácido 2-metil-4-[(2-metilpropil) (4,4,7,7-tetrametil-4,5,6,7-tetrahidro-1,3-benzotiazol-2-il) amino] benzoico



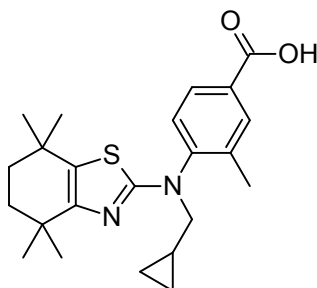
[000450] El compuesto 58 fue sintetizado a partir del acoplamiento de 4,4,7,7-tetrametil-4,5,6,7-tetrahidro-1,3-benzotiazol-2-amina (Intermediario-64) y 4-bromo-2-metilbenzoato de metilo, seguido por la reacción con 1-bromo-2-metilpropano como la del procedimiento descrito en el esquema 27; pureza: 97,99%

Ejemplo 59: ácido 4-[(ciclopropil metil) (4,4,7,7-tetrametil-4,5,6,7-tetrahidro-1,3-benzotiazol-2-il) amino]-2-metilbenzoico



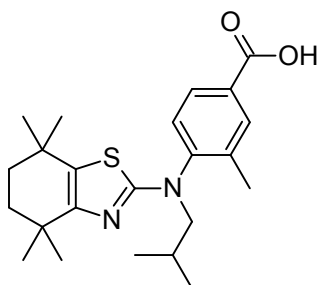
[000451] El compuesto 59 fue sintetizado a partir del acoplamiento de 4,4,7,7-tetrametil-4,5,6,7-tetrahidro-1,3-benzotiazol-2-amina (Intermediario 64) y 4-bromo-2-metilbenzoato de metilo, seguido por la reacción con 1-bromo-2-metilpropano como la del procedimiento descrito en el esquema 27 ; pureza: 98,80%

Ejemplo 60: ácido 4-[(ciclopropil metil) (4,4,7,7-tetrametil-4,5,6,7-tetrahidro-1,3-benzotiazol-2-il) amino]-3-metilbenzoico



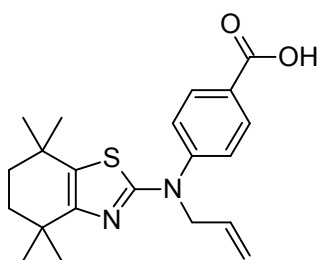
[000452] El compuesto 60 fue sintetizado a partir del acoplamiento de 4,4,7,7-tetrametil-4,5,6,7-tetrahidro-1,3-benzotiazol-2-amina (Intermediario 64) y 4-bromo-3-metilbenzoato de metilo, seguido por la reacción con (bromometil)ciclopropano como la del procedimiento descrito en el esquema 27; pureza: 93,08%

Ejemplo 61: ácido 3-metil-4-[(2-metilpropil) (4,4,7,7-tetrametil-4,5,6,7-tetrahidro-1,3-benzotiazol-2-il) amino] benzoico



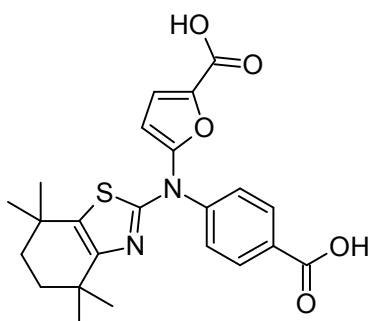
[000453] El compuesto 61 fue sintetizado a partir del acoplamiento de 4,4,7,7-tetrametil-4,5,6,7-tetrahidro-1,3-benzotiazol-2-amina (Intermediario 64) y 4-bromo-3-metilbenzoato de metilo, seguido por la reacción con 1-bromo-2-metilpropano como la del procedimiento descrito en el esquema 27 ; pureza: 98,15%.

Ejemplo 62: ácido 4-[prop-2-en-1-il (4,4,7,7-tetrametil-4,5,6,7-tetrahidro-1,3-benzotiazol-2-il) amino] benzoico



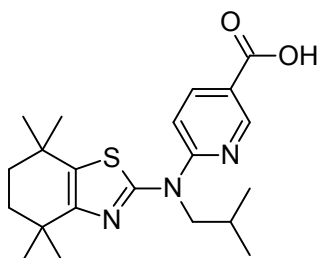
[000454] El compuesto 62 fue sintetizado a partir de 4-[(4,4,7,7-tetrametil-4,5,6,7-tetrahidro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]benzoato de etilo (Intermediario-65) y 3-bromoprop-1-eno al seguir un procedimiento descrito en el esquema 27; pureza: 99,06%.

Ejemplo 63: ácido 5-[(4-carboxifenil) (4,4,7,7-tetrametil-4,5,6,7-tetrahidro-1,3-benzotiazol-2-il) amino]furan-2-carboxílico



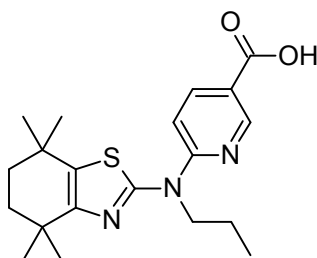
[000455] El compuesto 63 fue sintetizado a partir de 4-[(4,4,7,7-tetrametil-4,5,6,7-tetrahidro-1,3-benzotiazol-2-il) amino] benzoato (Intermediario-65) de etilo y 5-bromofuran-2-carboxilato de metilo al seguir un procedimiento descrito en el esquema 27; pureza: 89,73%

Ejemplo 64: ácido 6-[(2-metilpropil) (4,4,7,7-tetrametil-4,5,6,7-tetrahidro-1,3-benzotiazol-2-il) amino] piridin-3-carboxílico



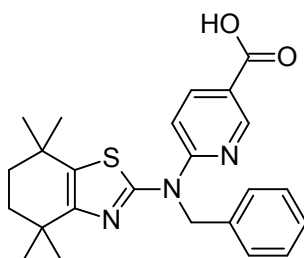
[000456] El compuesto 64 fue sintetizado a partir del acoplamiento de 4,4,7,7-tetrametil-4,5,6,7-tetrahidro-1,3-benzotiazol-2-amina (Intermediario 64) y 6-cloropiridin-3-carboxilato de etilo, seguido por la reacción con 1-bromo-2-metilpropano como la del procedimiento descrito en el esquema 27; pureza: 95,24%.

Ejemplo 65: ácido 6-[propil (4,4,7,7-tetrametil-4,5,6,7-tetrahidro-1,3-benzotiazol-2-il) amino] piridin-3-carboxílico



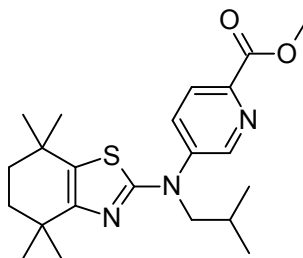
[000457] El compuesto 65 fue sintetizado a partir del acoplamiento de 4,4,7,7-tetrametil-4,5,6,7-tetrahidro-1,3-benzotiazol-2-amina (Intermediario 64) y 6-cloropiridin-3-carboxilato de etilo, seguido por la reacción con 1-bromopropano como la del procedimiento descrito en el esquema 27; pureza: 92,04%

Ejemplo 66: ácido 6-[bencil (4,4,7,7-tetrametil-4,5,6,7-tetrahidro-1,3-benzotiazol-2-il) amino] piridin-3-carboxílico



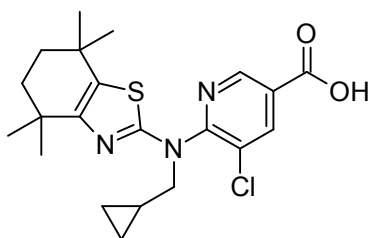
[000458] El compuesto 66 fue sintetizado a partir del acoplamiento de 4,4,7,7-tetrametil-4,5,6,7-tetrahidro-1,3-benzotiazol-2-amina (Intermediario 64) y 6-cloropiridin-3-carboxilato de etilo, seguido por la reacción con (bromometil)benceno al seguir un procedimiento descrito en el esquema 27; Pureza: 94,27%.

Ejemplo 67: ácido 5-[(2-metilpropil) (4,4,7,7-tetrametil-4,5,6,7-tetrahydro-1,3-benzotiazol-2-il) amino] piridin-2-carboxílico



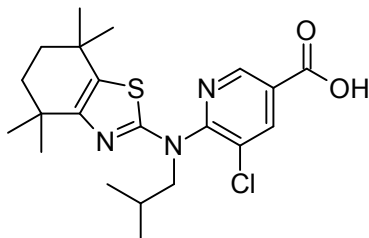
[000459] El compuesto 67 fue sintetizado a partir del acoplamiento de 4,4,7,7-tetrametil-4,5,6,7-tetrahydro-1,3-benzotiazol-2-amina (Intermediario 64) y 5-cloropiridin-2-carboxilato de metilo, seguido por la reacción con 1-bromo-2-metilpropano como la del procedimiento descrito en el esquema 27; pureza: 82,46%.

Ejemplo 68: ácido 6-[bencil (4,4,7,7-tetrametil-4,5,6,7-tetrahydro-1,3-benzotiazol-2-il) amino]-5-cloropiridin-3-carboxílico



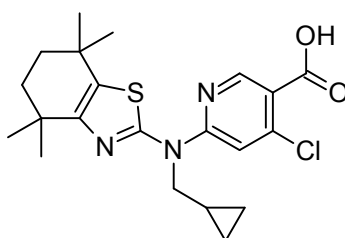
[000460] El compuesto 68 fue sintetizado a partir del acoplamiento de 4,4,7,7-tetrametil-4,5,6,7-tetrahydro-1,3-benzotiazol-2-amina (Intermediario-64) y 5,6-dicloropiridin-3-carboxilato de metilo, seguido por la reacción con (bromometil) ciclopropano como la del procedimiento descrito en el esquema 27; pureza: 92,59%

Ejemplo 69: ácido 5-cloro-6-[(2-metilpropil) (4,4,7,7-tetrametil-4,5,6,7-tetrahidro-1,3-benzotiazol-2-il) amino] piridin-3-carboxílico



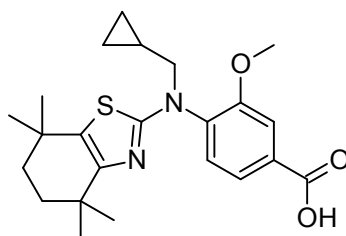
[000461] El compuesto 69 fue sintetizado a partir del acoplamiento de 4,4,7,7-tetrametil-4,5,6,7-tetrahidro-1,3-benzotiazol-2-amina (Intermediario-64) y 5,6-dicloropiridin-3-carboxilato de metilo, seguido por la reacción con 1-bromo-2-metilpropano como la del procedimiento descrito en el esquema 27; pureza: 91,69%.

Ejemplo 70: ácido 4-cloro-6-[(ciclopropilmetil) (4,4,7,7-tetrametil-4,5,6,7-tetrahidro-1,3-benzotiazol-2-il) amino] piridin-3-carboxílico



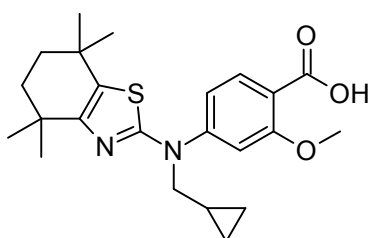
[000462] El compuesto 70 fue sintetizado a partir del acoplamiento de 4,4,7,7-tetrametil-4,5,6,7-tetrahidro-1,3-benzotiazol-2-amina (Intermediario-64) y 4,6-dicloropiridin-3-carboxilato de metilo, seguido por la reacción con (bromometil)-ciclopropano como la del procedimiento descrito en el esquema 27; pureza: 93,32%.

Ejemplo 71: ácido 4-[(ciclopropil metil) (4,4,7,7-tetrametil-4,5,6,7-tetrahidro-1,3-benzotiazol-2-il) amino]-3-metoxibenzoico



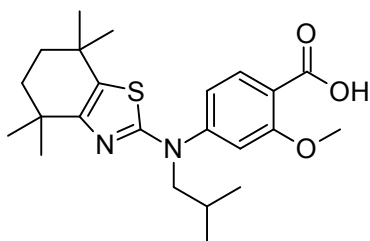
[000463] El compuesto 71 fue sintetizado a partir del acoplamiento de 4,4,7,7-tetrametil-4,5,6,7-tetrahidro-1,3-benzotiazol-2-amina (Intermediario-64) y 4-iodo-3-metoxibenzoato de metilo, seguido por la reacción con (bromometil)ciclopropano como la del procedimiento descrito en el esquema 27; pureza: 92,71%

Ejemplo 72: 4-[(ciclopropil metil) (4,4,7,7-tetrametil-4,5,6,7-tetrahidro-1,3-benzotiazol-2-il) amino]-2-metoxibenzoato de metilo



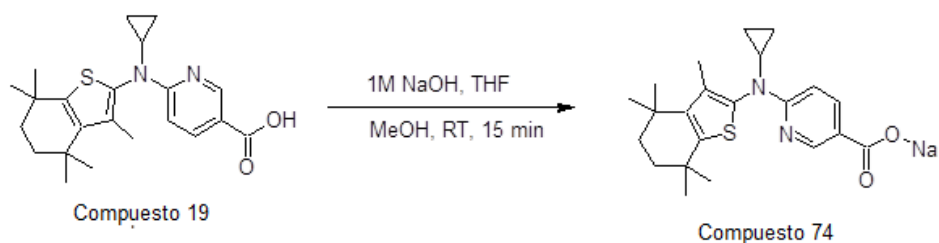
[000464] El compuesto 72 fue sintetizado a partir del acoplamiento de 4,4,7,7-tetrametil-4,5,6,7-tetrahidro-1,3-benzotiazol-2-amina (Intermediario-64) y 4-iodo-2-metoxibenzoato de metilo, seguido por la reacción con (bromometil)ciclopropano como la del procedimiento descrito en el esquema 27; pureza: 97,96%

Ejemplo 73: ácido 2-metoxi-4-[(2-metilpropil) (4,4,7,7-tetrametil-4,5,6,7-tetrahidro-1,3-benzotiazol-2-il) amino] benzoico

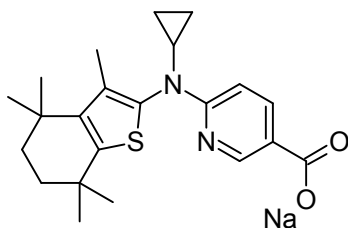


[000465] El compuesto 73 fue sintetizado a partir del acoplamiento de 4,4,7,7-tetrametil-4,5,6,7-tetrahidro-1,3-benzotiazol-2-amina (Intermediario-64) y 4-iodo-2-metoxibenzoato de metilo, seguido por la reacción con 1-bromo-2-metilpropano como la del procedimiento descrito en el esquema 27; pureza: 99,39%.

Esquema 28



Ejemplo 74: 6-[ciclopropil (3,4,4,7,7-pentametil-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-2-il) amino] piridin-3-carboxilato de sodio

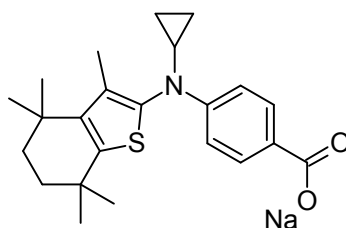


[000466] El compuesto 74 fue sintetizado a partir de ácido 6-[ciclopropil(3,4,4,7,7-pentametil-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-2-il)amino]piridin-3-carboxílico y NaOH al seguir un procedimiento descrito en el esquema 28; pureza: 98,63%.

Compuesto 74: 6-[ciclopropil (3,4,4,7,7-pentametil-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-2-il) amino] piridin-3-carboxilato de sodio

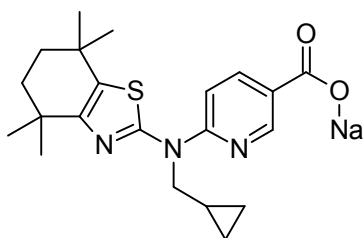
[000467] A una solución agitada de ácido 6-[ciclopropil(3,4,4,7,7-pentametil-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-2-il)amino]piridin-3-carboxílico (0,02 g, 0,05 mmol) en MeOH (0,5 mL) y THF (0,5 mL), se le agregó lentamente una solución 1M de NaOH (0,05 mL, 0,05 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción fue agitada a RT por 15 min. El solvente fue removido bajo presión reducida. Se le agregó metanol a la goma resultante y fue removida nuevamente por completo bajo vacío. Esto fue repetido hasta la ausencia de agua. El material gomoso obtenido fue cristalizado con acetato de etilo y n-hexano para dar un sólido blanco (0,01 g, rendimiento: 50%): MS (ESI, 120 eV): m/z = 348,18 (M-22)⁺.

Ejemplo 75: 4-[ciclopropil (3,4,4,7,7-pentametil-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-2-il) amino] benzoato de sodio



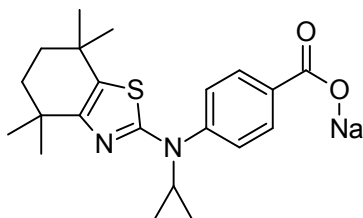
[000468] El compuesto 75 fue sintetizado a partir de ácido 4-[ciclopropil(3,4,4,7,7-pentametil-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-2-il)amino]benzoico (el compuesto-10) y NaOH al seguir un procedimiento descrito en el esquema 28; pureza: 91,34%.

Ejemplo 76: 6-[(ciclopropil metil) (4,4,7,7-tetrametil-4,5,6,7-tetrahidro-1,3-benzotiazol-2-il)amino] piridin-3-carboxilato de sodio



[000469] El compuesto 76 fue sintetizado a partir de ácido 6-[(ciclopropil metil) (4,4,7,7-tetrametil-4,5,6,7-tetrahidro-1,3-benzotiazol-2-il)amino] piridin-3-carboxílico (el compuesto - 40) y NaOH al seguir un procedimiento descrito en el esquema 28; pureza: 99,83%.

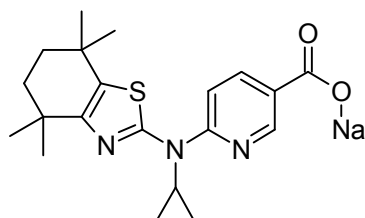
Ejemplo 77: 4-[ciclopropil(4,4,7,7-tetrametil-4,5,6,7-tetrahidro-1,3-benzotiazol-2-il) amino] benzoato de sodio



[000470] El compuesto 77 fue sintetizado a partir de ácido 4-[ciclopropil(4,4,7,7-tetrametil-4,5,6,7-tetrahidro-1,3-

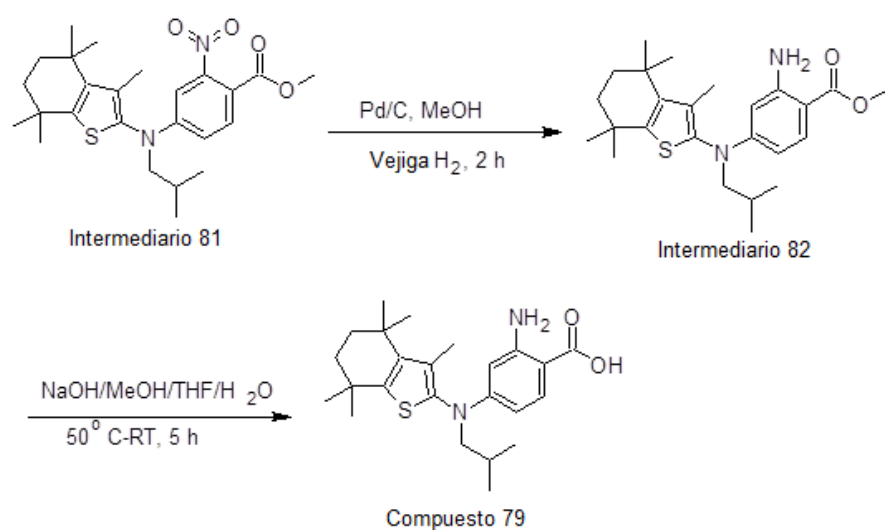
benzotiazol-2-il)amino] benzoico y NaOH al seguir el procedimiento similar descrito en esquema 28; pureza: 98,63%

Ejemplo 78: 6-[ciclopropil (4,4,7,7-tetrametil-4,5,6,7-tetrahidro-1,3-benzotiazol-2-il) amino] piridin-3-carboxilato de sodio

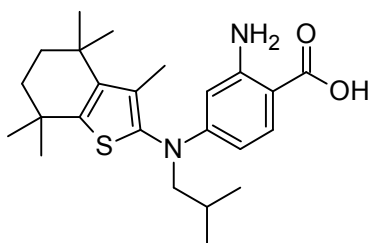


[000471] El compuesto 78 fue sintetizado a partir de ácido 6-[ciclopropil (4,4,7,7-tetrametil-4,5,6,7-tetrahidro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]piridin-3-carboxílico y NaOH al seguir el procedimiento similar descrito en esquema 28; pureza: 95,47%.

Esquema 29



Ejemplo 79: ácido 2-amino-4-[(2-metilpropil) (3,4,4,7,7-pentametil-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-2-il) amino] benzoico



[000472] El compuesto 79 fue sintetizado a partir de 4-[(2-metilpropil) (3,4,4,7,7-pentametil-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-2-il) amino]-2-nitrobenzoato de metilo (intermediario 81) al seguir un procedimiento descrito en el esquema 29; pureza: 95,94%.

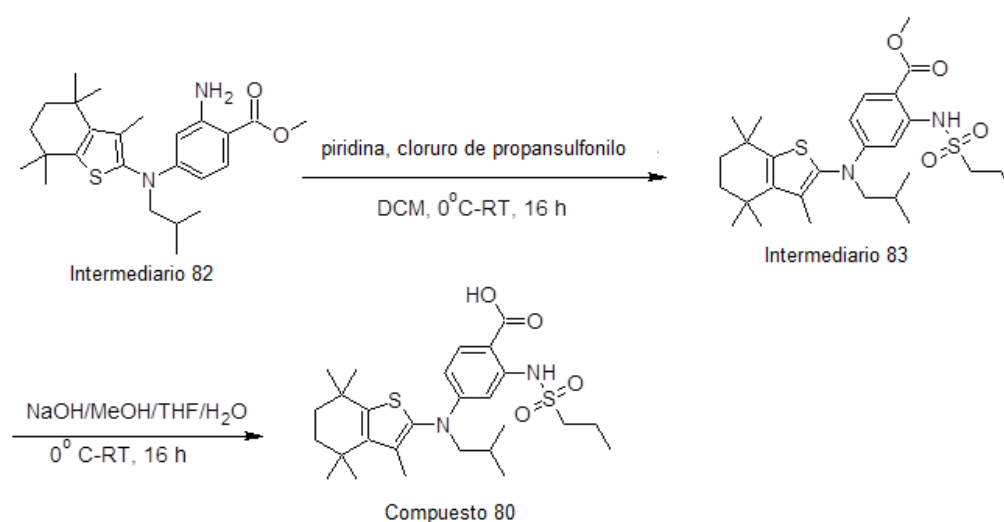
Intermediario 82: 2-amino-4-[(2-metilpropil) (3,4,4,7,7-pentametil-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-2-il) amino] benzoato de metilo

[000473] Un matraz de fondo redondo de 25 mL de tres cuellos ajustado con una vejiga de goma llena con metanol (5 mL). A la solución agitada se le agregó 4-[(2-metilpropil) (3,4,4,7,7-pentametil-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-2-il) amino]-2-nitrobenzoato de metilo (0,05 g, 0,11 mmol) y paladio sobre carbono (0,005 g, 10%). La mezcla de reacción fue agitada por 2 h. Luego la mezcla de reacción fue filtrada a través de una capa de celite, secada sobre Na₂SO₄ anhidro y concentrada al vacío. El producto crudo obtenido fue purificado por medio de columna de cromatografía para producir el compuesto del título como un producto gomoso amarillo (0,03 g, rendimiento: 63,83%).

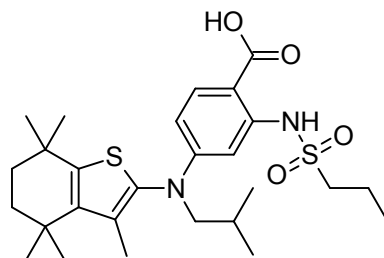
Compuesto 79: ácido 2-amino-4-[(2-metilpropil) (3,4,4,7,7-pentametil-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-2-il) amino]benzoico

[000474] Se cargó un matraz de fondo redondo de 25 mL con un agitador magnético con metanol (2 mL) y THF (2 mL). Al solvente agitado se le agregó 2-amino-4-[(2-metilpropil) (3,4,4,7,7-pentametil-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-2-il) amino]benzoato de metilo (0,03 g, 0,07 mmol) y NaOH ac. (0,02 g, 0,35 mmol) fue agregado a 0°C. La mezcla de reacción fue agitada a RT por 16h. La mezcla de reacción fue concentrada completamente y el crudo fue lavado con éter, y diluido con agua y luego neutralizado con HCL 1,5 N, extraído con acetato de etilo. La capa orgánica fue lavada con agua y salmuera, secada sobre Na₂SO₄, filtrada y concentrada. El sólido obtenido fue triturado con hexano para dar el compuesto del título como un producto gomoso amarillo (0,015 g, rendimiento: 51,72%): MS (ESI, 120 eV): m/z = 415,2 (M+H)⁺.

Esquema 30



Ejemplo 80: ácido 4-[(2-metilpropil) (3,4,4,7,7-pentametil-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-2-il) amino]-2-[(propil sulfonil) amino] benzoico



[000475] El compuesto 80 fue sintetizado a partir de 2-amino-4-[(2-metilpropil) (3,4,4,7,7-pentametil-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-2-il) amino]benzoato de metilo (Intermediario-82) al seguir un procedimiento descrito en el esquema 30; pureza: 88,10%

Intermediario 83: 4-[(2-metilpropil) (3,4,4,7,7-pentametil-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-2-il) amino]-2-[(propilsulfonil) amino] benzoato de metilo

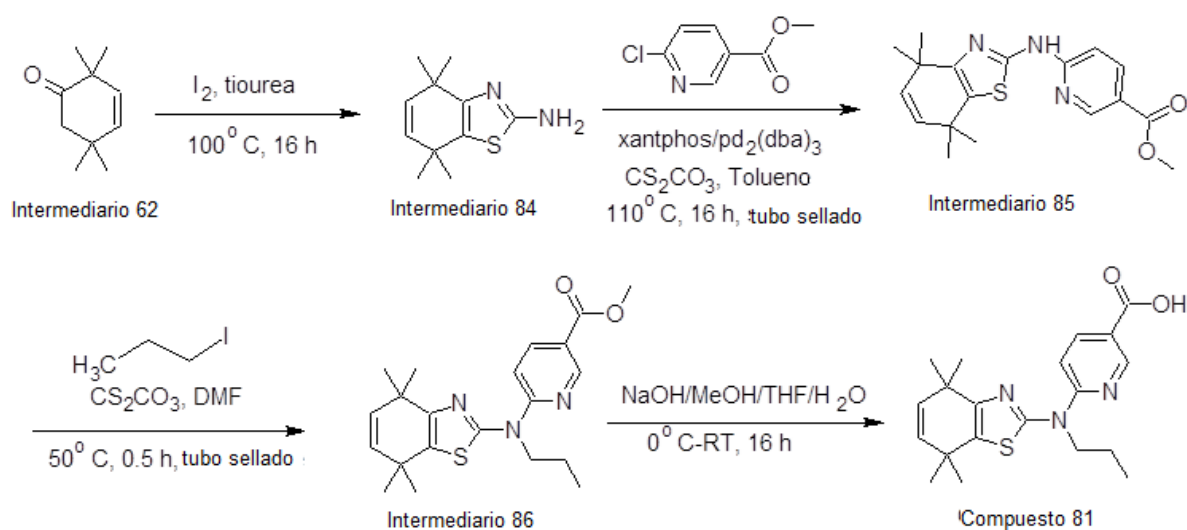
[000476] Se cargó un matraz de fondo redondo de 25 mL de dos cuellos con 2-amino-4-[(2-metilpropil) (3,4,4,7,7-pentametil-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-2-il) amino]benzoato de metilo (0,05 g, 0,11 mmol) en DCM seco (3 mL), se agregó piridina (0,03 g, 0,33 mmol) gota a gota a 0°C. Luego se agregó cloruro de sulfonil propano (0,017 g, 0,12 mmol) a la solución anterior a 0°C. La mezcla de reacción fue agitada a RT por 16 h. Se vertió la mezcla de reacción en agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados fueron lavados con agua y solución de salmuera. La capa orgánica fue secada sobre Na₂SO₄ anhidro y concentrado al vacío. El producto crudo obtenido fue purificado por medio de columna de cromatografía para producir el compuesto

del título como un líquido amarillo (0,019g, rendimiento: 33,33%).

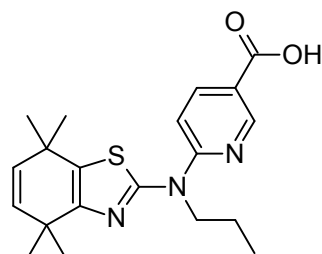
Compuesto 80: ácido 4-[(2-metilpropil) (3,4,4,7,7-pentametil-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-2-il) amino]-2-[(propilsulfonil) amino] benzoico

[000477] Se cargó un matraz de 25 mL con un agitador magnético con metanol (2 mL) y THF (2 mL). A este solvente agitado se le agregó 2-amino-4-[(2-metilpropil) (3,4,4,7,7-pentametil-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-2-il) amino]benzoato de metilo (0,03 g, 0,07 mmol) y NaOH ac. (0,02 g, 0,35 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción fue agitada a RT por 16h. La mezcla de reacción fue concentrada completamente y el crudo fue lavado con éter, y diluido con agua y luego neutralizado con HCL 1,5 N, y extraído con acetato de etilo. La capa orgánica fue lavada con agua y salmuera, secada sobre Na₂SO₄, filtrada y concentrada. El sólido obtenido fue triturado con hexano para dar el compuesto del título como un producto gomoso amarillo (0,015 g, rendimiento: 51,72%): MS (ESI, 120 eV): m/z = 415,2 (M+H)⁺.

Esquema 31



Ejemplo 81: ácido 6-[propil (4,4,7,7-tetrametil-4, 7-dihidro-1,3-benzotiazol-2-il) amino] piridin-3-carboxílico



[000478] El compuesto 81 fue sintetizado a partir de 4,4,7,7-tetrametil-4,7-dihidro-1,3-benzotiazol-2-amina y 6-cloropiridin-3-carboxilato de metilo al seguir un procedimiento descrito en el esquema 31; pureza: 99,83%

Intermediario 84: 4,4,7,7-tetrametil-4, 7-dihidro-1,3-benzotiazol-2-amina

[000479] Un matraz de fondo redondo de un cuello de 100 mL con un agitador magnético y condensador fue cargado con 2,2,5,5-Tetrametilciclohex-3-en-1-ona (8,0 g, 53 mmol), yodo (13,36 g, 53 mmol) y tiourea (10,0 g, 131 mmol). La mezcla de reacción fue

calentada a 100°C por 20 h. La mezcla de reacción fue enfriada a RT, vertida en una solución de NaOH acuoso y extraída con acetato de etilo. Los extractos combinados fueron lavados con agua y salmuera. La capa orgánica fue secada sobre Na₂SO₄ anhidro y concentrado al vacío para obtener el producto crudo. El producto crudo obtenido fue purificado por medio de columna de cromatografía para dar el compuesto del título como un sólido amarillo (2 g, rendimiento: 18,28%)

Intermediario 85: 6-[(4,4,7,7-tetrametil-4,7-dihidro-1,3-benzotiazol-2-il) amino] piridin-3-carboxilato de metilo

[000480] Se cargó un tubo de presión de 100 mL con tapa atornillable con 4,4,7,7-tetrametil-4,7-dihidro-1,3-benzotiazol-2-amina (1,7 g, 8,2 mmol) en tolueno (6 mL), se le agregó 6-cloronicotinato de metilo (0,7 g, 4,1 mmol). A este solvente agitado se le agregó CS₂CO₃ (3,9 g, 12,32 mmol) y Xantphos (0,11 g, 0,21 mmol). La solución anterior fue desgasificada con nitrógeno por 10 minutos. Luego se agregó Pd₂(dba)₃ (0,075 g, 0,08 mmol) a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción fue calentada a 100°C por 16 h. La mezcla de reacción fue enfriada a RT, y vertida en agua y extraída con acetato de etilo. Los extractos combinados fueron lavados con agua y salmuera. La capa orgánica fue secada sobre Na₂SO₄ anhidro y concentrado al vacío. El producto crudo obtenido fue purificado por medio de columna para dar el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (0,6 g, rendimiento: 42,85%).

Intermediario 86: 6-[propil(4,4,7,7-tetrametil-4,7-dihidro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]piridin-3-carboxilato de metilo

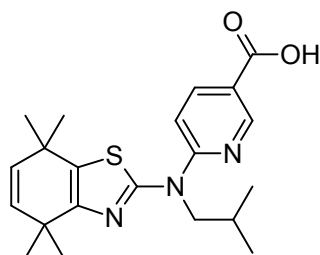
[000481] A una solución agitada de 6-[(4,4,7,7-tetrametil-4,7-dihidro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]piridin-3-carboxilato de metilo (0,14 g, 0,41 mmol) en DMF (3 mL), se le agregó carbonato de cesio (0,4 g, 1,2 mmol) y 1-iodopropano (0,11 g, 0,8 mmol) fue agregado a 0°C en un tubo sellado. La mezcla de reacción fue calentada a 50°C por 30 minutos. Luego la mezcla de reacción fue enfriada a RT, vertida en agua y extraída con acetato de etilo. Los extractos combinados fueron lavados con agua y solución de salmuera. La capa orgánica fue secada sobre Na₂SO₄ anhidro y concentrado al vacío. El producto crudo obtenido fue purificado por medio de columna de cromatografía para producir el compuesto del título como un producto gomoso amarillo (0,1 g, rendimiento: 62,5%).

Compuesto 81: ácido 6-[propil (4,4,7,7-tetrametil-4,7-dihidro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]piridin-3-carboxílico

[000482] Se cargó un matraz de fondo redondo de 25 mL con un agitador magnético con metanol (1 mL) y THF (1 mL). Al solvente agitado se le agregó 6-[propil(4,4,7,7-tetrametil-4,7-dihidro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]piridin-3-carboxilato de metilo (0,1 g, 0,25 mmol) y NaOH ac. (0,05 g, 1,2 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción fue agitada a RT por 2h. La mezcla de reacción fue concentrada completamente y el crudo fue lavado con éter, y diluido con agua y luego neutralizado con HCL 1,5 N, y extraído con acetato de etilo. La capa orgánica fue lavada con agua y salmuera, secada sobre Na₂SO₄, filtrada y concentrada. El

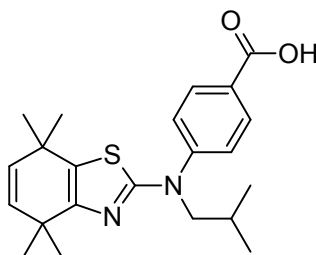
sólido obtenido fue triturado con hexano para dar el compuesto del título como un producto gomoso amarillo (0,05 g, rendimiento: 52,63%): MS (ESI, 120 eV): $m/z = 372,1$ (M+H)⁺.

Ejemplo 82: ácido 6-[(2-metilpropil) (4,4,7,7-tetrametil-4, 7-dihidro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]piridin-3-carboxílico



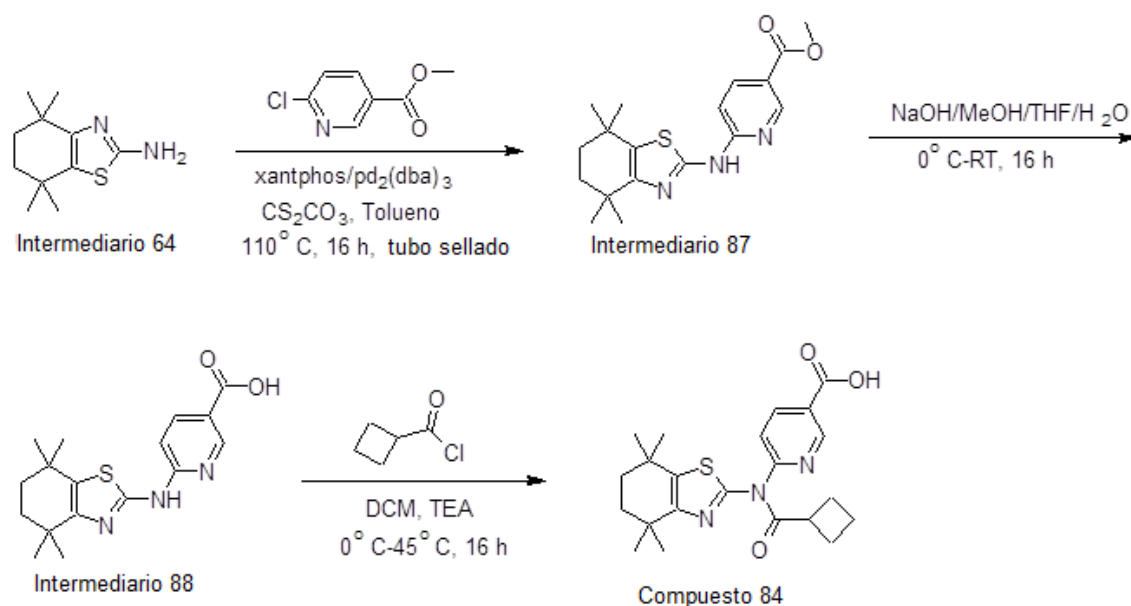
[000483] El compuesto 82 fue sintetizado a partir de 6-[(4,4,7,7-tetrametil-4,7-dihidro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-piridin-3-carboxilato de metilo (Intermediario 85) y 1-bromo-2-metilpropano al seguir un procedimiento descrito en el esquema 31 (0,06 g, rendimiento: 62,5%); pureza: 99,65%.

Ejemplo 83: ácido 4-[(2-metilpropil) (4,4,7,7-tetrametil-4, 7-dihidro-1,3-benzotiazol-2-il)amino] benzoico

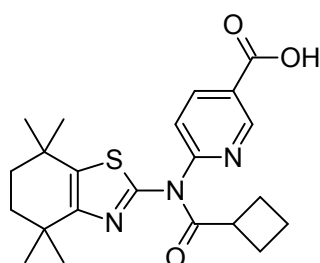


[000484] El compuesto 83 fue sintetizado a partir del acoplamiento de 4,4,7,7-tetrametil-4,7-dihidro-1,3-benzotiazol-2-amina (Intermediario 84) y 4-iodobenzoato de metilo, seguido por la reacción con 1-bromo-2-metilpropano como el procedimiento descrito en el esquema 31 (0,14 g, 29,78%); pureza: 98,91%.

Esquema 32



Ejemplo 84: ácido 6-[(ciclobutilcarbonyl) (4,4,7,7-tetrametil-4,5,6,7-tetrahidro-1,3-benzotiazol-2-il) amino] piridin-3-carboxílico



[000485] El compuesto 84 fue sintetizado a partir de 4,4,7,7-tetrametil-4,5,6,7-tetrahidro-1,3-benzotiazol-2-amina y 6-cloropiridin-3-carboxilato de metilo al seguir un procedimiento descrito en el esquema 32; pureza: 98,33%.

Intermediario 87: 6-[(4,4,7,7-tetrametil-4,5,6,7-tetrahidro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]piridin-3-carboxilato de metilo

[000486] Se cargó un tubo de presión de 100 ml con tapa atornillable con 4,4,7,7-tetrametil-4,5,6,7-tetrahidro-1,3-

benzotiazol-2-amina (1,8 g, 8,2 mmol) en tolueno (6 mL), 6-cloronicotinato de metilo (0,7 g, 4,1 mmol). Al solvente agitado se le agregó CS_2CO_3 (3,9 g, 12,32 mmol) y Xantphos (0,11 g, 0,21 mmol). La solución anterior fue desgasificada con nitrógeno por 10 minutos. Luego se agregó $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,075 g, 0,08 mmol) a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción fue calentada a 100°C por 16 h. La mezcla de reacción fue enfriada a RT, y vertida en agua y extraída con acetato de etilo. Los extractos combinados fueron lavados con agua y salmuera. La capa orgánica fue secada sobre Na_2SO_4 anhidro y concentrada al vacío. El producto crudo obtenido fue purificado por medio de columna para dar el compuesto del título como un sólido amarillo (0,6 g, rendimiento: 42,86%).

Intermediario 88: ácido 6-[(4,4,7,7-tetrametil-4,5,6,7-tetrahidro-1,3-benzotiazol-2-il) amino] piridin-3-carboxílico

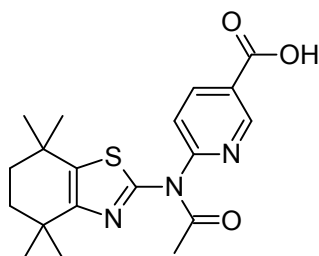
[000487] Se cargó un matraz de fondo redondo de 25 mL con un agitador magnético con metanol (15 mL) y THF (5 mL). Al solvente agitado se le agregó 6-[(4,4,7,7-tetrametil-4,5,6,7-tetrahidro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]piridin-3-carboxilato de metilo (0,35 g, 1,0 mmol) y NaOH ac. (0,2 g, 5,0 mmol) a 0°C . La mezcla de reacción fue agitada a RT por 16h. La mezcla de reacción fue concentrada completamente y el crudo fue lavado con éter, y diluido con agua y luego neutralizado con HCL 1,5 N, y extraído con acetato de etilo. La capa orgánica fue lavada con agua y salmuera, secada sobre Na_2SO_4 , filtrada y concentrada. El sólido obtenido fue triturado con hexano para dar el compuesto

del título como un sólido amarillo pálido (0,25 g, rendimiento: 75,75%).

Compuesto 84: ácido 6-[(ciclobutilcarbonil) (4,4,7,7-tetrametil-4,5,6,7-tetrahidro-1,3-benzotiazol-2-il)amino] piridin-3-carboxílico

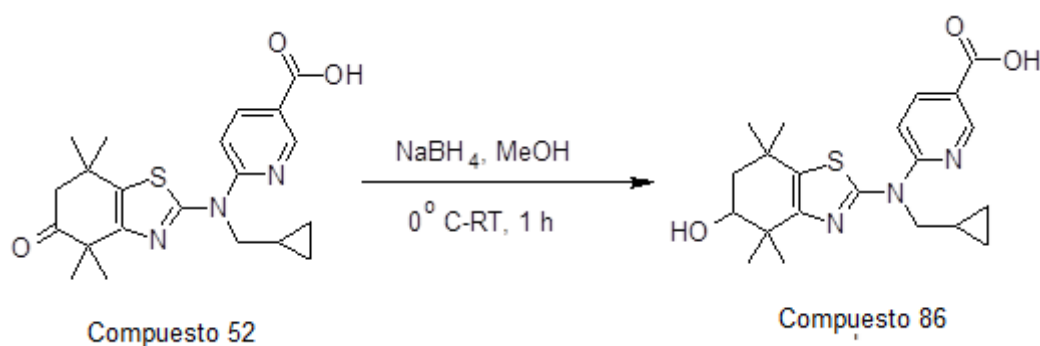
[000488] Se cargó un matraz de fondo redondo de 50 mL de dos cuellos con 6-[(4,4,7,7-tetrametil-4,5,6,7-tetrahidro-1 y ácido 3-benzotiazol-2-il)amino]piridin-3-carboxílico (0,12 g, 0,36 mmol) en DCM seco (4 mL), se agregó trietilamina (0,25 g, 2,5 mmol) gota a gota a 0°C. Luego se agregó cloruro de ciclobutilcarbonilo (0,17 g, 1,44 mmol) a la solución anterior a 0°C. La mezcla de reacción fue calentada a 45°C por 16 h. La mezcla de reacción fue vertida en agua y extraída con acetato de etilo. Los extractos combinados fueron lavados con agua y solución de salmuera. La capa orgánica fue secada sobre Na₂SO₄ anhidro y concentrada al vacío. El producto crudo obtenido fue purificado por medio de HPLC preparativo para producir el compuesto del título como un sólido amarillo (0,002 g, rendimiento: 1,43%). MS (ESI, 120 eV): m/z = 414,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 85: ácido 6-[acetil (4,4,7,7-tetrametil-4,5,6,7-tetrahidro-1,3-benzotiazol-2-il) amino] piridin-3-carboxílico

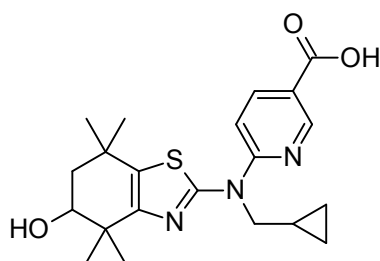


[000489] El compuesto 85 fue sintetizado a partir del acoplamiento de 4,4,7,7-tetrametil-4,5,6,7-tetrahidro-1,3-benzotiazol-2-amina y 6-cloropiridin-3-carboxilato de metilo, seguido por la reacción con cloruro de acetilo como la del procedimiento descrito en el esquema 32; pureza: 99,17%.

Esquema 33



Ejemplo 86: ácido 6-[(ciclopropilmetil) (5-hidroxi-4,4,7,7-tetrametil-4,5,6,7-tetrahidro-1,3-benzotiazol-2-il) amino] piridin-3-carboxílico

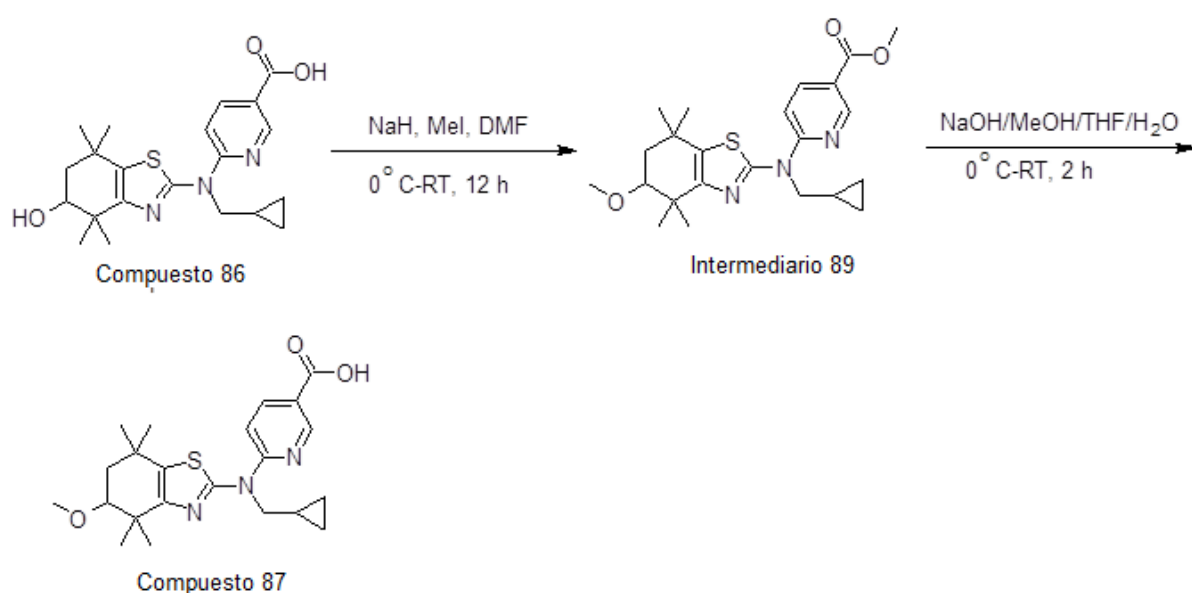


[000490] El compuesto 86 fue sintetizado a partir de ácido 6-[(ciclopropilmetil) (4,4,7,7-tetrametil-5-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1,3-benzotiazol-2-il) amino]piridin-3-carboxílico al seguir un procedimiento descrito en el esquema 33; pureza: 97,76%

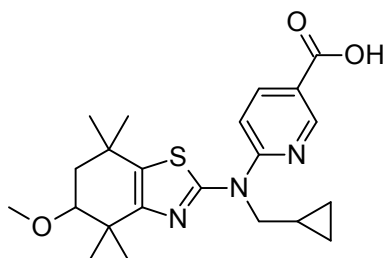
Compuesto 86: ácido 6-[(ciclopropilmetil) (5-hidroxi-4,4,7,7-tetrametil-4,5,6,7-tetrahydro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]piridin-3-carboxílico

[000491] A una solución agitada de ácido 6-[(ciclopropilmetil) (5-hidroxi-4,4,7,7-tetrametil-4,5,6,7-tetrahydro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]piridin-3-carboxílico (0,075 g, 0,18 mmol) en metanol (3 mL), se le agregó NaBH₄ (0,0068 g, 0,18 mmol) a 0° C. La mezcla de reacción fue agitada a RT por 1h. La mezcla de reacción fue desactivada con hielo y extraída con acetato de etilo. Los extractos combinados fueron lavados con agua y solución de salmuera. La capa orgánica fue secada sobre Na₂SO₄ anhidro y concentrado al vacío para obtener el producto puro como un sólido amarillo (0,058 g, rendimiento: 85,71%). MS (ESI, 120 eV): m/z = 402,1 (M+H)⁺.

Esquema 34



Ejemplo 87: ácido 6-[(ciclopropilmetil) (5-metoxi-4,4,7,7-tetrametil-4,5,6,7-tetrahidro-1,3-benzotiazol-2-il) amino]piridin-3-carboxílico



[000492] El compuesto 87 fue sintetizado a partir de ácido 6-[(ciclopropilmetil) (5-hidroxí-4,4,7,7-tetrametil-4,5,6,7-tetrahidro-1,3-benzotiazol-2-il) amino]piridin-3-carboxílico al seguir un procedimiento descrito en el esquema 34; pureza: 98,09%

Intermediario 89: 6-[(ciclopropilmetil) (5-metoxi-4,4,7,7-tetrametil-4,5,6,7-tetrahidro-1,3-benzotiazol-2-il) amino]piridin-3-carboxilato de metilo

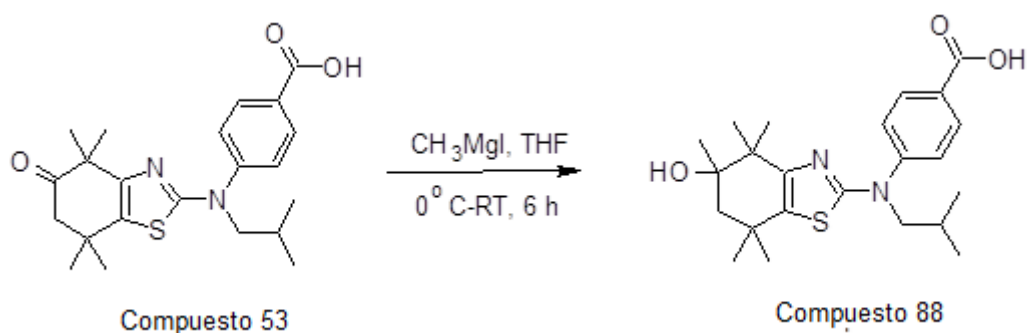
[000493] A una solución agitada de NaH (0,012 g, 0,49 mmol) en DMF seco (3 mL), se le agregó ácido 6-[(ciclopropilmetil) (5-hidroxí-4,4,7,7-tetrametil-4,5,6,7-tetrahidro-1,3-benzotiazol-2-il) amino]piridin-3-carboxílico (0,05 g, 0,12 mmol) en DMF (2 mL) a 0°C. La mezcla de reacción fue agitada a RT por 30 minutos. A la solución agitada, se le agregó yoduro de metilo (0,09g, 0,6 mmol) en DMF (1 mL) a 0°C y se agitó a RT por 16h. La mezcla de reacción fue desactivada con HCL 1,5 N y extraída con acetato de etilo. Los extractos combinados fueron lavados con agua y salmuera. La capa orgánica fue secada sobre Na₂SO₄ anhidro y concentrada a presión reducida. El producto crudo obtenido fue

purificado por medio de combiflash para producir el compuesto del título como un líquido incoloro (0,02 g, rendimiento: 40%).

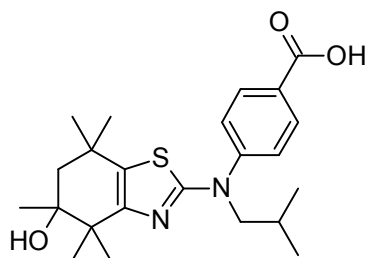
Compuesto 87: ácido 6-[(ciclopropilmetil) (5-metoxi-4,4,7,7-tetrametil-4,5,6,7-tetrahidro-1,3-benzotiazol-2-il)amino] piridin-3-carboxílico

[000494] Se cargó un matraz de fondo redondo de 25 mL con un agitador magnético con metanol (1 mL) y THF (1 mL). Al solvente agitado se le agregó 6-[(ciclopropilmetil) (5-metoxi-4,4,7,7-tetrametil-4,5,6,7-tetrahidro-1,3-benzotiazol-2-il)amino] piridin-3-carboxilato de metilo (0,02 g, 0,46 mmol) y NaOH ac. (0,01 g, 2,3 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción fue agitada a RT por 2h. La mezcla de reacción fue concentrada completamente y el crudo fue lavado con éter, y diluido con agua y luego neutralizado con HCL 1,5 N y extraído con acetato de etilo. La capa orgánica fue lavada con agua y salmuera, secada sobre Na₂SO₄, filtrada y concentrada. El sólido obtenido fue triturado con hexano para dar el compuesto del título como un sólido amarillo (0,017 g, rendimiento: 89,47%): MS (ESI, 120 eV): m/z = 416,2 (M+H)⁺.

Esquema 35



Ejemplo 88: **ácido 4-[(5-hidroxi-4,4,5,7,7-pentametil-4,5,6,7-tetrahidro-1,3-benzotiazol-2-il) (2-metilpropil) amino]benzoico**

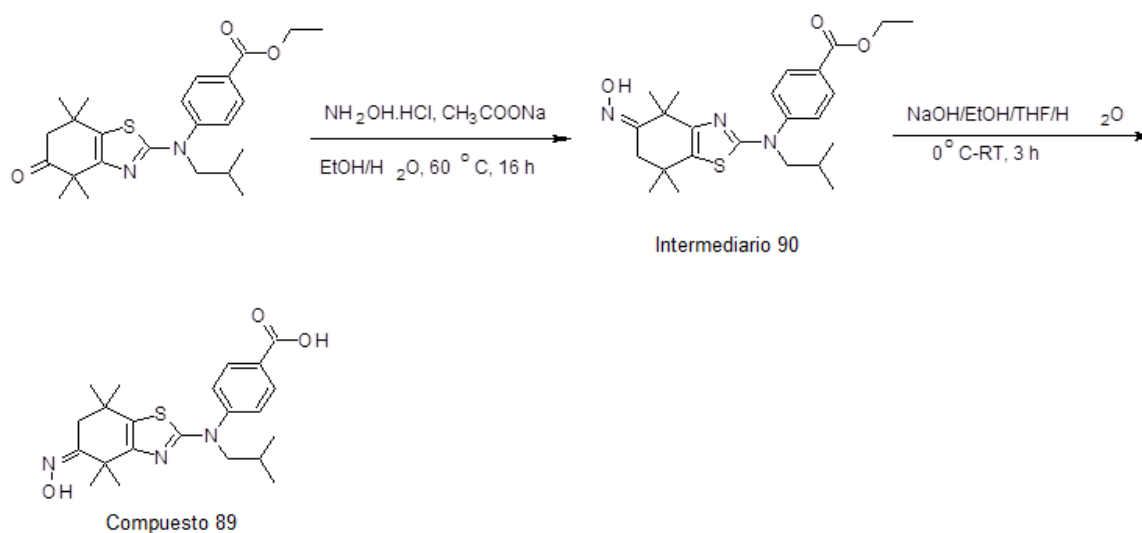


[000495] El compuesto 88 fue sintetizado al tratar ácido 4-[(2-metilpropil) (4,4,7,7-tetrametil-5-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1,3-benzotiazol-2-il) amino]benzoico con reactivo de Grignard como en el procedimiento descrito en el esquema 35; pureza: 94,80%.

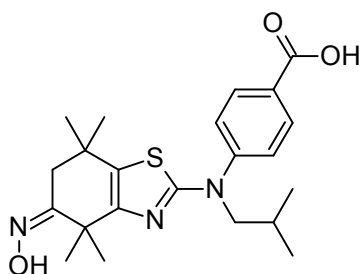
Compuesto 88: **ácido 4-[(5-hidroxi-4,4,5,7,7-pentametil-4,5,6,7-tetrahidro-1,3-benzotiazol-2-il) (2-metilpropil) amino] benzoico**

[000496] A un matraz de fondo redondo de 25 mL de dos cuellos cargado con ácido 4-[(2-metilpropil) (4,4,7,7-tetrametil-5-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1,3-benzotiazol-2-il) amino]benzoico (0,14 g, 0,35 mmol), se le agregó THF (4 mL). Se le agregó ioduro de metil magnesio (0,5 mL, 1,39 mmol) gota a gota a 0°C a la solución agitada anterior. La mezcla de reacción fue agitada a RT por 6h. Luego la mezcla de reacción fue desactivada con HCl 1,5 N y extraída con acetato de etilo. La capa orgánica fue lavada con agua y salmuera, secada sobre Na₂SO₄, filtrada y concentrada. El producto crudo obtenido fue purificado por medio de columna de cromatografía para dar el compuesto del título como un sólido amarillo (0,007 g, rendimiento: 4,66%): MS (ESI, 120 eV): m/z = 417,2 (M+H)⁺.

Esquema 36



Ejemplo 89: ácido 4-{ [(5Z)-5-(hidroxiimino)-4,4,7,7-tetrametil-4,5,6,7-tetrahidro-1,3-benzotiazol-2-il] (2-metilpropil) amino} benzoico



[000497] El compuesto 89 fue sintetizado a partir de 4-[(2-metilpropil) (4,4,7,7-tetrametil-5-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1,3-benzotiazol-2-il) amino]benzoato de etilo al seguir un procedimiento descrito en el esquema 36; pureza: 93,04%

Intermediario 90: 4-{ [(5Z)-5-(hidroxiimino)-4,4,7,7-tetrametil-4,5,6,7-tetrahidro-1,3-benzotiazol-2-il] (2-metilpropil) amino} benzoato de etilo

[000498] A la solución agitada de 4-[(2-metilpropil) (4,4,7,7-tetrametil-5-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1,3-

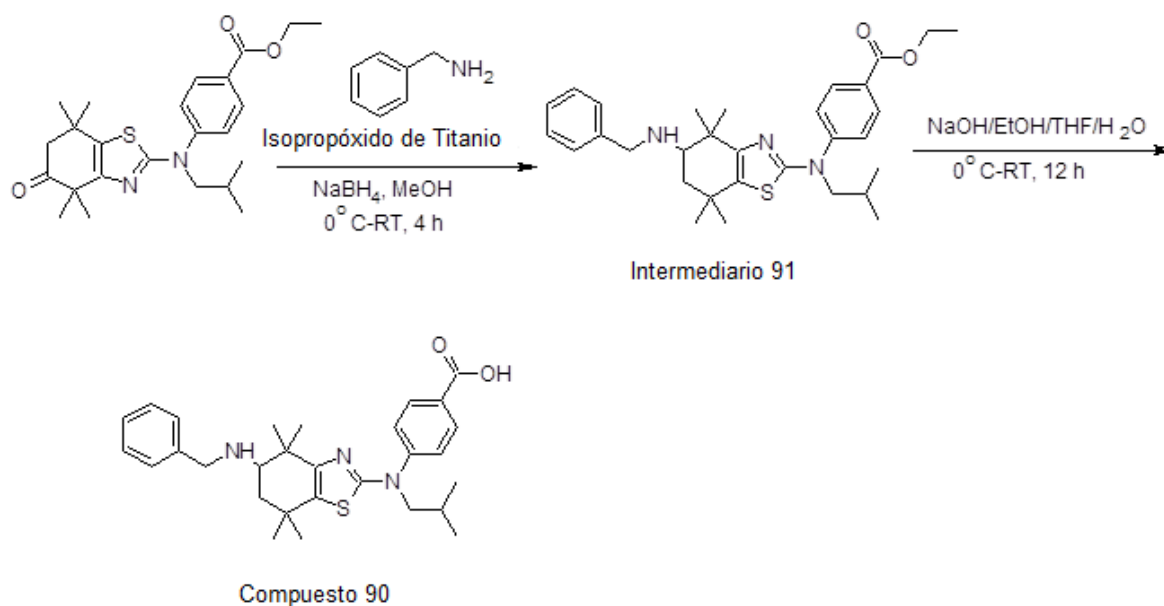
benzotiazol-2-il)amino]benzoato de etilo (0,1 g, 0,23 mmol) en etanol (1 mL) y agua (1 mL), se le agregó acetato de sodio (0,037 g, 0,46 mmol) seguido por la adición de clorhidrato de hidroxilamina (0,03 g, 0,46 mmol). La mezcla de reacción fue calentada a 60°C por 16 h. Después de la finalización de la reacción, se agregó agua a la mezcla de reacción y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica fue lavada con agua y salmuera, secada sobre Na₂SO₄, filtrada y concentrada. El producto crudo obtenido fue purificado por medio de columna de cromatografía para dar el compuesto del título como un sólido blanco (0,05 g, rendimiento: 50%): MS (ESI, 120 eV): m/z = 417,2 (M+H)⁺.

Compuesto 89: ácido 4-{[(5Z)-5-(hidroxiimino)-4,4,7,7-tetrametil-4,5,6,7-tetrahidro-1,3-benzotiazol-2-il](2-metilpropil)amino} benzoico

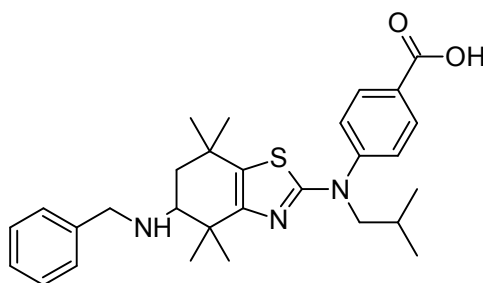
[000499] Un matraz de fondo redondo de 25 mL ajustado con un agitador magnético fue cargado con etanol (1 mL) y THF (1 mL). Al solvente agitado se le agregó 4-{[(5Z)-5-(hidroxiimino)-4,4,7,7-tetrametil-4,5,6,7-tetrahidro-1,3-benzotiazol-2-il] (2-metilpropil) amino} benzoato de etilo (0,05 g, 0,12 mmol) y NaOH ac. (0,02 g, 0,56 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción fue agitada a RT por 3h. La mezcla de reacción fue concentrada completamente y el crudo fue lavado con éter, y diluido con agua y luego neutralizado con HCL 1,5 N, y extraído con acetato de etilo. La capa orgánica fue lavada con agua y salmuera, secada sobre Na₂SO₄, filtrada y concentrada. El sólido obtenido fue triturado

con hexano para dar el compuesto del título como un sólido blanco (0,03 g, rendimiento: 60%): MS (ESI, 120 eV): $m/z = 416,2$ (M+H)⁺.

Esquema 37



Ejemplo 90: ácido 4-{[5-(bencilamino)-4,4,7,7-tetrametil-4,5,6,7-tetrahidro-1,3-benzotiazol-2-il] (2-metilpropil) amino} benzoico



[000500] El compuesto 90 fue sintetizado a partir de 4-[(2-metilpropil) (4,4,7,7-tetrametil-5-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]benzoato de etilo al seguir el procedimiento descrito en el esquema 37; pureza: 98,76%

Intermediario 91: 4-{[5-(bencilamino)-4,4,7,7-tetrametil-4,5,6,7-tetrahidro-1,3-benzotiazol-2-il] (2-metilpropil) amino} benzoato de etilo

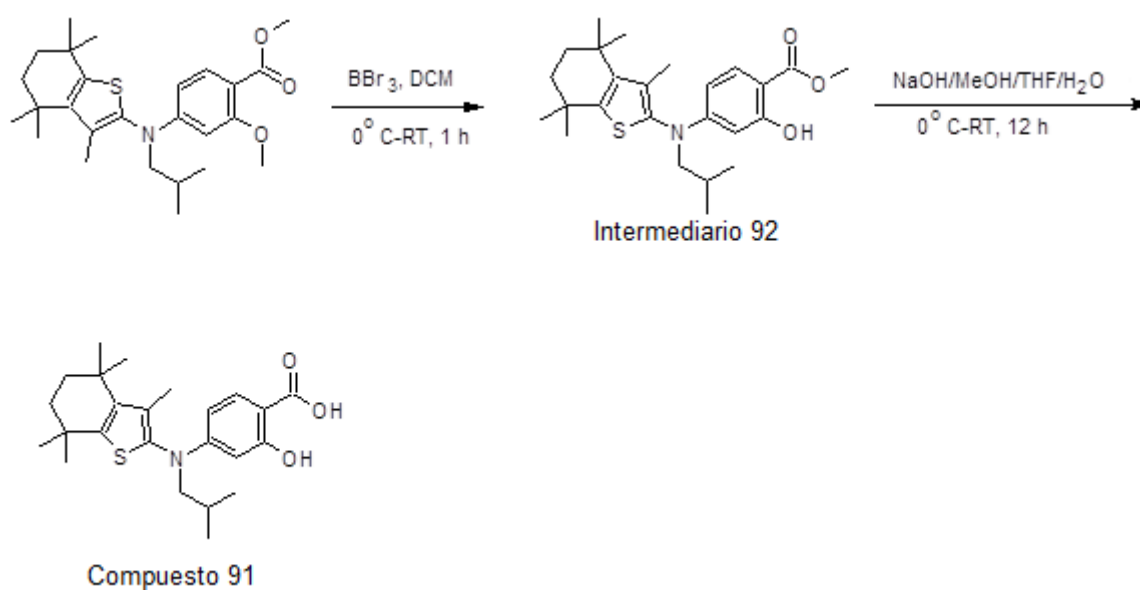
[000501] Un matraz de fondo redondo de 25 mL con un agitador magnético fue cargado con 4-[(2-metilpropil)(4,4,7,7-tetrametil-5-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]benzoato de etilo (0,1 g, 0,23 mmol), se le agregó bencil amina (0,032 g, 0,34 mmol). La mezcla de reacción fue agitada a RT por 12h. A la solución agitada, se le agregó metanol (10 mL) seguido por NaBH₄ (0,017 g, 0,46 mmol) a 0° C. Luego se dejó la mezcla de reacción en agitación a RT por 4h. La mezcla de reacción fue vertida en hielo y extraída con acetato de etilo. La capa orgánica fue lavada con agua y salmuera, secada sobre Na₂SO₄, filtrada y concentrada. El producto crudo obtenido fue purificado por medio de columna de cromatografía para dar el compuesto del título como un sólido blanquecino (0,05 g, rendimiento: 41,66%).

Compuesto 90: ácido 4-{[5-(bencilamino)-4,4,7,7-tetrametil-4,5,6,7-tetrahidro-1,3-benzotiazol-2-il] (2-metilpropil) amino} benzoico

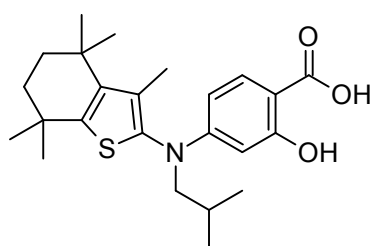
[000502] Un matraz de fondo redondo de 25 mL con un agitador magnético fue cargado etanol (6 mL) y THF (12 mL). Al solvente agitado se le agregó 4-{[5-(bencilamino)-4,4,7,7-tetrametil-4,5,6,7-tetrahidro-1,3-benzotiazol-2-il] (2-metilpropil)amino}benzoato de etilo (0,025 g, 0,05 mmol) y NaOH ac. (0,01 g, 0,22mmol) a 0° C. La mezcla de reacción fue agitada a RT por 3h. La mezcla de reacción fue concentrada completamente

y el crudo fue lavado con éter y diluido con agua y luego neutralizado con HCL 1,5 N, y extraído con acetato de etilo. La capa orgánica fue lavada con agua y salmuera, secada sobre Na_2SO_4 , filtrada y concentrada para obtener el producto crudo. El producto crudo obtenido fue purificado por medio de HPLC preparativo para producir el compuesto del título como un sólido blanco (0,03 g, rendimiento: 60%): MS (ESI, 120 eV): $m/z = 492,2$ $(M+H)^+$.

Esquema 38



Ejemplo 91: ácido 2-hidroxi-4-[(2-metilpropil) (3,4,4,7,7-pentametil-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-2-il) amino] benzoico



[000503] El compuesto 91 fue sintetizado a partir de 2-metoxi-4-[(2-metilpropil) (3,4,4,7,7-pentametil-4,5,6,7-

tetrahidro-1-benzotiofen-2-il)amino]benzoato de metilo al seguir el procedimiento descrito en el esquema 38; pureza: 90,27%

Intermediario 92: 2-metoxi-4-[(2-metilpropil) (3,4,4,7,7-pentametil-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-2-il)amino] benzoato de metilo

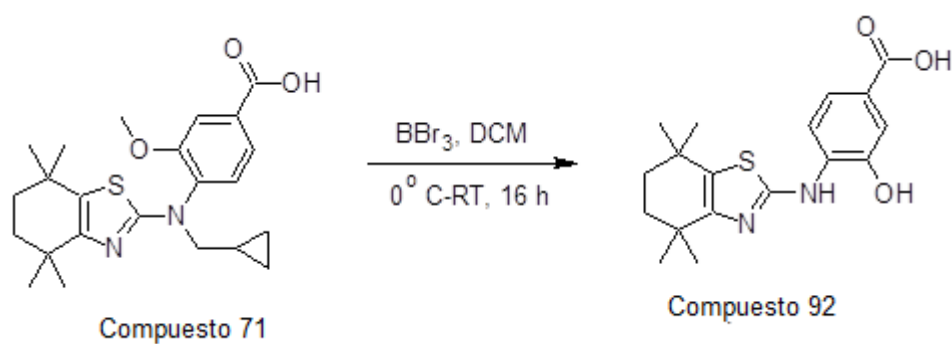
[000504] A una solución agitada de 2-metoxi-4-[(2-metilpropil) (3,4,4,7,7-pentametil-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-2-il)amino]benzoato de metilo (0,02 g, 0,45 mmol) en DCM (2 mL), se le agregó tribromuro de boro (0,02 g, 0,9 mmol) a 0°C gota a gota. La mezcla de reacción fue agitada a RT por 1h. La mezcla de reacción fue desactivada con solución de bicarbonato y extraída con acetato de etilo. La capa orgánica fue lavada con agua y salmuera, secada sobre Na₂SO₄, filtrada y concentrada para obtener el compuesto del título como un líquido café (0,012 g, rendimiento: 63%).

Compuesto 91: ácido 2-hidroxi-4-[(2-metilpropil) (3,4,4,7,7-pentametil-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-2-il) amino] benzoico

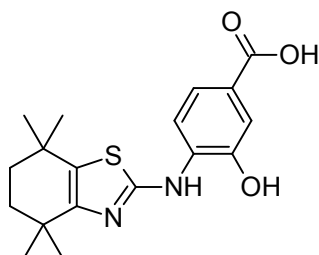
[000505] Un matraz de fondo redondo de 25 mL con un agitador magnético fue cargado con metanol (1 mL) y THF (1 mL). Al solvente agitado se le agregó 2-metoxi-4-[(2-metilpropil) (3,4,4,7,7-pentametil-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-2-il)amino]benzoato de metilo (0,012 g, 0,03 mmol) y NaOH ac. (0,006 g, 0,14 mmol) a 0° C. La mezcla de reacción fue agitada a RT por 16h. La mezcla de reacción fue concentrada completamente y el crudo fue lavado con éter, y diluido con agua y luego neutralizado con HCL 1,5 N, extraído con acetato de

etilo. La capa orgánica fue lavada con agua y salmuera, secada sobre Na₂SO₄, filtrada y concentrada. El producto obtenido fue triturado con hexano para producir el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (0,006 g, rendimiento: 54,44%): MS (ESI, 120 eV): m/z = 414,2 (M-H)⁺.

Esquema 39



Ejemplo 92: ácido 3-hidroxi-4-[(4,4,7,7-tetrametil-4,5,6,7-tetrahidro-1,3-benzotiazol-2-il) amino] benzoico

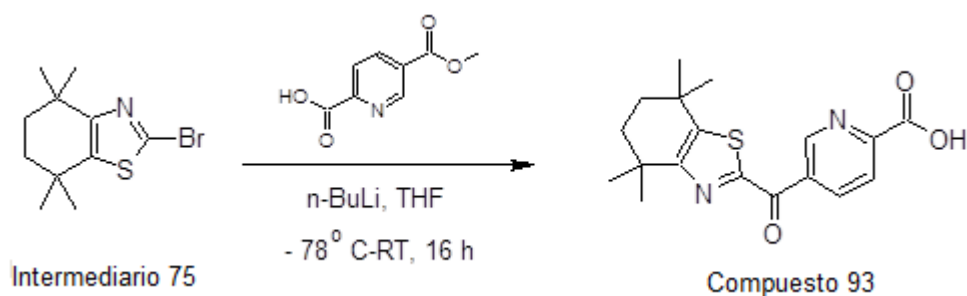


[000506] El compuesto 92 fue sintetizado a partir de ácido 4-[(ciclopropilmetil)(4,4,7,7-tetrametil-4,5,6,7-tetrahidro-1,3-benzotiazol-2-il) amino]-3-metoxibenzoico al seguir un procedimiento descrito en el esquema 39; pureza: 94,26%.

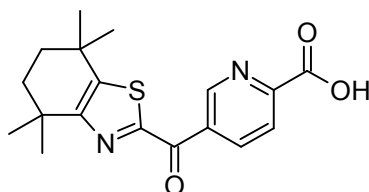
Compuesto 92: ácido 3-hidroxi-4-[(4,4,7,7-tetrametil-4,5,6,7-tetrahidro-1,3-benzotiazol-2-il) amino] benzoico

[000507] A una suspensión de ácido 4-[(ciclopropilmetil) (4,4,7,7-tetrametil-4,5,6,7-tetrahidro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-3-metoxibenzoico (0,14 g, 0,34 mmol) en DCM (5 mL), se le agregó BBr₃ (0,17 g, 0,68 mmol) gota a gota a 0°C. La mezcla de reacción fue agitada a RT por 16h. Luego la mezcla de reacción fue desactivada con hielo y extraída con acetato de etilo. Los extractos combinados fueron lavados con agua y salmuera, secados sobre Na₂SO₄, filtrados y concentrados para producir el compuesto del título como un sólido café (0,55 g, 40,39%). MS (ESI, 120 eV): m/z = [M+H]⁺: 347,1

Esquema 40



Ejemplo 93: ácido 5-[(4,4,7,7-tetrametil-4,5,6,7-tetrahidro-1,3-benzotiazol-2-il) carbonil] piridin-2-carboxílico



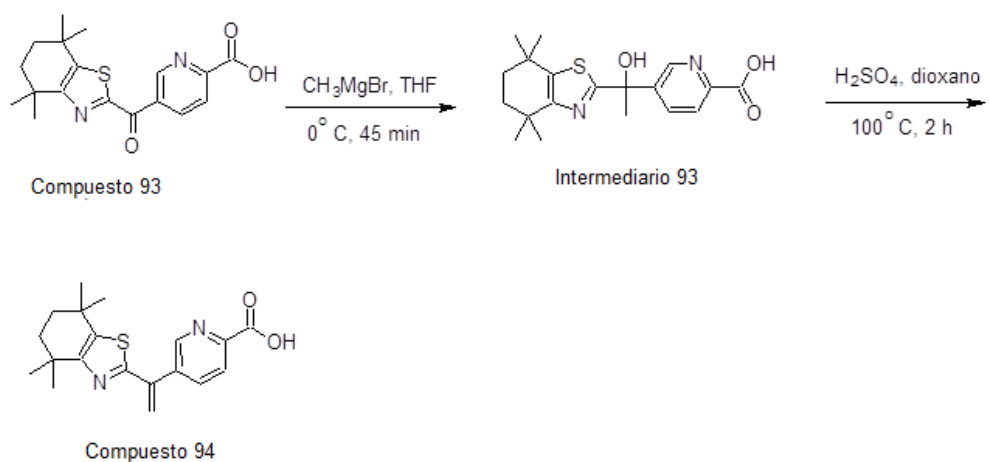
[000508] El compuesto 93 fue sintetizado a partir de 2-bromo-4,4,7,7-tetrametil-4,5,6,7-tetrahidro-1,3-benzotiazol y

ácido 5-(metoxycarbonil) piridin-2-carboxílico al seguir un procedimiento descrito en el esquema 40; pureza: 90,19%.

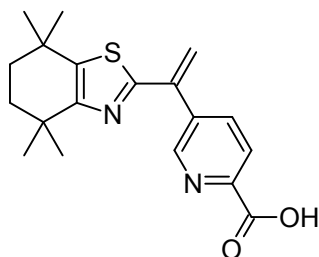
Compuesto 93: ácido 5-[(4,4,7,7-tetrametil-4,5,6,7-tetrahidro-1,3-benzotiazol-2-il) carbonil] piridin-2-carboxílico

[000509] Un matraz de fondo redondo de dos cuellos de 100 mL con un agitador magnético cargado con 2-bromo-4,4,7,7-tetrametil-4,5,6,7-tetrahidro-1,3-benzotiazol (2,5 g, 9,12 mmol) en THF (30 mL), se le agregó n-butil litio (7,3 mL, 18,24 mmol, solución 2,5 M) gota a gota a -78° C. La solución anterior fue agitada a -78°C por 1h. Luego se agregó ácido 5-(metoxycarbonil) piridin-2-carboxílico (1,4 g, 7,7 mmol) en THF (20 mL) a la solución anterior gota a gota. Se dejó la mezcla de reacción en agitación a RT por 16h. La mezcla de reacción fue desactivada con solución de cloruro de amonio saturada y extraída con acetato de etilo. La capa orgánica fue lavada con agua y salmuera, secada sobre Na₂SO₄, filtrada y concentrada para dar el producto crudo. El producto crudo obtenido fue purificado por medio de columna de cromatografía para producir el compuesto del título como un sólido blanco (2,5 g, rendimiento: 96,15%). MS (ESI, 120 eV): m/z = 345,12 (M+H)⁺.

Esquema 41



Ejemplo 94: ácido 5-[1-(4,4,7,7-tetrametil-4,5,6,7-tetrahidro-1,3-benzotiazol-2-il) etenil] piridin-2-carboxílico



[000510] El compuesto 94 fue sintetizado a partir de ácido 5-[(4,4,7,7-tetrametil-4,5,6,7-tetrahidro-1,3-benzotiazol-2-il)-carbonil]piridin-2-carboxílico al seguir un procedimiento descrito en el esquema 41; pureza: 87,82%

Intermediario 93: ácido 5-[1-hidroxi-1-(4,4,7,7-tetrametil-4,5,6,7-tetrahidro-1,3-benzotiazol-2-il) etil] piridin-2-carboxílico

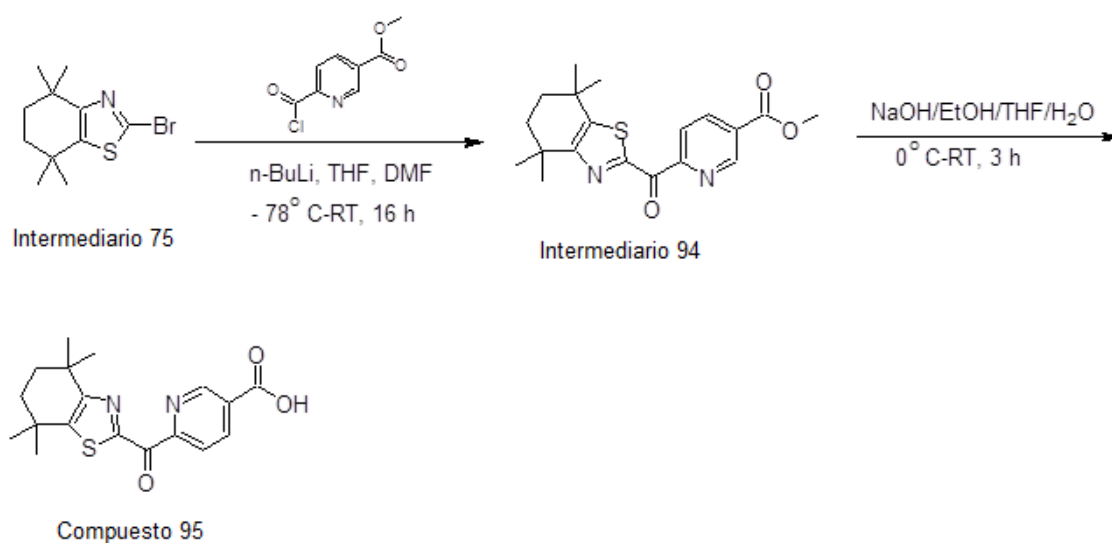
[000511] A un matraz de fondo redondo de 100 mL de un cuello con un agitador magnético cargado con ácido 5-[(4,4,7,7-tetrametil-4,5,6,7-tetrahidro-1,3-benzotiazol-2-il)carbonil]-piridin-2-carboxílico (0,8 g, 2,3 mmol) en THF (20 mL), se le

agregó ioduro de metil magnesio (1,74 mL, 6,9 mmol, solución 4M) gota a gota a 0°C. La mezcla de reacción fue agitada a 0°C sólo por 40 minutos. Después de finalizada la reacción, la mezcla de reacción fue desactivada con HCL y extraída con acetato de etilo. La capa orgánica fue lavada con agua y salmuera, secada sobre Na₂SO₄, filtrada y concentrada para dar el producto crudo. el producto obtenido fue purificado por medio de columna de cromatografía para producir el compuesto del título como un goma amarilla (0,65 g, rendimiento: 78,31%).

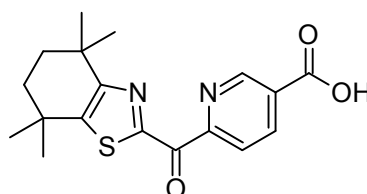
Compuesto 94: ácido 5-[1-(4,4,7,7-tetrametil-4,5,6,7-tetrahidro-1,3-benzotiazol-2-il) etenil] piridin-2-carboxílico

[000512] A una solución agitada de ácido 5-[1-hidroxil-1-(4,4,7,7-tetrametil-4,5,6,7-tetrahidro-1,3-benzotiazol-2-il)etil]-piridin-2-carboxílico (0,5 g, 1,39 mmol) en dioxano (20 mL), se le agregó H₂SO₄ con. La mezcla de reacción fue calentada a 100°C por 4h. El progreso de la reacción fue monitoreado con LCMS. Se agregó agua a la mezcla de reacción y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica fue lavada con agua y salmuera, secada sobre Na₂SO₄, filtrada y concentrada para dar el producto crudo. El producto obtenido fue purificado por medio de HPLC preparativo para producir el compuesto del título como un sólido amarillo (0,045 g, rendimiento: 9,37%). MS (ESI, 120 eV): m/z = 343,15 (M+H)⁺.

Esquema 42



Ejemplo 95: ácido 6-[(4,4,7,7-tetrametil-4,5,6,7-tetrahidro-1,3-benzotiazol-2-il) carbonil] piridin-3-carboxílico



[000513] El compuesto 95 fue sintetizado a partir de 2-bromo-4,4,7,7-tetrametil-4,5,6,7-tetrahidro-1,3-benzotiazol y 6-(clorocarbonil)piridin-3-carboxilato de metilo al seguir un procedimiento descrito en el esquema 42; pureza: 90,94%

Intermediario 94: 6-[(4,4,7,7-tetrametil-4,5,6,7-tetrahidro-1,3-benzotiazol-2-il) carbonil] piridin-3-carboxilato de metilo

[000514] A una solución agitada de 2-bromo-4,4,7,7-tetrametil-4,5,6,7-tetrahidro-1,3-benzotiazol (1 g, 3,64 mmol) en THF (10 mL), se le agregó n-butil litio gota a gota a -78°C. La solución anterior fue agitada por 45 min a -78° C. A la solución

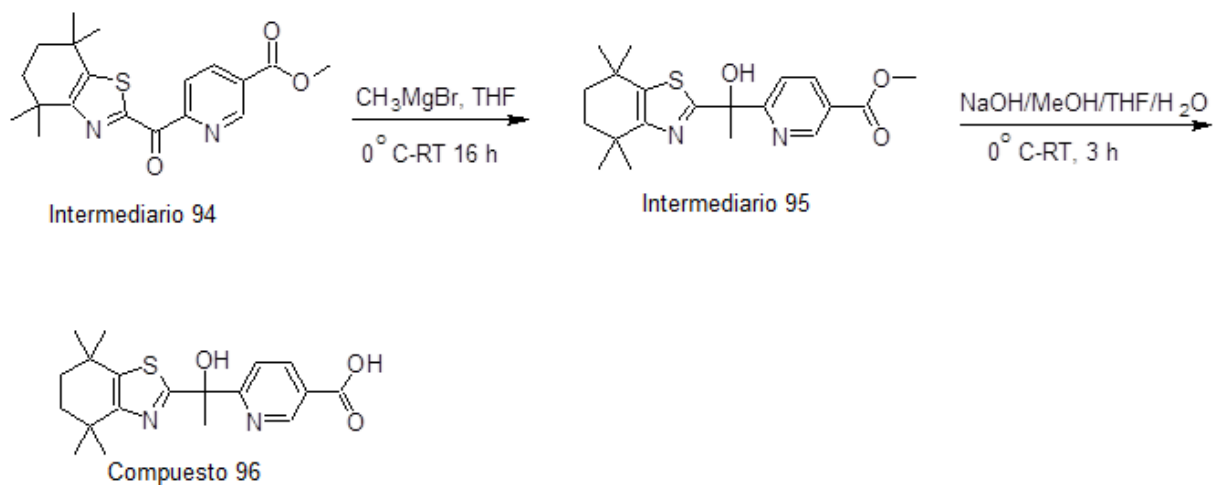
agitada se le agregó 6-(clorocarbonil) piridin-3-carboxilato de metilo (1,32 g, 7,3 mmol) [el que fue preparado al hacer reaccionar cloruro de tionilo (15 mL) con ácido 5-(metoxicarbonil)piridin-2-carboxílico]. La mezcla de reacción fue calentada a 75°C por 3h luego a RT por 16 h. La mezcla de reacción fue desactivada con solución de cloruro de amonio saturada y extraída con acetato de etilo. La capa orgánica fue lavada con agua y salmuera, secada sobre Na₂SO₄, filtrada y concentrada para dar el producto crudo. El producto obtenido fue purificado por medio de columna de cromatografía para producir el compuesto del título como una goma café (0,06 g, rendimiento: 4,6%). MS (ESI, 120 eV): m/z = 345,1 (M+H)⁺.

Compuesto 95: ácido 6-[(4,4,7,7-tetrametil-4,5,6,7-tetrahidro-1,3-benzotiazol-2-il) carbonil] piridin-3-carboxílico

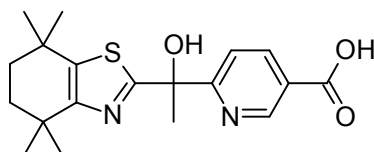
[000515] Un matraz de fondo redondo de 25 mL con un agitador magnético fue cargado con metanol (10 mL) y THF (5 mL). Al solvente agitado se le agregó 6-[(4,4,7,7-tetrametil-4,5,6,7-tetrahidro-1,3-benzotiazol-2-il) carbonil] piridin-3-carboxilato de metilo (0,06 g, 0,16 mmol) y NaOH ac. (0,067 g, 1,6 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción fue agitada a RT por 16h. La mezcla de reacción fue concentrada completamente y el crudo fue lavado con éter, y diluido con agua y luego neutralizado con HCL 1,5 N, y extraído con acetato de etilo. La capa orgánica fue lavada con agua y salmuera, secada sobre Na₂SO₄, filtrada y concentrada para producir el producto. El producto obtenido fue triturado con hexano para producir el compuesto del título como una goma café

(0,015 g, rendimiento: 26,3%): MS (ESI, 120 eV): $m/z = 345,1$ (M+H)⁺.

Esquema 43



Ejemplo 96: ácido 6-[1-hidroxi-1-(4,4,7,7-tetrametil-4,5,6,7-tetrahidro-1,3-benzotiazol-2-il) etil] piridin-3-carboxílico



[000516] El compuesto 96 fue sintetizado a partir de 6-[(4,4,7,7-tetrametil-4,5,6,7-tetrahidro-1,3-benzotiazol-2-il)carbonil]piridin-3-carboxilato de metilo al seguir un procedimiento descrito en el esquema 43; pureza: 89,16%

Intermediario 95: 6-[1-hidroxi-1-(4,4,7,7-tetrametil-4,5,6,7-tetrahidro-1,3-benzotiazol-2-il) etil] piridin-3-carboxilato de metilo

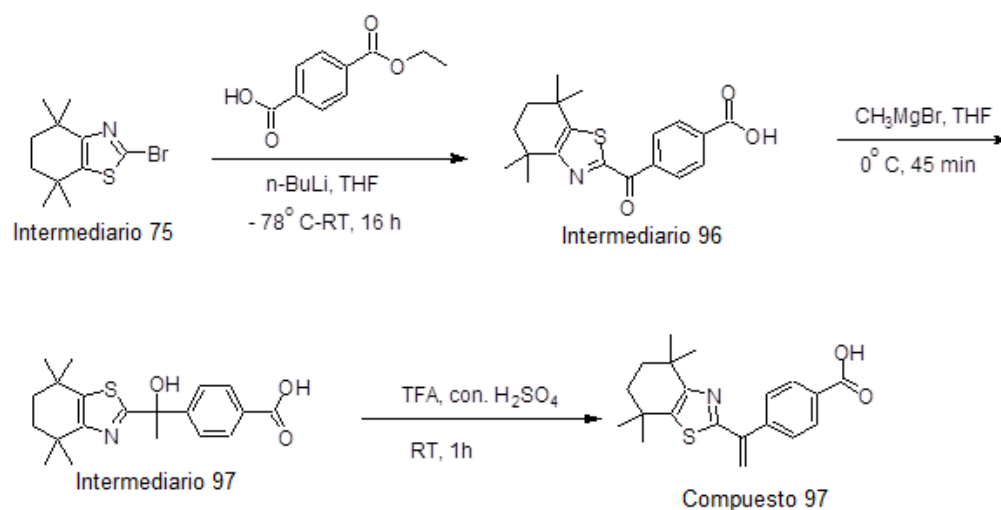
[000517] A un matraz de fondo redondo de 100 mL de un cuello con un agitador magnético cargado con 6-[(4,4,7,7-

tetrametil-4,5,6,7-tetrahidro-1,3-benzotiazol-2-il)carbonil]-piridin-3-carboxilato de metilo (0,06 g, 0,17 mmol) en THF (5 mL), se le agregó bromuro de metil magnesio (0,17 mL, 0,5 mmol, solución 3 M) gota a gota a 0°C. La mezcla de reacción fue agitada a 0°C por 12h. Luego de terminada la reacción, la mezcla de reacción fue desactivada con hielo y extraído con acetato de etilo. La capa orgánica fue lavada con agua y salmuera, secada sobre Na₂SO₄, filtrada y concentrada para dar el producto crudo. El producto obtenido fue purificado por medio de TLC preparativo para producir el compuesto del título como un sólido blanco (0,025 g, rendimiento: 43,8%).

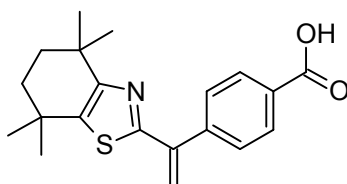
Compuesto 96: ácido 6-[1-hidroxi-1-(4,4,7,7-tetrametil-4,5,6,7-tetrahidro-1,3-benzotiazol-2-il)etil]piridin-3-carboxílico

[000518] Un matraz de fondo redondo de 25 mL con un agitador magnético fue cargado con metanol (10 mL) y THF (5 mL). Al solvente agitado se le agregó 6-[1-hidroxi-1-(4,4,7,7-tetrametil-4,5,6,7-tetrahidro-1,3-benzotiazol-2-il)etil]piridin-3-carboxilato de metilo (0,012 g, 0,03 mmol) y NaOH ac. (0,13 g, 0,32 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción fue agitada a RT por 16h. La mezcla de reacción fue concentrada completamente y el crudo fue lavado con éter, y diluido con agua y luego neutralizado con HCL 1,5 N, y extraído con acetato de etilo. La capa orgánica fue lavada con agua y salmuera, secada sobre Na₂SO₄, filtrada y concentrada para producir el producto. El producto obtenido fue triturado con hexano para producir el compuesto del título como un sólido café (0,01 g, rendimiento: 90,90%): MS (ESI, 120 eV): m/z = 361,1 (M+H)⁺.

Esquema 44



Ejemplo 97: ácido 4-[1-(4,4,7,7-tetrametil-4,5,6,7-tetrahidro-1,3-benzotiazol-2-il) etenil] benzoico



[000519] El compuesto 97 fue sintetizado a partir de 2-bromo-4,4,7,7-tetrametil-4,5,6,7-tetrahidro-1,3-benzotiazol y ácido 4-(etoxicarbonil)benzoico al seguir el procedimiento indicado en el esquema 44; pureza: 99,77%

Intermediario 96: ácido 4-[(4,4,7,7-tetrametil-4,5,6,7-tetrahidro-1,3-benzotiazol-2-il) carbonil] benzoico

[000520] A un matraz de fondo redondo de dos cuellos de 100 mL con un agitador magnético cargado con 2-bromo-4,4,7,7-tetrametil-4,5,6,7-tetrahidro-1,3-benzotiazol (0,91 g, 3,3 mmol) en THF (5 mL), se le agregó n-butil litio (2,2 mL, 5,5 mmol, solución 2,5 M) gota a gota a -78° C. La solución anterior fue

agitada a -78°C por 1h. Luego se agregó ácido 4-(etoxicarbonil) benzoico (0,5 g, 2,7 mmol) en THF (5 mL) a la solución anterior gota a gota. Se dejó la mezcla de reacción en agitación a RT por 16h. La mezcla de reacción fue desactivada con solución de cloruro de amonio saturada y extraída con acetato de etilo. La capa orgánica fue lavada con agua y salmuera, secada sobre Na_2SO_4 , filtrada y concentrada para dar el producto crudo. El producto crudo obtenido fue purificado por medio de columna de cromatografía para producir el compuesto del título como un sólido blanco (0,1 g, rendimiento: 10,5%). MS (ESI, 120 eV): $m/z = 344,1$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

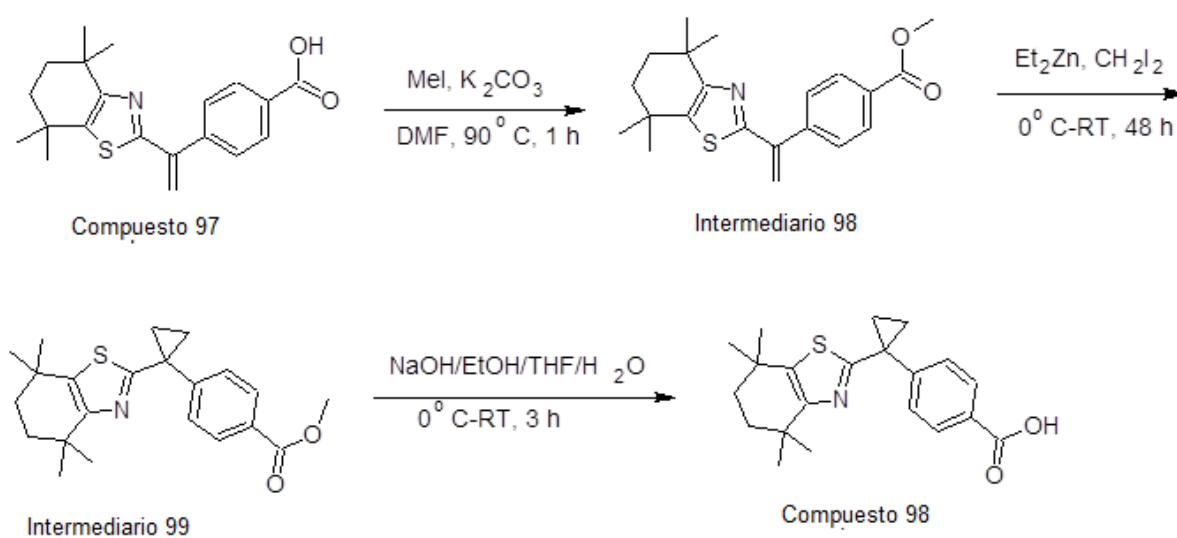
Intermediario 97: ácido 4-[1-hidroxi-1-(4,4,7,7-tetrametil-4,5,6,7-tetrahidro-1,3-benzotiazol-2-il) etil] benzoico

[000521] A un matraz de fondo redondo de 100 mL de un cuello con un agitador magnético cargado con ácido 4-[(4,4,7,7-tetrametil-4,5,6,7-tetrahidro-1,3-benzotiazol-2-il)carbonil]-benzoico (0,1 g, 0,29 mmol) en THF (5 mL), se le agregó ioduro de metil magnesio (0,15 mL, 0,6 mmol, solución 4M) gota a gota a 0°C . La mezcla de reacción fue agitada a RT por 1h. Después de finalizada la reacción, la mezcla de reacción fue desactivada con HCl 1N y extraída con acetato de etilo. La capa orgánica fue lavada con agua y salmuera, secada sobre Na_2SO_4 , filtrada y concentrada para dar el producto crudo. El producto obtenido fue purificado por medio de TLC preparativo para producir el compuesto del título como un sólido café (0,05 g, rendimiento: 50%).

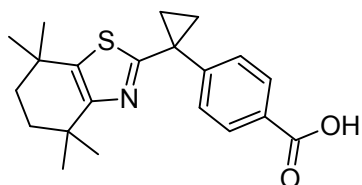
Compuesto 97: ácido 4-[1-(4,4,7,7-tetrametil-4,5,6,7-tetrahidro-1,3-benzotiazol-2-il) etenil] benzoico

[000522] A una solución agitada de ácido 4-[1-hidroxil-1-(4,4,7,7-tetrametil-4,5,6,7-tetrahidro-1,3-benzotiazol-2-il)etil] benzoico (0,04 g, 0,1 mmol) en TFA (0,2 mL), se le agregó H₂SO₄ con. (6,8 mL) gota a gota. Se mantuvo la mezcla de reacción a RT por 1h. Luego la mezcla de reacción fue desactivada con solución saturada de NaHCO₃ y extraída con acetato de etilo. La capa orgánica fue lavada con agua y salmuera, secada sobre Na₂SO₄, filtrada y concentrada para dar el producto crudo. El producto obtenido fue purificado por medio de HPLC preparativo para producir el compuesto del título como un sólido blanco (0,015 g, rendimiento: 39,5%). MS (ESI, 120 eV): m/z = 342,15 (M+H)⁺.

Esquema 45



Ejemplo 98: ácido 4-[1-(4,4,7,7-tetrametil-4,5,6,7-tetrahidro-1,3-benzotiazol-2-il) ciclopropil] benzoico



[000523] El compuesto 98 fue sintetizado a partir de ácido 4-[1-(4,4,7,7-tetrametil-4,5,6,7-tetrahidro-1,3-benzotiazol-2-il)etenil]benzoico al seguir los procedimientos indicados en el esquema 45; pureza: 98,93%

Intermediario 98: 4-[1-(4,4,7,7-tetrametil-4,5,6,7-tetrahidro-1,3-benzotiazol-2-il) etenil] benzoato de metilo

[000524] A una solución agitada de ácido 4-[1-(4,4,7,7-tetrametil-4,5,6,7-tetrahidro-1,3-benzotiazol-2-il) etenil] benzoico (0,5 g, 1,46 mmol) en DMF (3 mL), se le agregó K_2CO_3 (0,8 g, 5,85 mmol). Luego se agregó yoduro de metilo (0,3 mL, 4,4 mmol) a la solución anterior agitada. La mezcla de reacción fue calentada a 90°C por 1h. La mezcla de reacción fue vertida en agua y extraída con acetato de etilo. La capa orgánica fue lavada con agua y salmuera, secada sobre Na_2SO_4 , filtrada y concentrada para dar el producto crudo. El producto obtenido fue purificado por medio de columna de cromatografía para producir el compuesto del título como un aceite amarillo pálido (0,13 g, rendimiento: 25%).

Intermediario 99: 4-[1-(4,4,7,7-tetrametil-4,5,6,7-tetrahidro-1,3-benzotiazol-2-il) ciclopropil] benzoato de metilo

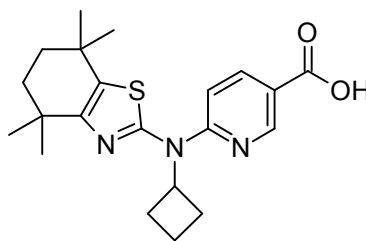
[000525] A un matraz de fondo redondo de 25 mL de dos cuellos con un agitador magnético cargado con ácido 4-[1-(4,4,7,7-tetrametil-4,5,6,7-tetrahidro-1,3-benzotiazol-2-il)etenil]benzoico (0,13 g, 0,4 mmol) en DCM (5 mL), se le agregó diiodometano (0,35 mL, 4,3 mmol) a 0°C. A la solución agitada, se le agregó gota a gota dietil zinc (2,2 mL, 2,1 mmol) a la misma temperatura. Se dejó la mezcla de reacción en agitación a RT por 48h. La mezcla de reacción fue desactivada con HCl 1 N y fue extraída con acetato de etilo. La capa orgánica fue lavada con agua y salmuera, secada sobre Na₂SO₄, filtrada y concentrada para dar el producto crudo. El producto crudo (aceite amarillo pálido) fue obtenido y llevado al siguiente paso como tal, sin purificación adicional (0,15 g, rendimiento: 25%).

Compuesto 98: ácido 4-[1-(4,4,7,7-tetrametil-4,5,6,7-tetrahidro-1,3-benzotiazol-2-il) ciclopropil] benzoico

[000526] Un matraz de fondo redondo de 25 mL con un agitador magnético fue cargado con metanol (10 mL) y THF (2 mL). Al solvente agitado se le agregó 4-[1-(4,4,7,7-tetrametil-4,5,6,7-tetrahidro-1,3-benzotiazol-2-il) ciclopropil] benzoato de metilo (0,15 g, 0,41 mmol) y NaOH ac. (0,08 g, 2,02 mmol) a 0° C. La mezcla de reacción fue agitada a RT por 16h. La mezcla de reacción fue concentrada completamente y el crudo fue lavado con éter, y diluido con agua y luego neutralizado con HCl 1,5 N, extraído con acetato de etilo. La capa orgánica fue lavada con agua y salmuera, secada sobre Na₂SO₄, filtrada y concentrada para

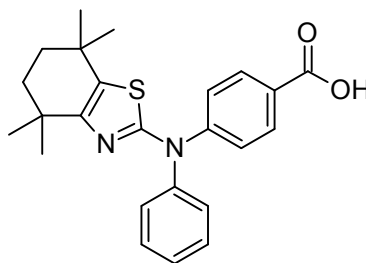
producir el producto. El producto obtenido fue purificado nuevamente con HPLC preparativo para producir el compuesto del título como un sólido blanco (0,002 g, rendimiento: 1,5%): MS (ESI, 120 eV): $m/z = 356,1$ ($M+H$)⁺.

Ejemplo 99: ácido 6-[ciclobutil(4,4,7,7-tetrametil-4,5,6,7-tetrahydro-1,3-benzotiazol-2-il) amino] piridin-3-carboxílico



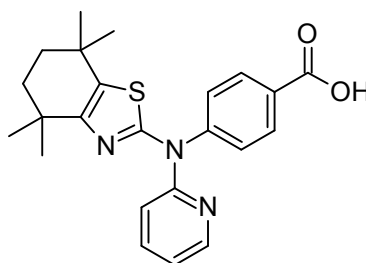
[000527] El compuesto **99** fue sintetizado a partir de 4,4,7,7-tetrametil-4,5,6,7-tetrahydro-1,3-benzotiazol-2-amina y 6-cloropiridin-3-carboxilato de metilo al seguir el procedimiento similar descrito en esquema 18; pureza: 97,43%.

Ejemplo 100: ácido 4-[fenil (4,4,7,7-tetrametil-4,5,6,7-tetrahydro-1,3-benzotiazol-2-il) amino] benzoico



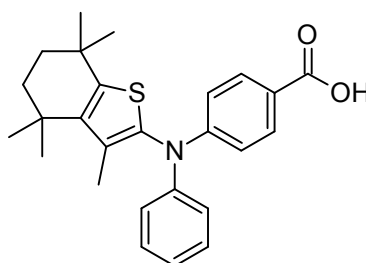
[000528] El compuesto 100 fue sintetizado a partir de 4-[(4,4,7,7-tetrametil-4,5,6,7-tetrahydro-1,3-benzotiazol-2-il) amino] benzoato de etilo (intermediario 65) y iodobenceno al seguir el procedimiento similar descrito en esquema 27; pureza: 96,86%.

Ejemplo 101: ácido 4-[piridin-2-il(4,4,7,7-tetrametil-4,5,6,7-tetrahydro-1,3-benzotiazol-2-il)amino] benzoico



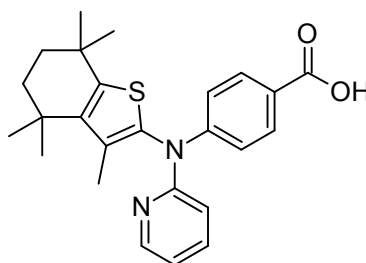
[000529] El compuesto 101 fue sintetizado a partir de 4-[(4,4,7,7-tetrametil-4,5,6,7-tetrahydro-1,3-benzotiazol-2-il)amino] benzoato de etilo (intermediario 65) y 2-bromopiridina al seguir el procedimiento similar descrito en esquema 27; pureza: 97,95%.

Ejemplo 102: ácido 4-[(3,4,4,7,7-pentametil-4,5,6,7-tetrahydro-1-benzotiofen-2-il) (fenil) amino] benzoico



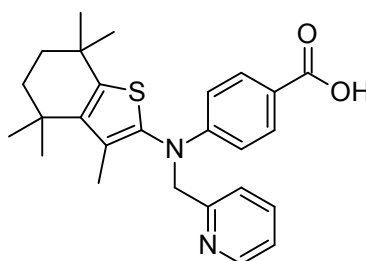
[000530] El compuesto 102 fue sintetizado a partir de 4-[(3,4,4,7,7-pentametil-4,5,6,7-tetrahydro-1-benzotiofen-2-il)amino]benzoato de metilo (Intermediario-9) y iodobenceno al seguir el procedimiento similar descrito en esquema 27; pureza: 99,04%.

Ejemplo 103: ácido 4-[(3,4,4,7,7-pentametil-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-2-il) (piridin-2-il) amino] benzoico



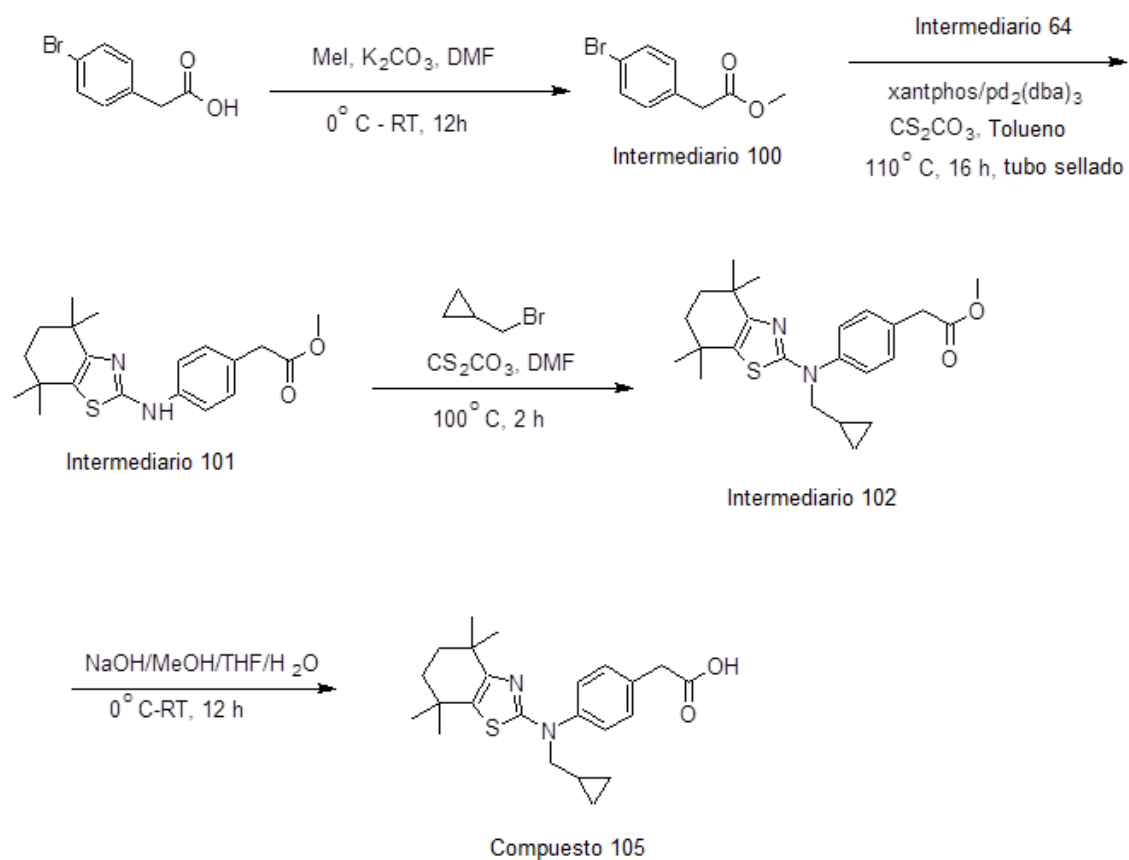
[000531] El compuesto 103 fue sintetizado a partir de 4-[(3,4,4,7,7-pentametil-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-2-il)amino]benzoato de metilo (Intermediario-9) y 2-bromopiridina al seguir el procedimiento similar descrito en esquema 27; pureza: 91,19%.

Ejemplo 104: ácido 4-[(3,4,4,7,7-pentametil-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-2-il) (piridin-2-ilmetil) amino] benzoico

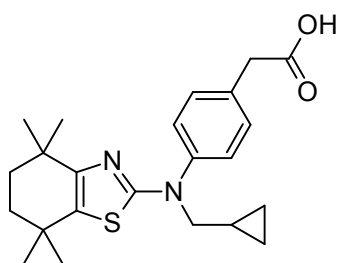


[000532] El compuesto 104 fue sintetizado a partir de 4-[(3,4,4,7,7-pentametil-4,5,6,7-tetrahidro-1-benzotiofen-2-il)amino]benzoato de metilo (Intermediario-9) y 2-(bromometil) piridina al seguir el procedimiento similar descrito en esquema 27; pureza: 99,23%.

Esquema 46



Ejemplo 105: ácido {4-[(ciclopropilmetil) (4,4,7,7-tetrametil-4,5,6,7-tetrahidro-1,3-benzotiazol-2-il) amino] fenil} acético



[000533] El compuesto 105 fue sintetizado a partir de 4,4,7,7-tetrametil-4,5,6,7-tetrahidro-1,3-benzotiazol-2-amina y metil (4-bromofenil) acetato de metilo al seguir un procedimiento descrito en el esquema 46; pureza: 98,65%

Intermediario 100: (4-bromofenil) acetato de metilo

[000534] A una solución agitada de (4-bromofenil) ácido acético (1,5 g, 6,9 mmol) en DMF (10 mL), se le agregó carbonato de potasio (1,92 g, 14 mmol) y ioduro de metilo (1,46 g, 10 mmol) a 0°C en un matraz de fondo redondo. La mezcla de reacción fue mantenida a RT por 2h. Luego la mezcla de reacción fue enfriada a RT, vertida en agua y extraída con acetato de etilo. Los extractos combinados fueron lavados con agua y solución de salmuera. La capa orgánica fue secada sobre Na₂SO₄ anhidro y concentrado al vacío. El producto crudo obtenido fue purificado por medio de columna de cromatografía para obtener el compuesto del título como un líquido amarillo (1 g, rendimiento: 63,69%).

Intermediario 101: {4-[(4,4,7,7-tetrametil-4,5,6,7-tetrahidro-1,3-benzotiazol-2-il) amino] fenil} acetato de metilo

[000535] A un tubo de presión de 100 mL con tapa atornillable cargado con 4,4,7,7-tetrametil-4,5,6,7-tetrahidro-1,3-benzotiazol-2-amina (0,23 g, 1 mmol) en tolueno (5 mL), se le agregó (4-bromofenil) acetato de metilo (0,42 g, 2 mmol). Al solvente agitado se le agregó CS₂CO₃ (0,97 g, 3 mmol) y Xantphos (0,03 g, 0,05 mmol). La solución anterior fue desgasificada con nitrógeno por 10 minutos. Luego se agregó Pd₂ (dba)₃ (0,02 g, 0,02 mmol) a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción fue calentada a 100°C por 16 h. La mezcla de reacción fue enfriada a RT, y vertida en agua y extraída con acetato de etilo. Los extractos combinados fueron lavados con agua y salmuera. La capa orgánica fue secada sobre Na₂SO₄ anhidro y concentrada al vacío. El producto crudo obtenido fue purificado por medio de columna

para dar el compuesto del título como un sólido amarillo (0,2 g, rendimiento: 55,86%).

Intermediario 102: {4-[(ciclopropilmetil) (4,4,7,7-tetrametil-4,5,6,7-tetrahidro-1,3-benzotiazol-2-il) amino] fenil} acetato de metilo

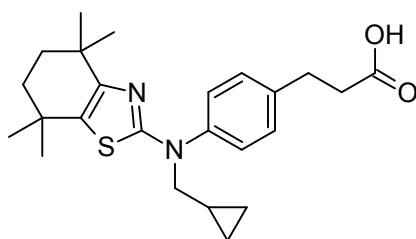
[000536] A una solución agitada de {4-[(4,4,7,7-tetrametil-4,5,6,7-tetrahidro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]fenil}acetato de metilo (0,2 g, 0,55 mmol) en DMF (5 mL), se le agregó carbonato de cesio (0,53 g, 1,65 mmol) y bromuro de ciclopropilmetilo (0,11 g, 0,82 mmol) a 0°C en un matraz de fondo redondo. La mezcla de reacción fue calentada a 100°C por 2h. Luego la mezcla de reacción fue enfriada a RT, vertida en agua y extraída con acetato de etilo. Los extractos combinados fueron lavados con agua y solución de salmuera. La capa orgánica fue secada sobre Na₂SO₄ anhidro y concentrada al vacío. El producto crudo obtenido fue purificado por medio de columna de cromatografía para obtener el compuesto del título como un líquido amarillo (0,018 g, rendimiento: 78,26%).

Compuesto 105: ácido {4-[(ciclopropilmetil) (4,4,7,7-tetrametil-4,5,6,7-tetrahidro-1,3-benzotiazol-2-il) amino] fenil}acético

[000537] Un matraz de fondo redondo de 25 mL con un agitador magnético fue cargado con metanol (0,5 mL) y THF (0,5 mL). Al solvente agitado se le agregó {4-[(ciclopropilmetil) (4,4,7,7-tetrametil-4,5,6,7-tetrahidro-1,3-benzotiazol-2-il) amino] fenil} acetato de metilo (0,018 g, 0,04 mmol) y NaOH ac. (0,005 g, 0,13 mmol) a 0° C. La mezcla de reacción fue agitada a

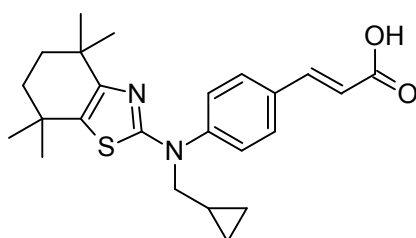
RT por 20 minutos. La mezcla de reacción fue concentrada completamente y el crudo fue lavado con éter, y diluido con agua y luego neutralizado con HCL 1,5 N, y extraído con acetato de etilo. La capa orgánica fue lavada con agua y salmuera, secada sobre Na₂SO₄, filtrada y concentrada. El sólido obtenido fue triturado con hexano para dar el compuesto del título como un sólido blanco (0,01 g, rendimiento: 58,82%): MS (ESI, 120 eV): m/z = 398,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 106: ácido 3-{4-[(ciclopropilmetil) (4,4,7,7-tetrametil-4,5,6,7-tetrahidro-1,3-benzotiazol-2-il) amino] fenil} propanoico



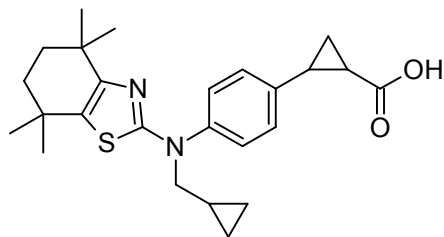
[000538] El compuesto 106 fue sintetizado a partir de 4,4,7,7-tetrametil-4,5,6,7-tetrahidro-1,3-benzotiazol-2-amina y 3-(4-bromofenil) propanoato de metilo al seguir un procedimiento descrito en el esquema 46; pureza: 90,67%.

Ejemplo 107: ácido ((2E)-3-{4-[(ciclopropilmetil) (4,4,7,7-tetrametil-4,5,6,7-tetrahidro-1,3-benzotiazol-2-il) amino] fenil} prop-2-enoico



[000539] El compuesto 3 fue sintetizado a partir de 4,4,7,7-tetrametil-4,5,6,7-tetrahidro-1,3-benzotiazol-2-amina y (2*E*)-3-(4-iodofenil)prop-2-enoato de metilo al seguir un procedimiento descrito en el esquema 46; pureza: 95,98%.

Ejemplo 108: ácido 2-{4-[(ciclopropilmetil) (4,4,7,7-tetrametil-4,5,6,7-tetrahidro-1,3-benzotiazol-2-il) amino] fenil} ciclopropancarboxílico



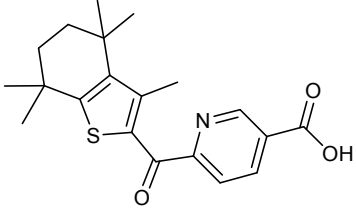
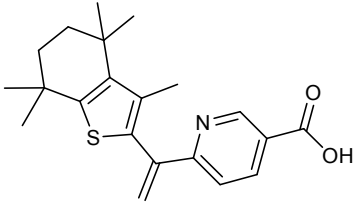
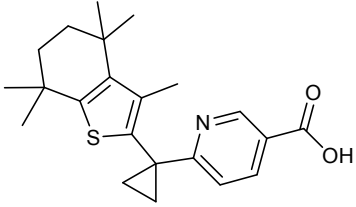
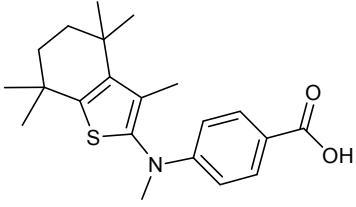
[000540] El compuesto 108 fue sintetizado a partir de 4,4,7,7-tetrametil-4,5,6,7-tetrahidro-1,3-benzotiazol-2-amina y 2-(4-iodofenil)ciclopropancarboxilato de metilo al seguir un procedimiento descrito en el esquema 46; pureza: 97,59%

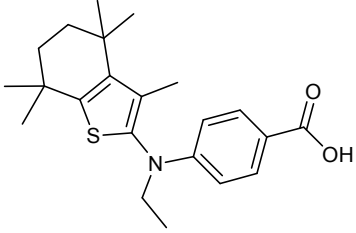
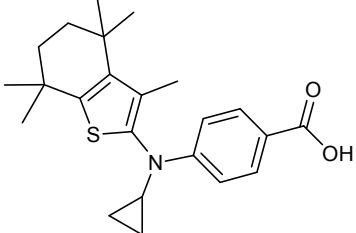
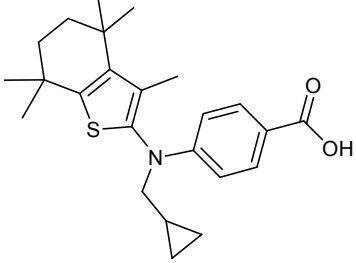
[000541] Los compuestos descritos en la Tabla 1 fueron sintetizados siguiendo los procedimientos señalados previamente o variaciones de estos.

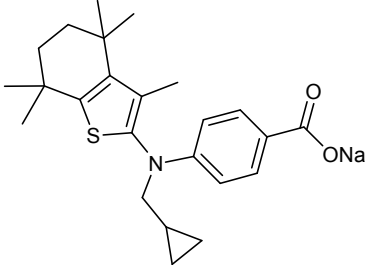
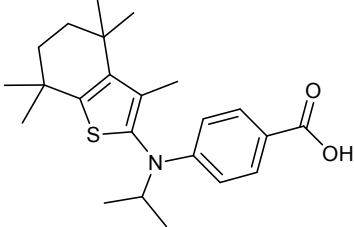
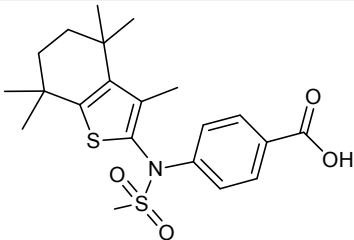
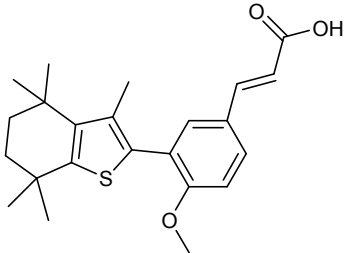
Tabla 1

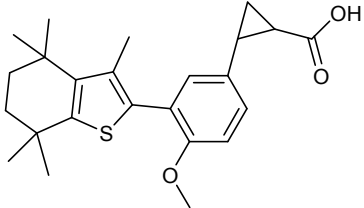
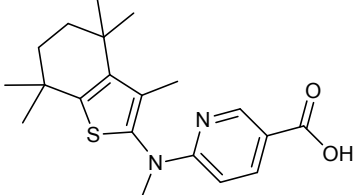
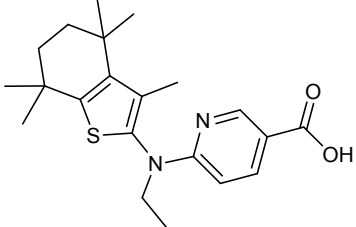
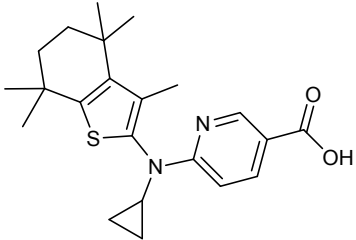
NO	Estructura	¹ HNMR	m/z

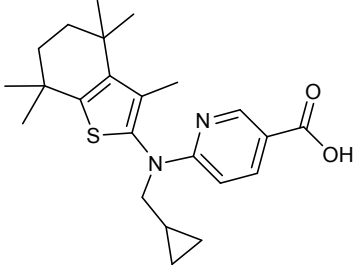
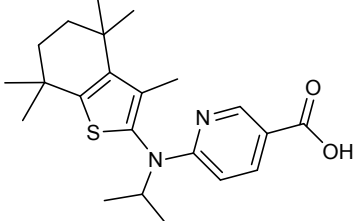
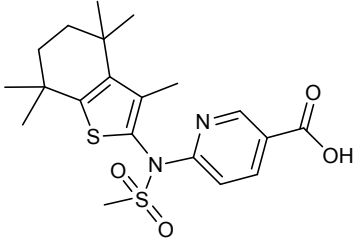
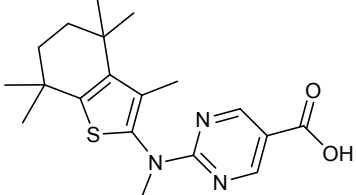
1		δ 12,96 (s, 1H), 7,91-7,94 (d, 2H), 7,39-7,42 (d, 2H), 5,84 (s, 1H), 5,42 (s, 1H), 1,94 (s, 3H), 1,66 (s, 4H), 1,25-1,27 (d, 12H)	353,1 (M-H) ⁺
2		δ 7,87-7,89 (d, 2H), 6,99-7,02 (d, 2H), 2,06 (s, 3H), 1,61 (s, 4H), 1,41-1,42 (d, 2H), 1,35-1,37 (d, 2H), 1,24 (s, 6H), 1,2 (s, 6H)	367,1 (M-H) ⁺
3		δ 13,06 (s, 1H), 11,46 (s, 1H), 7,97-8,00 (d, 2H), 7,45-7,47 (d, 2H), 2,03 (s, 3H), 1,63 (s, 4H), 1,23 (s, 12H)	372,2 (M+H) ⁺
4		δ 13,10 (s, 2H), 7,95-8,01 (d, 2H), 7,43-7,51 (d, 2H), 3,97 (s, 3H), 2,07 (s, 3H), 1,68 (s, 2H), 1,63 (s, 2H), 1,27 (s, 6H), 1,24 (s, 6H)	386,2 (M+H) ⁺

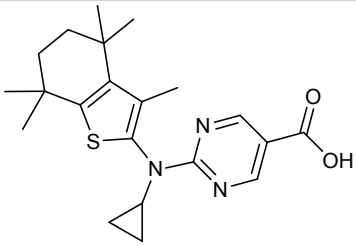
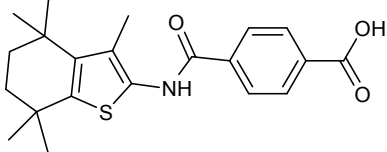
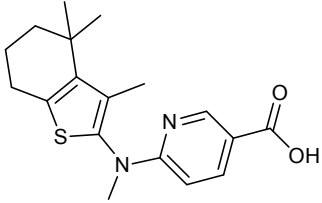
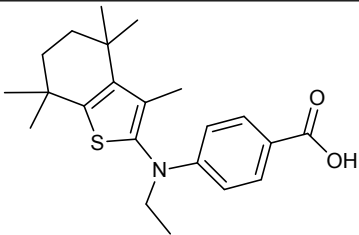
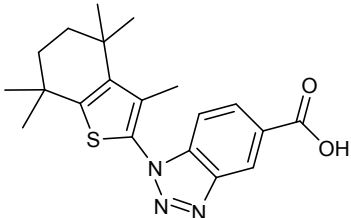
5		δ 13,72 (s, 1H), 9,14-9,15 (d, 1H), 8,44-8,48 (dd, 1H), 8,01-8,03 (d, 1H), 2,59 (s, 3H), 1,68 (s, 4H), 1,32 (s, 12H)	358,1 (M+H) ⁺
6		δ 13,40 (s, 1H), 9,06-9,07 (d, 1H), 8,25-8,28 (dd, 1H), 7,29-7,32 (d, 1H), 6,38 (s, 1H), 5,60 (s, 1H), 1,93 (s, 3H), 1,67 (s, 4H), 1,26-1,28 (d, 12H)	356,2 (M+H) ⁺
7		δ 13,18 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,10-8,13 (t, 1H), 6,88-6,91 (d, 1H), 2,08-2,09 (d, 3H), 1,76 (br, 2H), 1,66 (s, 4H), 1,36 (br, 2H), 1,26 (s, 12H)	370,2 (M+H) ⁺
8		δ 7,86-7,89 (d, 2H), 6,54-6,57 (d, 2H), 3,22 (s, 3H), 1,91 (s, 3H), 1,64 (s, 4H), 1,22-1,24 (d, 12H)	358,1 (M+H) ⁺

9		δ 12,24 (s, 1H), 7,74-7,77 (d, 2H), 6,57-6,60 (d, 2H), 3,64-3,66 (q, 2H), 1,94 (s, 3H), 1,68 (s, 4H), 1,26 (s, 12H), 1,14-1,19 (t, 3H)	372,2 (M+H) ⁺
10		δ 7,86-7,89 (d, 2H), 6,76-6,79 (d, 2H), 2,70-2,77 (m, 1H), 1,84 (s, 3H), 1,64 (s, 4H), 1,22-1,23 (d, 12H), 0,82-0,84 (m, 2H), 0,62 (br, 2H)	384,2 (M+H) ⁺
11		δ 7,84-7,87 (d, 2H), 6,56-6,59 (d, 2H), 3,42-3,44 (d, 2H), 1,92 (s, 3H), 1,64 (s, 4H), 1,24 (s, 6H), 1,21 (s, 6H), 0,76-0,81 (m, 1H), 0,44-0,47 (m, 2H), 0,15-0,19 (m, 2H)	398,1 (M+H) ⁺

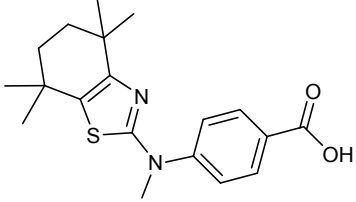
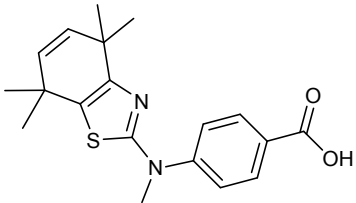
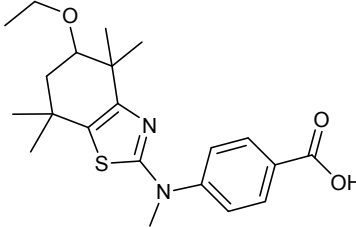
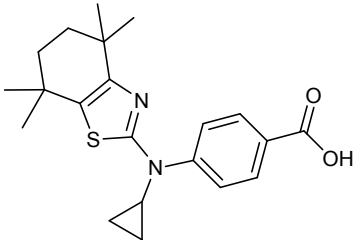
12		δ 7,71-7,74 (d, 2H), 6,56-6,59 (d, 2H), 3,44-3,46 (d, 2H), 1,96 (s, 3H), 1,68 (s, 4H), 1,25-1,26 (d, 12H), 1,06-1,11 (m, 1H), 0,44-0,47 (m, 2H), 0,20-0,22 (m, 2H)	398,1 (M-22) ⁺
13		δ 7,82-7,85 (d, 2H), 6,47-6,50 (d, 2H), 4,24-4,33 (m, 1H), 1,89 (s, 3H), 1,64 (s, 4H), 1,22-1,24 (d, 12H), 1,86 (s, 6H)	384 (M-H) ⁺
14		δ 8,00-8,03 (d, 2H), 7,37-7,40 (d, 2H), 3,13 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 1,62 (s, 4H), 1,20-1,24 (d, 12H)	422,1 (M+H) ⁺
15		δ 12,21 (s, 1H), 7,69-7,72 (dd, 1H), 7,53-7,58 (d, 1H), 7,50-7,51 (d, 1H), 7,12-7,15 (d, 1H), 6,40-6,45 (d, 1H), 3,81 (s, 3H), 2,03 (s, 3H), 1,68 (s, 4H), 1,28 (s, 12H)	385,2 (M+H) ⁺

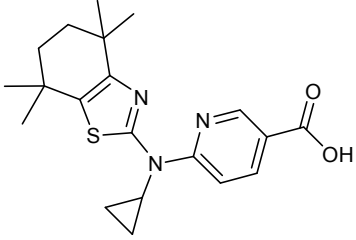
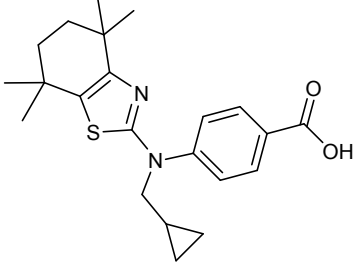
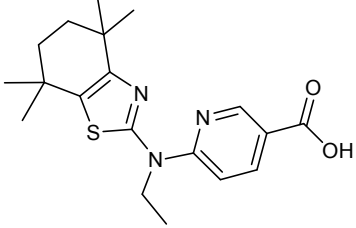
16		δ 6,98-7,01 (d, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,76-6,79 (d, 1H), 3,71 (s, 3H), 2,48 (br, 1H), 2,01 (s, 3H), 1,76-1,77 (m, 1H), 1,62 (s, 4H), 1,47-1,54 (m, 2H), 1,25-1,26 (d, 12H)	399,2 (M+H) ⁺
17		δ 8,88-8,89 (d, 1H), 7,94-7,96 (d, 1H), 6,27-6,30 (d, 1H), 3,47 (s, 3H), 1,94 (s, 3H), 1,65 (s, 4H), 1,23-1,25 (d, 12H)	359,1 (M+H) ⁺
18		δ 8,85-8,86 (d, 1H), 7,85-7,89 (dd, 1H), 6,10-6,13 (d, 1H), 3,80-3,85 (q, 2H), 1,92 (s, 3H), 1,65 (s, 4H), 1,23-1,25 (d, 12H), 0,76-0,83 (t, 3H)	373,2 (M+H) ⁺
19		δ 12,69 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 7,99-8,03 (dd, 1H), 6,58-6,61 (d, 1H), 3,08-3,12 (m, 1H), 1,88 (s, 3H), 1,68 (s, 4H), 1,26 (d, 12H), 0,86-0,88 (m, 2H), 0,52 (br, 2H)	385,1 (M+H) ⁺

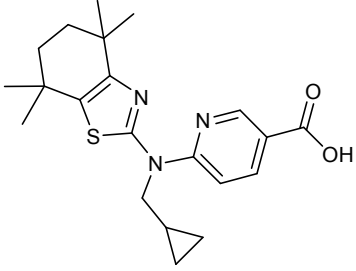
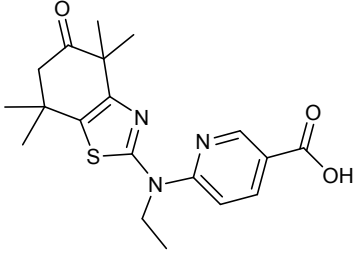
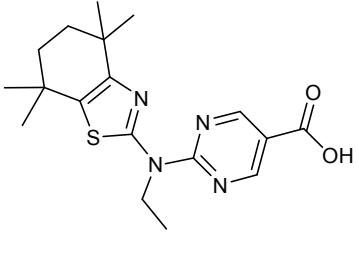
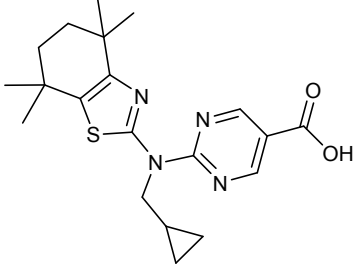
20		δ 8,82-8,83 (d, 1H), 7,85-7,89 (dd, 1H), 6,11-6,14 (d, 1H), 3,62-3,89 (m, 2H), 1,94 (s, 3H), 1,64 (s, 4H), 1,24-1,25 (d, 12H), 0,76-0,81 (m, 1H), 0,38-0,41 (m, 2H), 0,17-0,24 (m, 2H)	397,1 (M-H) ⁺
21		δ 12,62 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 7,89-7,92 (d, 1H), 5,96-5,99 (d, 1H), 5,18-5,22 (m, 1H), 1,93 (s, 3H), 1,70 (s, 4H), 1,27-1,28 (d, 12H), 1,22-1,24 (d, 3H), 0,99-1,01 (d, 3H)	385,2 (M-H) ⁺
22		δ 9,03 (s, 1H), 8,14-8,17 (d, 1H), 6,54-6,56 (d, 1H), 3,56 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 1,64 (s, 4H), 1,24 (s, 12H)	423,1 (M+H) ⁺
23		δ 8,88 (s, 2H), 3,42 (s, 3H), 1,92 (s, 3H), 1,63 (s, 4H), 1,23-1,25 (d, 12H)	360,1 (M+H) ⁺

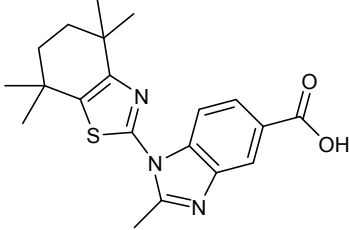
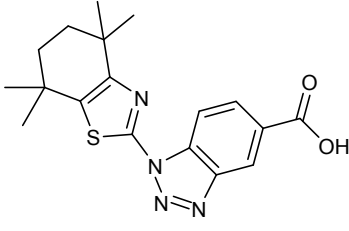
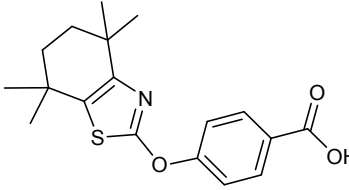
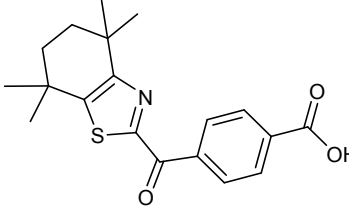
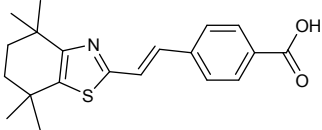
24		δ 8,94 (s, 2H), 3,24-3,27 (m, 1H), 1,87 (s, 3H), 1,63 (s, 4H), 1,22-1,24 (d, 12H), 0,79-0,91 (m, 2H), 0,55 (br, 2H)	386,2 (M+H) ⁺
25		δ 8,13-8,16 (d, 2H), 7,87-7,89 (d, 2H), 2,18 (s, 3H), 1,62 (s, 4H), 1,23-1,26 (d, 12H)	372,2 (M+H) ⁺
26		δ 8,91 (s, 1H), 8,09-8,11 (d, 1H), 6,31-6,34 (d, 1H), 3,46 (s, 3H), 2,67-2,71 (t, 2H), 2,29-2,34 (t, 2H), 2,01 (s, 3H), 1,84-1,86 (m, 2H), 1,30 (s, 6H)	331,1 (M+H) ⁺
27		δ 7,83-7,86 (d, 2H), 6,66-6,69 (d, 2H), 2,18 (s, 1H), 3,63-3,70 (q, 2H), 1,61-1,68 (m, 4H), 1,24 (s, 6H), 1,19-1,22 (t, 3H), 1,13 (s, 6H)	358,2 (M+H) ⁺
28		δ 8,91 (s, 1H), 8,20-8,23 (d, 1H), 7,48-7,51 (d, 1H), 1,99 (s, 3H), 1,70 (s, 4H), 1,29-1,31 (d, 12H)	370,1 (M+H) ⁺

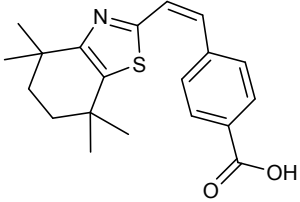
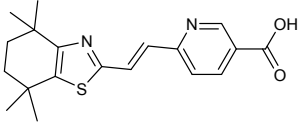
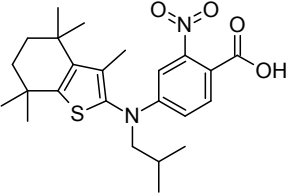
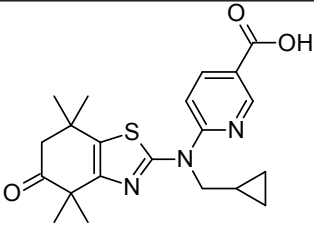
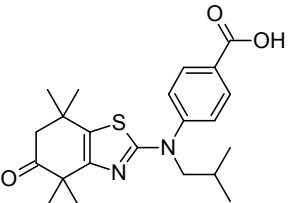
29		δ 7,96-7,99 (d, 2H), δ 7,43-7,45 (d, 2H), 7,31-7,36 (d, 1H, J=15,9 Hz), 6,71-6,75 (d, 1H J=15,6 Hz), 2,30 (s, 3H), 1,61 (s, 4H), 1,24-1,26 (s, 12H)	353,0 (M-H) ⁺
30		δ 7,91-7,93 (d, 2H), δ 7,31-7,34 (d, 2H), 6,61-6,65 (d, 1H, J=12 Hz), 6,43-6,47 (d, 1H J=12 Hz), 2,07 (s, 3H), 1,57 (s, 4H), 1,15-1,19 (s, 12H)	353,1 (M-H) ⁺
31		δ 12,80 (br, 1H), 7,83-7,86 (d, 2H), 7,29-7,31 (d, 2H), 2,27 (br, 1H), 2,16 (s, 3H), 1,98 (br, 1H), 1,61 (s, 4H), 1,50-1,52 (m, 2H), 1,22 (s, 12H)	367,1 (M-H) ⁺
32		δ 8,06-8,09 (d, 2H), 7,47-7,50 (d, 2H), 6,30-6,31 (d, 1H), 6,17-6,18 (d, 1H), 3,89-3,96 (q, 2H), 2,13 (s, 3H), 1,65 (s, 4H), 1,26-1,28 (d, 12H), 1,17-1,21 (t, 3H)	420,2 (M-H) ⁺

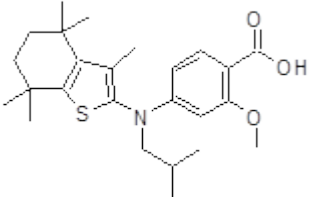
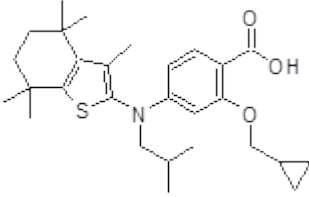
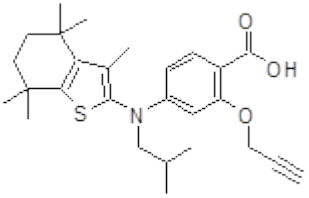
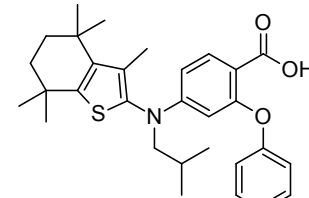
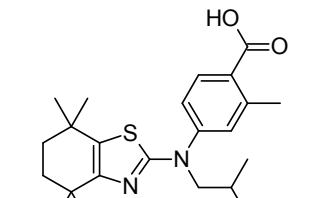
33		δ 7,97-8,00 (d, 2H), 7,40-7,43 (d, 2H), 3,49 (s, 3H), 1,63 (s, 4H), 1,86 (s, 12H)	345,2 (M+H) ⁺
34		δ 7,99-8,02 (d, 2H), 7,43-7,46 (d, 2H), 5,39-5,49 (m, 2H), 3,52 (s, 3H), 1,25-1,26 (d, 12H)	343,2 (M+H) ⁺
35		δ 7,98-8,01 (d, 2H), 7,41-7,44 (d, 2H), 3,63-3,68 (m, 2H), 3,49 (s, 3H), 3,32-3,44 (m, 1H), 1,75-1,76 (m, 2H), 1,86-1,22 (d, 12H), 1,14-1,18 (t, 3H)	389,1 (M+H) ⁺
36		δ 7,95-7,98 (d, 2H), 7,59-7,62 (d, 2H), 2,88-2,95 (m, 1H), 1,63 (s, 4H), 1,23 (s, 6H), 1,17 (s, 6H), 1,02-1,04 (m, 2H), 0,79-0,81 (m, 2H)	371,2 (M+H) ⁺

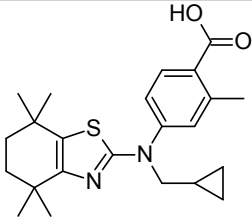
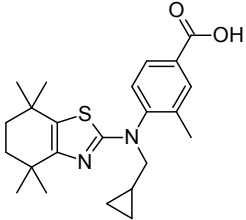
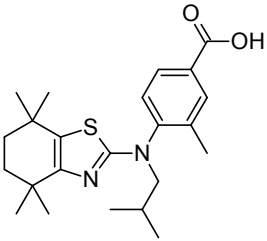
37		δ 13,01 (s, 1H), 8,82-8,83 (d, 1H), 8,21-8,25 (dd, 1H), 7,55-7,58 (d, 1H), 3,13-3,16 (m, 1H), 1,67 (s, 4H), 1,22-1,27 (d, 12H), 1,17-1,23 (m, 2H), 0,60-0,71 (m, 2H)	372,1 (M+H) ⁺
38		δ 8,01-8,03 (d, 2H), δ 7,38-7,40 (d, 2H), 3,84-3,86 (d, 2H), 1,61 (s, 4H), 1,19-1,21 (d, 12H), 0,79-0,83 (m, 1H), 0,40-0,43 (m, 2H), 0,17-0,19 (m, 2H)	385,1 (M+H) ⁺
39		δ 9,01-9,02 (d, 1H), 8,14-8,18 (dd, 1H), 7,05-7,08 (d, 1H), 4,32-4,39 (q, 2H), 1,64 (s, 4H), 1,32-1,34 (t, 3H), 1,27 (s, 6H), 1,20 (s, 6H)	360,1 (M+H) ⁺

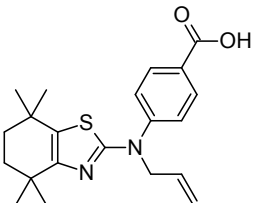
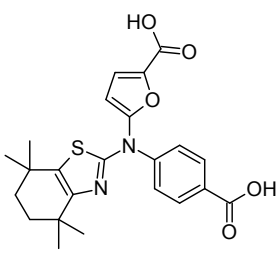
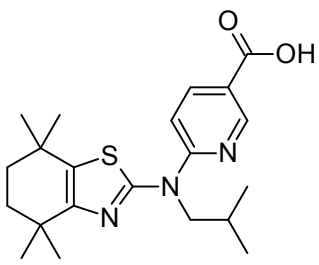
40		δ 9,01-9,02 (d, 1H), 8,14-8,18 (dd, 1H), 7,11-7,14 (d, 1H), 4,26-4,28 (d, 2H), 1,64 (s, 4H), 1,27 (s, 6H), 1,18 (s, 6H), 0,78-0,87 (m, 1H), 0,48-0,49 (m, 2H), 0,46-0,47 (m, 2H)	386,1 (M+H) ⁺
41		δ 9,06 (s, 1H), 8,22-8,25 (d, 1H), 7,02-7,05 (d, 1H), 4,39-4,46 (q, 2H), 2,61 (s, 2H), 1,39 (s, 6H), 1,32 (s, 6H), 1,17-1,19 (t, 3H)	374,2 (M+H) ⁺
42		δ 9,10 (s, 2H), 4,60-4,67 (q, 2H), 1,64 (s, 4H), 1,30-1,35 (t, 3H), 1,28 (s, 6H), 1,21 (s, 6H)	361,1 (M+H) ⁺
43		δ 9,10 (s, 2H), 4,50-4,53 (d, 2H), 1,64 (s, 4H), 1,28 (s, 6H), 1,19 (s, 6H), 0,79-0,81 (m, 1H), 0,49-0,50 (m, 2H), 0,37-0,41 (m, 2H)	385,1 (M-H) ⁺

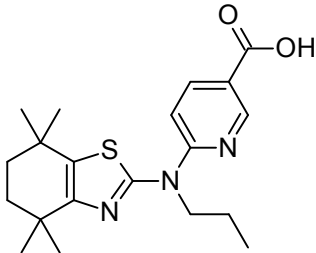
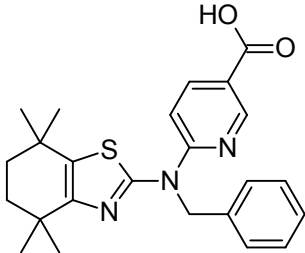
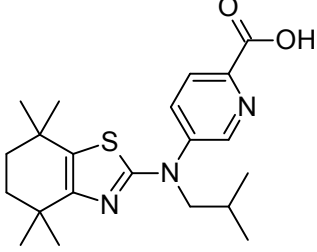
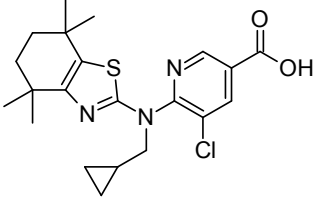
44		δ 8,49 (s, 1H), 8,03–8,05 (d, 1H), 7,67–7,70 (d, 1H), 2,78 (s, 3H), 1,74 (s, 4H), 1,28–1,33 (d, 12H)	370,1 (M+H) ⁺
45		δ 8,87 (s, 1H), 8,46–8,49 (d, 1H), 8,30–8,33 (d, 1H), 1,74 (s, 4H), 1,40 (s, 12H)	357,0 (M+H) ⁺
46		δ 8,27 (s, 1H), 7,92–7,96 (d, 2H), 6,99–7,02 (d, 2H), 1,71 (s, 4H), 1,27–1,30 (d, 12H)	332,1 (M+H) ⁺
47		δ 8,57–8,60 (d, 2H), 8,23–8,26 (d, 2H), 1,79 (s, 4H), 1,36–1,39 (d, 12H)	344,1 (M+H) ⁺
48		δ 7,90–7,93 (d, 2H), 7,76–7,79 (d, 2H), 7,52–7,57 (d, 1H, J=15 Hz), 7,34–7,39 (d, 1H, J=15 Hz), 1,71 (s, 4H), 1,26–1,30 (d, 12H)	342,1 (M+H) ⁺

49		δ 7,92-7,94 (d, 2H), 7,85-7,88 (d, 2H), 6,82 (s, 2H), 1,67 (s, 4H), 1,21-1,22 (d, 12H)	340,1 (M-H) ⁺
50		δ 9,01 (s, 1H), 8,15-8,18 (d, 1H), 7,74-7,79 (d, 1H, J=15 Hz), 7,66-7,69 (d, 1H), 7,38-7,43 (d, 1H, J=15,9 Hz), 1,71 (s, 4H), 1,27-1,30 (d, 12H)	343,1 (M+H) ⁺
51		δ 7,72-7,75- (d, 1H), 6,57-6,59 (d, 2H), 3,29-3,45 (m, 2H), 2,04-2,08 (m, 1H), 1,86 (s, 3H), 1,63 (s, 5H), 1,24 (s, 6H), 1,20 (s, 6H), 0,91-0,93 (d, 6H)	445,3 (M+H) ⁺
52		-----	400,3 (M+H) ⁺
53		δ 12,94 (s, 1H), 7,96-7,99 (d, 2H), 7,57-7,60 (d, 2H), 3,82-3,84 (d, 2H), 2,64 (s, 2H), 1,92-2,01 (m, 1H), 1,28 (s, 6H), 1,17 (s, 6H), 0,87-0,89 (d, 6H)	401,3 (M+H) ⁺

54		δ 8,61 (s, 1H), 7,57-7,60 (d, 1H), 6,54 (s, 1H), 6,18-6,20 (d, 1H), 6,06 (s, 1H), 3,64 (s, 3H), 2,00-2,04 (m, 5H), 1,92 (s, 6H), 1,67 (s, 6H), 1,43-1,50 (m, 4H), 0,91-0,93 (d, 6H)	430,2 (M+H) +
55		-----	470,2 (M+H) +
56		-----	454,2 (M+H) +
57		-----	492,3 (M+H) +
58		δ 12,73 (s, 1H), 7,83-7,86 (d, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,32-7,35 (d, 1H), 3,76-3,79 (d, 2H), 1,62 (s, 4h), 1,15-1,16 (m, 15H) 0,86-0,88 (d, 6H)	401,4 (M+H) +

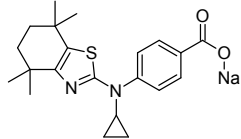
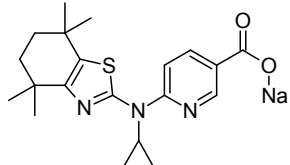
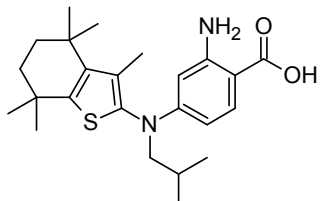
59		δ 12,75 (s, 1H), 7,84-7,87 (d, 1H), 7,32-7,38 (t, 2H), 3,79-3,82 (d, 2H), 1,62 (s, 6H), 1,17-1,15 (m, 15H), 0,40-0,42 (d, 2H), 0,21-0,22 (d, 2H)	399,4 (M+H) ⁺
60		δ 13,02 (s, 1H), 7,82-7,86 (dd, 1H), 7,44-7,47 (d, 1H), 3,64-3,66 (d, 2H), 2,43-2,44 (m, 1H), 2,25 (s, 3H), 1,59 (s, 4H), 1,16 (s, 6H), 1,09 (s, 6H), 0,39-0,42 (d, 2H), 0,36-0,38 (d, 2H)	399,4 (M+H) ⁺
61		δ 13,01 (s, 1H), 7,91-7,92 (d, 1H), 7,82-7,85 (dd, 1H), 7,43-7,46 (d, 1H), 3,61-3,63 (d, 2H), 2,22 (s, 3H), 1,86-1,95 (m, 1H), 1,59 (s, 4H), 1,15 (s, 6H), 1,10 (s, 6H), 0,88-0,91 (d, 6H)	401,4 (M+H) ⁺

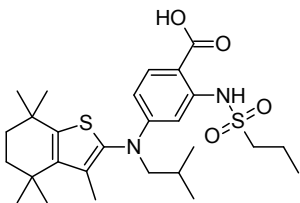
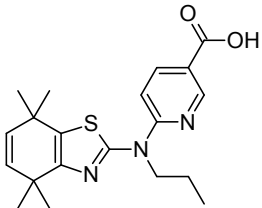
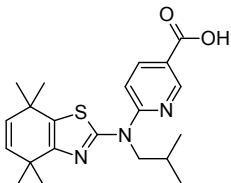
62		δ 12,79 (s, 1H), 7,89-7,92 (d, 2H), 7,51-7,54 (d, 2H), 5,88-5,99 (m, 1H), 5,14-5,22 (m, 2H), 4,57-4,59 (d, 2H), 1,64 (s, 4H), 1,18 (s, 12H)	371,1 (M+H) ⁺
63		δ 12,97-13,01 (s, 2H), 7,97-8,00 (d, 2H), 7,43-7,46 (d, 2H), 7,34-7,35 (d, 1H), 6,75-6,76 (d, 1H), 1,67 (s, 4H), 1,19 (s, 12H)	441,1 (M+H) ⁺
64		δ 12,95 (s, 1H), 8,83-8,84 (d, 1H), 8,15-8,19 (dd, 1H), 7,34-7,37 (d, 1H), 4,27-4,29 (d, 2H), 2,17-2,24 (m, 1H), 1,66 (s, 1H), 1,28 (s, 6H), 1,20 (s, 6H), 0,89-0,92 (d, 6H)	388,3 (M+H) ⁺

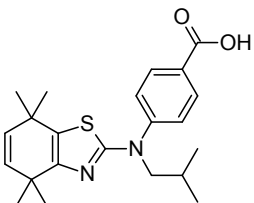
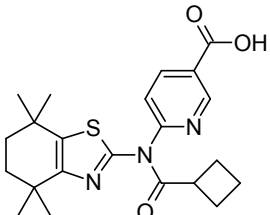
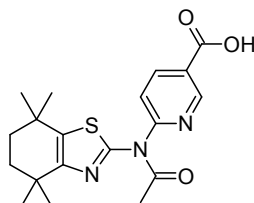
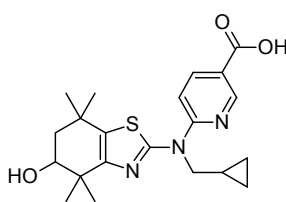
65		δ 13,07 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,18-8,21 (d, 1H), 7,32-7,35 (d, 1H), 4,28-4,33 (t, 2H), 1,71-1,73 (m, 2H), 1,66 (s, 4H), 1,27 (s, 6H), 1,21 (s, 6H), 0,93-0,98 (t, 3H)	374,2 (M+H) +
66		δ 12,98 (s, 1H), 8,862-8,868 (d, 1H), 8,12-8,15 (dd, 1H), 7,21-7,29 (m, 6H), 5,67 (s, 2H), 1,66 (s, 4H), 1,29 (s, 6H), 1,15 (s, 6H)	422,2 (M+H) +
67		-----	388,2 (M+H) +
68		δ 12,93 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 4,28-4,30 (d, 2H), 1,67-1,75 (d, 5H), 1,40 (s, 6H), 1,27 (s, 6H), 0,74-0,75 (d, 2H), 0,47-0,49 (d, 2H)	420,1 (M+H) +

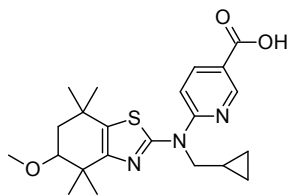
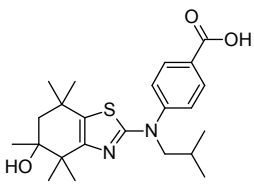
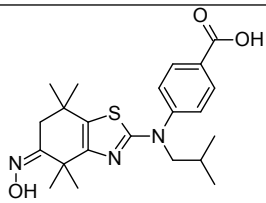
69		δ 12,93 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 4,14-4,17 (d, 2H), 1,66-1,72 (d, 4H), 1,36 (s, 6H), 1,26 (s, 7H), 0,88-0,90 (d, 6H)	422,2 (M+H) +
70		δ 13,30 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 4,33-4,35 (d, 2H), 1,67 (d, 4H), 1,28 (s, 6H), 1,23 (s, 1H), 1,20 (s, 6H), 0,45-0,48 (d, 4H)	420,1 (M+H) +
71		δ 13,13 (s, 1H), 7,58-7,64 (t, 2H), 7,50-7,53 (d, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,61-3,63 (d, 2H), 1,59 (s, 4H), 1,17 (s, 6H), 1,09 (s, 6H), 0,33-0,35 (d, 2H), 0,08-0,10 (d, 2H)	415,9 (M+H) +
72		δ 12,50 (s, 1H), 7,68-7,71 (d, 1H), 7,24-7,25 (s, 1H), 7,02-7,04 (d, 1H), 3,85-3,81 (m, 5H), 1,63 (s, 4H), 1,16-1,17 (m, 13H), 0,42-0,46 (d, 2H), 0,23-0,25 (d, 2H)	415,4 (M+H) +

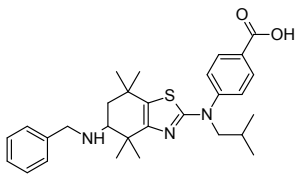
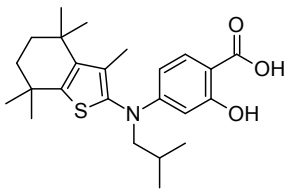
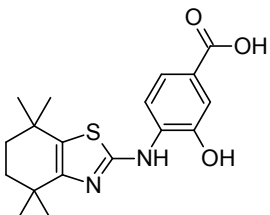
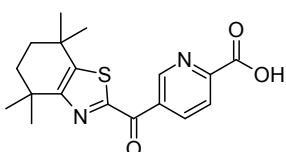
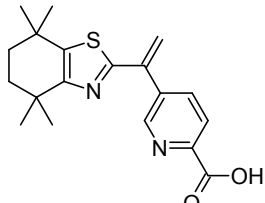
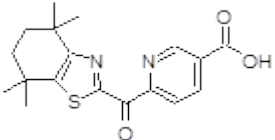
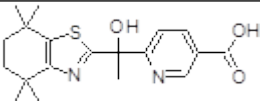
73		δ 12,49 (s, 1H), 7,67-7,69 (d, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,01-7,04 (d, 1H) 3,85-3,80 (s, 5H), 1,62 (s, 4H), 1,16 (s, 13H) 0,87-0,89 (d, 6H)	417,4 (M+H) ⁺
74		δ 8,52-8,56 (d, 1H), 7,88-7,92 (d, 1H), 6,41-6,44 (d, 1H), 2,97 (m, 1H), 1,87 (s, 3H), 1,67 (s, 4H), 1,25 (s, 12H), 0,81-0,83 (m, 2H), 0,47 (m, 2H)	385,1 (M+H) ⁺
75		δ 7,65-7,68 (d, 2H), 6,59-6,62 (d, 2H), 2,27 (s, 1H), 1,90 (s, 3H), 1,67 (s, 4H), 1,25 (s, 12H), 0,83-0,85 (m, 2H), 0,51 (m, 2H)	384,2 (M+H) ⁺
76		δ 8,75 (s, 1H), 8,13-8,16 (d, 1H), 7,20-7,22 (d, 1H), 4,26-4,28 (d, 2H), 1,65 (s, 4H), 1,53-1,58 (m, 1H), 1,27 (s, 6H), 1,19 (s, 6H), 0,50-0,51 (m, 2H), 0,43-0,45 (m, 2H)	386,1 (M+H) ⁺

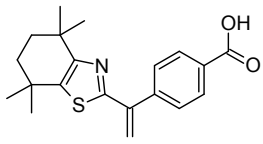
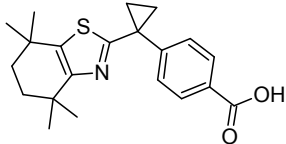
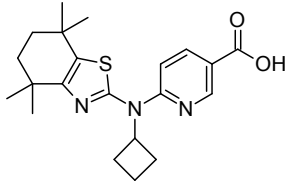
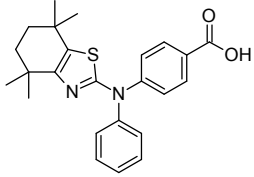
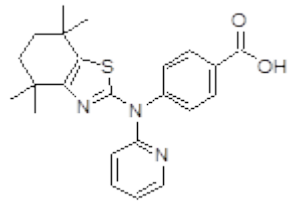
77		δ 8,51-8,52 (s, 1H), 7,79-7,81 (d, 1H), 7,34-7,37 (d, 1H), 3,06-3,07 (m, 2H), 1,62 (s, 4H), 1,21 (s, 6H), 1,12 (s, 6H), 0,96-0,98 (d, 2H), 0,60 (m, 2H)	371,1 (M+H) ⁺
78		δ 8,94 (s, 1H), 8,33-8,36 (d, 1H), 7,56-7,59 (d, 1H), 3,28 (s, 1H), 1,88 (s, 4H), 1,48 (s, 6H), 1,38 (s, 6H), 1,08 (m, 2H), 0,84 (m, 2H)	370,49 (M-23) ⁺
79		δ 7,62-7,65- (d, 1H), 5,89-5,92 (d, 1H), 5,67-5,67 (d, 1H), 3,31 (bs, 2H), 2,01-2,06 (m, 1H), 1,86 (s, 3H), 1,62 (s, 5H), 1,23 (s, 6H), 1,20 (s, 6H), 0,89-0,91 (d, 6H)	415,4 (M+H) ⁺

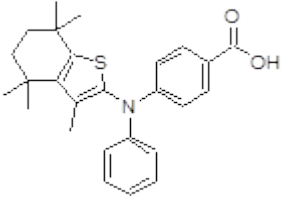
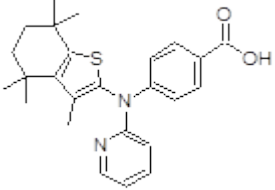
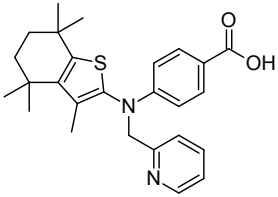
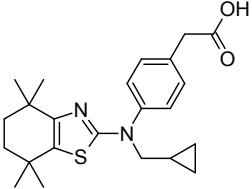
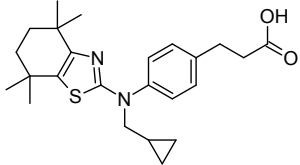
80		δ 10,30 (s, 1H), 7,78-7,81- (d, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,64 (s, 1H), 6,20-6,23 (d, 1H), 2,92-2,97 (m, 2H), 2,03-2,29 (m, 3H), 1,89 (s, 4H), 1,63-1,72 (m, 6H), 1,24 (s, 6H), 1,22 (s, 6H), 0,94-0,90 (m, 4H), 0,76-0,81 (m, 6H)	521,3 (M+H) +
81		δ 12,98 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,20-8,23 (d, 1H), 7,35-7,38 (d, 1H), 5,52-5,61 (q, 2H), 4,32-4,37 (t, 2H), 1,71-1,78 (q, 2H), 1,34 (s, 6H), 1,28 (s, 6H), 0,94-0,99 (t, 3H)	372,2 (M+H) +
82		δ 12,98 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,17-8,21 (dd, 1H), 7,34-7,47 (d, 1H), 5,55-5,61 (q, 2H), 4,25-4,41 (d, 2H), 2,18-2,23 (m, 2H), 1,38 (s, 6H), 1,21 (s, 6H), 0,91-0,93 (d, 6H)	386,2 (M+H) +

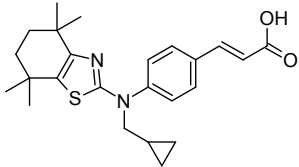
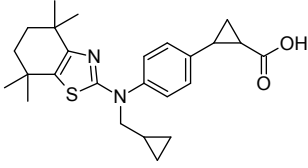
83		-----	385,3 (M+H) +
84		-----	414,3 (M+H) +
85		δ 13,66 (s, 1H), 9,06-9,063 (d, 1H), 8,45-8,49 (dd, 1H), 7,72-7,75 (d, 1H), 1,97 (s, 3H), 1,62 (s, 4H), 1,27 (s, 6H), 0,97 (s, 6H)	374,3 (M+H) +
86		-----	402,3 (M+H) +

87		δ 9,08-9,09 (d, 1H) 8,22-8,26 (dd, 1H), 7,17-7,20 (d, 1H), 4,34-4,36 (d, 2H), 3,46 (s, 3H), 3,32-3,39 (dd, 1H), 1,88-1,93 (dd, 1H), 1,69-1,77 (t, 2H), 1,38 (s, 6H), 1,25s, 6H), 0,85-0,90 (m, 1H), 0,51-,058 (m, 4H)	416,3 (M+H) ⁺
88		δ 12,83 (s, 1H), 7,92-7,95 (d, 2H), 7,55-7,25 (d, 2H), 4,13 (s, 1H), 3,78-3,82 (m, 2H), 1,97-2,01 (m, 1H), 1,68-1,80 (q, 2H), 1,28 (s, 6H), 1,20 (s, 6H), 1,06 (s, 3H), 0,86-0,88 (d, 6H)	417,2 (M+H) ⁺
89		δ 12,90 (s, 1H), 10,61 (s, 1H), 7,94-7,97 (d, 2H), 7,55-7,58 (d, 2H), 3,81-3,83 (d, 2H), 2,68 (s, 2H), 1,92-2,01 (m, 1H), 1,35 (s, 6H), 1,14 (s, 6H), 0,87-0,89 (d, 6H)	416,4 (M+H) ⁺

90		-----	492, 3 (M+H) +
91		-----	416, 3 (M+H) +
92		δ 12, 39 (s, 1H), 10, 31 (s, 1H), 9, 49 (s, 1H), 8, 27-8, 30 (d, 1H), 7, 38-7, 40 (d, 2H), 1, 65 (s, 4H), 1, 21 (s, 12H)	347, 1 (M+H) +
93		-----	345, 2 (M+H) +
94		-----	343, 2 (M+H) +
95		-----	345, 1 (M+H) +
96		-----	361, 2 (M+H) +

97		δ 13,03 (s, 1H), 7,95-7,98 (d, 2H), 7,60-7,62 (d, 2H), 6,04 (s, 1H), 5,65 (s, 1H), 1,70 (s, 4H), 1,27 (s, 6H), 1,22 (s, 6H)	342,2 (M+H) +
98		-----	356,1 (M+H) +
99		12,92 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,07-8,101 (d, 1H), 6,78-6,811 (d, 1H), 4,86-4,98 (t, 1H), 2,404 (s, 4H), 2,02-2,08 (t, 2H), 1,69 (s, 4H), 1,27 (s, 6H), 1,218 (s, 6H)	386,1 (M+H) +
100		12,712 (s, 1H), 7,85-7,88 (d, 2H), 7,521-7,57 (t, 2H), 7,38-7,45 (m, 5H), 1,65 (s, 4H), 1,207 (s, 6H), 1,156 (s, 6H)	407,2 (M+H) +
101		-----	408,1 (M+H) +

102		-----	420, 2 (M+H) +
103		-----	421, 3 (M+H) +
104		-----	435, 1 (M+H) +
105		δ 12, 37 (s, 1H), 7, 31- 7, 35 (m, 4H), 3, 70-3, 72 (d, 2H), 3, 60 (s, 2H), 1, 60 (s, 4H), 1, 17 (s, 6H), 1, 10 (s, 6H), 0, 38-0, 41 (d, 2H), 0, 17-0, 18 (d, 2H)	399, 2 (M+H) +
106		δ 12, 15 (s, 1H), 7, 31- (s, 4H), 3, 68-3, 71 (d, 2H), 2, 82-2, 87 (t, 2H), 1, 59 (s, 4H), 1, 23-1, 25 (m, 4H), 1, 23 (s, 6H), 1, 10 (s, 6H), 0, 85 (m, 1H), 0, 37-0, 40 (d, 2H), 0, 16-0, 17 (d, 2H)	413, 3 (M+H) +

107		δ 12,36 (s, 1H), 7,72-7,75 (d, 2H), 7,56-7,62 (d, 1H), 7,46-7,48 (d, 2H), 6,47-6,53 (d, 1H), 3,79-3,81 (d, 3H), 1,62 (s, 4H), 1,14-1,17 (m, 12H), 0,39-0,42 (d, 2H), 0,19-0,21 (d, 2H)	411,3 (M+H) +
108		δ 12,16 (s, 1H), 7,14-7,16 (d, 2H), 7,05-7,08 (d, 2H), 3,52-3,54 (d, 2H), 1,64-1,69 (m, 1H), 1,42 (s, 4H), 1,21-1,30 (m, 4H), 0,99 (s, 6H), 0,93 (s, 6H), 0,21-0,23 (d, 2H), -0,01-0,00 (d, 2H)	425,4 (M+H) +

Actividad Biológica

[000542] La capacidad de los compuestos de la invención para actuar como agonistas de RXR y de esta forma, regular el aumento de la expresión genética en un número de órganos tales como, hígado, músculos esqueléticos y tejido adiposo, fue analizado de la siguiente manera:

Datos de expresión genética en el hígado (células HepG2):

[000543] Las células HepG2 (Fuente ATCC-cat n°: HB-8065) fueron sembradas en medio MEM (6,9 mM de glucosa) conteniendo 10% de FBS (Suero de bovino fetal) y fueron cultivadas por 36 h.

Después de 36 h de cultivo, las células fueron tratadas con 1µM de agonistas de RXRa candidatos en medio MEM fresco (glucosa 6,9 mM y 10% FBS-Suero de bovino fetal). Después de 24 h de tratamiento, se desechó el supernadante y se agregó Tri-reagent (Sigma, St. Louis, MO, USA) a las células. Se extrajo RNA total de las células HepG2 usando el Tri-reagent (Sigma, St. Louis, MO, USA), seguido por extracción con cloroformo y precipitación con isopropil alcohol. Se sintetizó ADNc por medio de transcripción reversa (ABI, Foster City, CA, USA). El nivel de expresión genética fue medido con AcoX1, ApoA1, ApoC3, THRSP, Sult2A1, SREBP-1c, CYP3A4 usando secuencia cebadoras conocidas en el arte previo. El ADNc fue amplificado usando SYBR Green PCR Master Mix (Eurogenetic, Belgica).

Datos de expresión genética de músculo (células C2C12):

[000544] Células C2C12 (células de mioblastos - Fuente ATCC- cat n°: CRL-1772) fueron sembradas en medio DMEM (glucosa 25 mM) conteniendo 10% FBS y cultivada (día 0) después de 24 h dar un cambio de medio (día 1). Después del cambio de medio las células tratadas se cambiaron a medio de diferenciación (glucosa 25 mM y 2% FBS) (día 3 a día 7). Las células diferenciadas (Miofibras) fueron tratadas con 1µM de agonistas de RXRa candidatos. Después de 24 h de tratamiento, se desechó el supernadante y se agregó Tri-reactivo (Sigma, St. Louis, MO, USA) a las células. Se extrajo RNA total de las células C2C12 usando Tri-reagent (Sigma, St. Louis, MO, USA), seguido por extracción con cloroformo y precipitación con isopropil alcohol. Se sintetizó ADNc por medio de transcripción reversa (ABI, Foster

City, CA, USA). El nivel de expresión genética fue medido con CPT1, UCP3, ABCA1, SREBP-1c, PDK4 usando secuencias cebadoras conocidas en el arte previo. El ADNc fue amplificado usando SYBR Green PCR Master Mix (Eurogenetic, Belgica).

Datos de expresión genética de Adiposo (células 3T3 L1 cells):

[000545] Se sembraron células 3T3L1 (Pre-adipocitos, Fuente ATCC- cat n°: CL-173) en medio DMEM (glucosa 25 mM) conteniendo 10% BCS y se cultivaron (día 0), después de 24h se dio un cambio de medio (day 1). 48h después del cambio de medio, las células fueron tratadas con agonistas de RXRa junto con medio de diferenciación (glucosa 25mM, 10% FBS, IBMX 500µM, Dexametasona 1µM e Insulina 100 nM) (día 3 a día 5). Las células (adipocitos) fueron mantenidas en medio de mantención (glucosa 25 mM, 10% FBS, Insulina 100 nM) hasta la finalización. El supernadante fue desechado, se agregó Tri-reagent (Sigma, St. Louis, MO, USA) a las células. Se extrajo el RNA total de las células usando Tri-reagent (Sigma, St. Louis, MO, USA), seguido por extracción con cloroformo y precipitación con isopropil alcohol. Se sintetizo ADNc por medio de transcripción reversa (ABI, Foster City, CA, USA). El nivel de expresión genética fue medido con FABP4, SCD1, PCK1, UCP1, ABCA1, CPT1b, PPARg, SREBP-1c usando secuencias cebadoras conocidas en el arte previo. El ADNc fue amplificado usando SYBR Green PCR Master Mix (Eurogenetic, Belgica).

Actividad Biologica

Ensayo de transactivación para evaluar la actividad.

[000546] Se sembraron células HEK-293 (ATCC) un día antes de la transfección. Para evaluar EC50 de activación de las isoformas de RXR se co-transfectaron 2µg de vector de sobre-expresión de hRXR α, β, o γ (OriGENE, USA), 1µg de plasmido expresando luciferasa de luciérnaga bajo elemento RARE (RARE-Luc) y 25 ng de vector de luciferasa de renilla (QIAGEN, USA) usando reactivo de lipofectamina. 24 horas post transfección, las células fueron tratadas con concentraciones diferentes de agonistas RXR (100nM, 300 nM y 1 uM) por 24h seguido por la estimación de la acitivad de luciferasa usando el sistema de ensayo Dual Luciferase Reporter (Promega). La actividad de luciferasa fue normalizada a la de luciferasa de renilla. Las actividades de los compuestos RXR compuestos fueron expresadas respecto a LG268, un agonista de RXR conocido.

[000547] Los resultados son los siguientes:

Tabla 2. Actividad de compuestos analizados a una actividad a 1 µM

Compuesto	Actividad a 1 µM	Compuesto	Actividad a 1 µM	Compuesto	Actividad a 1 µM
1	*****	19	*****	36	*****
2	*****	20	*****	37	*****

3	*****	21	*****	38	***
4	****	22	*****	39	*****
5	**	23	***	40	****
6	***	24	***	41	*
7	*****	25	*	42	**
8	*****	26	*	43	*
9	***	27	*****	44	*
10	*****	28	*	45	*
11	****	29	*****	46	*
13	**	30	*****	47	*
14	****	31	**	48	*
15	**	32	*	49	*****
16	*	33	***	50	*
17	*****	34	**	75	*****
18	*****	35	***		

< 0,7	*
> 0,7 y < 0,8	**
> 0,8 y < 0,9	***

> 0,9 a < 1	****
> 1	*****

Tabla 3 Actividad de compuestos analizados a una actividad a 300nM

Compuesto	Actividad a 300nM	Compuesto	Actividad a 300nM	Compuesto	Actividad a 300nM
40	*****	68	*	92	*
46	**	69	*	93	*
51	*****	70	*****	94	**
52	*****	71	*	95	**
53	*****	72	*	96	**
54	***	73	**	97	**
55	***	79	*****	98	****
56	***	80	***	99	*****
57	*****	81	*****	100	*****
58	***	82	*****	101	***
59	**	83	*	102	*****
60	**	84	**	103	*****
61	****	85	**	104	*

62	*****	86	*****	105	*****
63	***	87	*****	106	*****
64	*****	88	**	107	*****
65	*****	89	**	108	*****
66	*****	90	**		
67	*	91	*****		

< 0,3	*
> 0,3 y < 0,4	**
> 0,4 y < 0,5	***
> 0,5 a < 0,6	****
> 0,6	*****

Datos In vitro para la Enfermedad de Alzheimer

[000548] Se realizaron varios ensayos in vitro en el compuesto 40 para estudiar el impacto sobre células N2A y Astroцитos. Se tomaron varias medidas para sustentas su uso en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. La enfermedad de Alzheimer (AD) es un trastorno crónico, progresivo y neurodegenerativo. Un amplio número de enfoques terapéuticos anti-amiloides y neuroprotectores están siendo investigados en base a la hipótesis de que la proteína amiloide beta (Aβ) juega

un rol pivotal en el inicio y progresión de la enfermedad y que las consecuencias secundarias incluyen la hiperfosforilación tau y formación de ovillos neurofibrilares, oxidación e inflamación contribuyen al proceso de la enfermedad. Las intervenciones en estos procesos con agentes que reducen la producción de amiloides, limitan la agregación o aumentan la remoción detendrán la cascada de eventos que comprenden la patogénesis de AD. Reducir la hiperfosforilación tau, limitar la oxidación y la excitotoxicidad, y controlar la inflamación pueden ser estrategias modificadores de la enfermedad beneficiosas.

[000549] Para estudiar el impacto del compuesto 40 sobre la enfermedad de Alzheimer, se trataron células neuronales de rata cultivadas (células N2A) con colesterol 320uM solo o con la molécula de prueba 24 h. El colesterol fue removido y el tratamiento fue continuado por 24 h. El contenido de colesterol en las células fue medido por medio de método bioquímicos, normalizado a proteínas totales. Para los estudios de expresión genética, las células fueron tratadas con colesterol 320uM solo o con la molécula de prueba por 48h. Se preparó RNA y posteriormente se convirtió en ADNc y se midió la expresión genética. Se observó que el compuesto 40 redujo la acumulación de colesterol (**Fig 1 A**), redujo el estrés oxidativo (niveles de ROS) (**Fig 1 B**), redujo la apoptosis (actividad de Caspasa) (**Fig 1 C**) y aumenta el eflujo de colesterol (expresión ABCA1 y ABCG1) (**Fig 1 D**). Estos eventos celulares llevan a la reducción de formación de placa y mejora en la salud de las células neuronales.

[000550] Adicionalmente, los astrocitos cultivados fueron tratados con forbol-12-miristato-13-acetato (PMA) y Lipopolisacáridos (LPS) solo o con la molécula de prueba por 48 h para medir los niveles de ROS. Para evaluar el efecto sobre los marcadores de inflamación, se trataron los astrocitos con PMA y la molécula de prueba por 48h. Los datos de los astrocitos revelaron el potencial del compuesto 40 para reducir tanto el estrés oxidativo (niveles de ROS) **(Fig 2 A)** como la inflamación (secreción y expresión de IL6, expresión de IL1b, COX2 y MCP1) **(Fig 2 B, C, D, E y F)**. Dado que el compuesto 40 tiene el potencial para reducir la inflamación, esperamos que tenga un impacto significativo en la remielinización de neuronas y de esta forma, puede ser posicionado para la esclerosis múltiple.

Impacto del Agonista RXR sobre la línea células de cáncer pancreático

[000551] El cáncer se caracteriza por un crecimiento celular descontrolado. Cualquier agente que pueda reducir el crecimiento celular tendrá potenciales terapéuticos elevados. Por lo tanto, se evaluó el impacto del agonista RXR compuesto 40 sobre el crecimiento de células MIA PaCa-2. Las células MIA PaCa-2 (ATCC) fueron sembradas en una placa de 6 pocillos (20.000 células por pocillo) en DMEM conteniendo glucosa 25mM, 10% FBS, suero de caballo al 2,5% en presencia o ausencia de concentraciones diferentes del compuesto 40 como se mencionó. Las células fueron cosechadas en el día 2, día 4 y día 6, y se midió el número de células. Las células MIA PaCa-2 crecieron con o sin concentraciones diferentes del compuesto 40 (0,0, 0,1, 0,3,

1,0, 3,0 y 10,0 uM) y se midió el crecimiento celular en diferentes puntos de tiempo (día 2, 4 y 6). Las células MIA PaCa-2 no tratadas mostraron una tasa exponencial de crecimiento que fue reducida por el tratamiento con el compuesto 40. Incluso compuesto 40 0,1 uM mostró una reducción significativa en el crecimiento celular que fue reducida adicionalmente al aumentar la concentración del compuesto 40 **(Fig. 3A)**.

[000552] El impacto del compuesto 40 sobre la proliferación celular fue evaluado adicionalmente por medio del ensayo de incorporación de BrdU. Las células MIA PaCa-2 crecieron por 4 días en presencia o ausencia del compuesto-40 (3 uM). Después del tratamiento con vehículo control o con compuesto-40 (3 uM), las células fueron expuestas a BrdU. La incorporación de BrdU fue medida usando un kit disponible comercialmente (Roche) según el protocolo del fabricante. La incorporación de BrdU fue reducida significativamente por el tratamiento con compuesto-40 indicando su potencial para reducir el crecimiento celular **(Fig. 3B)**. La sobre-expresión de RXRa también redujo la incorporación de BrdU sugiriendo un rol pivotal de la vía de RXR en la reducción del crecimiento de células cancerígenas. El tratamiento con compuesto-40 además redujo la incorporación de BrdU en la línea celular de células de cáncer pancreático MIA PaCa-2 sobre-expresando RXR. Por lo tanto, los datos indican que el compuesto-40 media la vía de señalización de RXR reduce el crecimiento celular en células de cáncer pancreático.

[000553] Para evaluar el impacto del compuesto 40 sobre el nivel de ROS, las células fueron expuestas a una sonda indicadora de ROS (DCFH-DA) por 1h. El aumento inducido de ROS en

fluorescencia DCF fue estimado a una excitación de 485 nm y emisión 528 nm. Los niveles de ROS fueron normalizados a los niveles de ADN celular que fueron medidos usando fluorescencia de bis-benzamida a una excitación de 360 nm y emisión de 460 nm. Los niveles de ROS son presentados como % del control. El tratamiento del compuesto 40 por 4 días resultó en un aumento significativo de los niveles de estrés en células MIA PaCa-2 como se midió por el aumento de los niveles de especies de oxígeno reactivo (ROS) (**Fig. 4A**). La sobre-expresión de RXRa aumentó adicionalmente los niveles de ROS. De esta forma, la vía de señalización de RXR mediada por el compuesto 40 aumenta los niveles de ROS en las células de cáncer pancreático.

[000554] Para evaluar si este aumento en el estrés resultó en apoptosis, se midió la actividad de caspasa-3 y muerte celular. La actividad de caspasa-3 fue medida usando su habilidad para romper su sustrato (Ac-DEVD-R110). La actividad aumentada de caspasa -3 llevaría a un aumento en la liberación de R110 fluorescente que fue medido a una excitación de 485 nm y emisión de 530 nm. La actividad de caspasa-3 (como nano-moles de R110 liberado) fue normalizado a las proteínas celulares totales. La actividad de caspasa-3, una medida de la etapa terminal de apoptosis, fue aumentada significativamente por el tratamiento con el compuesto 40 y fue además mejorada por la sobre-expresión de RXRa (**Fig. 4B**). Similarmente, la muerte celular aumentada, como se midió por el aumento en la fragmentación de ADN, también fue observada en la línea celular MIA PaCa-2 con el tratamiento con compuesto-40 y la sobre expresión de RXRa aumentó adicionalmente la muerte celular. La muerte celular fue medida

además con el aumento de los niveles de fragmentación de ADN según el protocolo del fabricante (Roche) y fue normalizado al ADN celular total. Los datos son representados como % del control. Sin embargo, la sobre-expresión de RXRa sola, sin el compuesto 40 no resultó en un aumento en la muerte celular (**Fig. 4C**).

[000555] Tomado en conjunto, estos datos indicaron que el compuesto 40 agonista de RXR aumenta la apoptosis en células de cáncer pancreático MIA PaCa-2.

Impacto del agonista de RXR sobre líneas celulares de cáncer de mama

[000556] El cultivo de línea celular de cáncer de mama MCF7 en presencia del compuesto 40 (3uM) resultó en crecimiento celular reducido (**Fig. 5A**). Este impacto del compuesto 40 se mantuvo a largo plazo como se reveló con los datos obtenidos por 15 pasajes. Adicionalmente, la incorporación de BrdU también fue significativamente reducida en células MCF7 tratadas con compuesto 40 (**Fig. 5B**). La reducción en la proliferación celular fue acompañado con un aumento significativo del estrés celular, medido por el aumento en los niveles de ROS (**Fig. 5C**). Finalmente, los niveles aumentados de apoptosis, medido por el aumento en la fragmentación de ADN, también aumentó en las células MCF7 al cultivarlas con el compuesto-40 (**Fig. 5D**). En conclusión, la información indica que el compuesto 40 tiene una potencia para reducir el crecimiento de células de cáncer de mama e inducir la apoptosis en ellas.

El impacto de los agonistas de RXR sobre líneas celulares de leucemia

[000557] La progresión de leucemia promielocítica puede ser detenida por su diferenciación. De esta forma, un agente que causa diferenciación puede ser de valor terapéutico. Para estimar la capacidad de diferenciación del compuesto-40, se usó la línea células de leucemia promielocítica HL-60 como un modelo in vitro de la enfermedad. Las células HL-60 fueron cultivadas por 72 h como control o bajo el tratamiento como se mencionó. Después de 72h de cultivo, las células fueron expuestas a solución de nitroazul de tetrazolio (NBT) conteniendo forbol miristato acetato (PMA) por 1h a 37°C. Las células diferenciadas tienen un potencial de explosión oxidativa aumentada que reduce NBT. Los niveles de NBT reducidos fueron medidos a una absorción de 540 nm. La diferenciación de células HL-60 fue aumentada significativamente por el tratamiento con compuesto-40 (**Fig. 6**). De forma similar, todos los ácidos transretinoicos (ATRA), un agente diferenciador conocido que se usa para el tratamiento, también induce la diferenciación en las células HL-60. De manera interesante, el tratamiento con compuesto-40 mostró un efecto aditivo con ATRA sobre la diferenciación. En conclusión, el compuesto-40 puede causar diferenciación en la línea celular leucemia promielocítica y tiene un efecto aditivo con ATRA.

Datos experimentales In vivo

I. Evaluación del efecto agonista RXT sobre ratas DIO

[000558] Ratas machos C57BL/6J de seis semanas fueron seleccionadas, aclimatadas por un periodo de 1 semana. Los animales fueron asignados a alimento (10% kcal de grasa) o una dieta alta en grasas (HFD) (D12492; 60% kcal de grasa), Research Diets, Inc., New Jersey, USA. Los animales fueron alojados en jaulas de polipropileno y mantenidos a $23 \pm 1^{\circ}\text{C}$ a una humedad de $60 \pm 10\%$ y ciclos de 12 horas de luz y oscuridad con libre acceso a agua y alimento (a discreción). Después de 11 semanas de la dieta de intervención, los animales alimentados con HFD fueron asignados a grupos de tratamiento específicos en base al peso corporal, AUC de glucosa durante OGTT, glucosa sanguínea en ayuno y alimentada y TG en ayuno. La rata control delgada ($n=10$) fue alimentada con dieta de alimento normal mientras que el grupo de tratamiento ($n=10$) y control HFD ($n=10$) fue alimentado con una dieta alta en grasas durante el periodo experimental. El grupo de tratamiento recibió el compuesto 40 a una dosis de 5-20 mg/kg de peso corporal, una vez al día, oralmente como una suspensión en MC 1% (metilcelulosa) como vehículo. A los animales de control delgados y HFD se les administró vehículo.

[000559] Se registró el peso corporal y consumo de alimento diario semanalmente. La sangre extraída de la vena de la cola fue sometida a estimación de la glucosa y TG usando cintas Coaguchek TG. Se realizó OGTT en ratas en ayuno por 6h con un reto de glucosa oral de 2 g/kg, después de 9 semanas de tratamiento. Se observó que compuesto 40 redujo

significativamente la hiperinsulinemia y mejora la disposición de la glucosa (**Fig 7**). También se observó que el compuesto 40 mejora HOMA-IR indicando una mejora en la sensibilidad a la insulina de todo el cuerpo (**Fig 8**).

[000560] Medición de termogénesis: se evaluaron las temperaturas corporales al fin del periodo de tratamiento usando una sonda rectal. Para los experimentos de exposición al frío, las ratas fueron alojadas individualmente y transferidas a un ambiente frío con una temperatura ambiental de 4°C. La temperatura fue medida cada 15 min por 75 min y luego llevadas a temperatura ambiente, luego la temperatura rectal fue medida por 20 min adicionales con intervalos de 10 min. Después de 10 semanas de tratamiento, se recolectó sangre, de sangrado retro-orbital, para las mediciones bioquímicas. Luego los animales fueron eutanizados y necropsiados, el hígado fue extirpado inmediatamente, pesado y tomado para estimar los triglicéridos hepáticos (TG). Se separaron y pesaron los diferentes depósitos adiposos. Fue observado que el compuesto 40 reduce significativamente la ganancia de peso corporal con una disminución en el peso de varios depósitos adiposos (**Fig 12**). Adicionalmente, también mejora la termogénesis sin temblor y los niveles de expresión de UCP1 en tejidos adiposos blancos inguinales indicando pardeamiento de WAT (**Fig 13**).

[000561] Los animales fueron sacrificados después de las medidas terminales de glicerol en ayuno, ácidos grasos libres, colesterol, y niveles de LDL. Se observó que el tratamiento con el compuesto 40 reduce significativamente los TG en ayuno sin aumentar la acumulación de grasa ectópica (**Fig 9**).

Adicionalmente, también se observó que el compuesto 40 reduce significativamente los niveles de colesterol administrados (**Fig 10**). También, una disminución significativa en los niveles de ácidos grasos libres y glicerol circulantes fueron observados después del tratamiento (**Fig 11**).

[000562] La prueba de resistencia al ejercicio o prueba de esfuerzo (TMT): El test de resistencia al ejercicio fue realizado en una caminadora a motor a una intensidad moderada de 5-20 cm/seg como máxima velocidad de carrera con una intensidad de choque de 0,2 mA y un grado de inclinación. Los animales fueron sometidos a TMT hasta el cansancio y se midieron distintas observaciones, tal como distancia recorrida (cm), tiempo usado en la zona de choque (seg), número de choques, tiempo total (min) para todas las ratas en los diferentes grupos.

Efecto sinérgico del compuesto 40 con el ejercicio en el perfil metabólico de ratas DIO

[000563] Se seleccionaron ratas C57BL/6J macho de seis semanas, aclimatadas por un periodo de 1 semana, los animales fueron asignadas al grupo de alimento (10% kcal de grasa) o dieta alta en grasa (HFD) (D12492; 60% kcal de grasa), Research Diets, Inc., New Jersey, USA. Después de 11 semanas de la intervención de dieta, los animales alimentados con HFD fueron asignados a grupos de tratamiento específicos en base al peso corporal, AUC de glucosa durante OGTT, glucosa sanguínea en ayuno y alimento y TG en ayuno. Las ratas control delgadas (n=10) fueron alimentadas con dieta de alimento normal mientras que el grupo de tratamiento (n=10) y control de HFD (n=10), con y sin

entrenamiento de ejercicio, con una dieta alta en grasa a través del periodo experimental. El grupo de tratamiento recibió el compuesto 40 con y sin entrenamiento de ejercicio, a una dosis de 10 mg/kg de peso corporal, una vez al día, por vía oral, como una suspensión en MC 1% (metilcelulosa) como vehículo. A los animales de control delgado y animales de control HFD se les administró el vehículo. El entrenamiento de ejercicio fue realizado en una caminadora a motor a una intensidad baja a moderada de 5-20 cm/seg como velocidad de carrera máxima con una intensidad de choque de 0,2 mA y un grado de inclinación. Los animales fueron adaptados a este procedimiento 5 días a la semana y se medirán diferentes observaciones como la distancia recorrida (cm), tiempo usado en la zona de choque (seg), número de choques, tiempo total (min) para todas las ratas en los diferentes grupos. Se registró el peso corporal semanalmente y el consumo de alimento diario. La sangre recolectada de la vena de la cola fue sometida a una estimación de glucosa y TG. Se realizó OGTT en ratas en ayuno por 6h con un reto de glucosa oral de 2 g/kg, después de 4 y 8 semanas de tratamiento. Luego los animales fueron eutanizados y necropsiados, el hígado fue extirpado inmediatamente, pesado y tomados para estimar los triglicéridos hepáticos (TG). Se separaron y pesaron diferentes depósitos adiposos.

[000564] En el tratamiento con el compuesto 40 se observó que éste mejora la resistencia muscular **(Fig 14)**. También, en el grupo de tratamiento se observó una mejora significativa en la glucosa en ayuno y los niveles de OGTT. **(Fig 29)**.

Adicionalmente, se observó una mejora en el peso corporal y los niveles de tg en ayuno (**Fig 30**) del grupo de tratamiento.

II. Evaluación del efecto agonista de RXR en ratas ob/ob

[000565] Las ratas delgadas y ob/ob macho fueron procuradas de Harlon laboratories, aclimatadas por una semana, fueron alimentadas con una dieta de laboratorio estándar. El control delgado y la rata ob/ob eran de 16 semanas al inicio del estudio y fueron randomizados a, ya sea grupos de tratamiento control o droga (compuesto 40, 3, 10 y 30 mg/kg, BID, por vía oral) por peso corporal, glucosa después de alimentados y AUC de glucosa durante la prueba de tolerancia de glucosa. El tratamiento continuó por 4 semanas. La glucosa después de alimentados y triglicéridos en ayuno (recorte de cola) fueron monitoreados semanalmente. Al final de la semana 4 del tratamiento, los animales fueron sacrificados antes de la medición terminal de glicerol en ayuno, ácidos grasos libres, colesterol, niveles de LDL. Se observó que los animales tratados con mostraron tanto un inicio temprano y control sostenido de hiperglicemia prandial (**Fig 15**). Adicionalmente, también se observó que el tratamiento con el compuesto 40 disminuyó significativamente el colesterol total representado principalmente por la disminución del LDL-c (**Fig 16**).

III. Evaluación del efecto del agonista RXR en ratas db/db

[000566] Las ratas delgadas y db/db machos fueron obtenidas de Jackson Laboratory, US laboratories, aclimatadas por una semana, fueron alimentadas con una dieta de laboratorio estándar.

Las ratas db/db y el control delgados tenían 8 semanas al inicio del estudio y fueron randomizadas ya sea a un grupo de tratamiento vehículo y droga (compuesto 40, 2,5, 5, 10 y 15 mg/kg, BID, por vía oral) por peso corporal, glucosa después de alimentados y AUC de glucosa durante una prueba de tolerancia a la glucosa. El tratamiento se continuó por 8 semanas. Se monitoreó el peso corporal, glucosa en ayuno y después de alimentados, y triglicéridos en ayuno (corte de cola) semanalmente. Al final de las 8 semanas de tratamiento, los niveles de glucosa, HbA1c e insulina fueron monitoreados a distintos intervalos de tiempo. Las muestras de sangre recolectadas con el método de corte de cola al que fueron sometidas al final de la semana 7 del periodo de tratamiento midieron los niveles de HbA1c con DCA vantage (SIEMENS).

[000567] Evaluación del perfil de glucosa de 24 h: se recolectaron muestras de sangre ya alimentados por medio del método de corte de cola y se midieron los niveles de glucosa a intervalos de tiempo de 2 h por hasta 8 h y luego seguido por intervalos de 4 h al final de la semana 7 de tratamiento.

[000568] Se observó que el tratamiento con el compuesto 40 redujo significativamente los niveles de glucosa post-prandial (**Fig 17**). El tratamiento también redujo significativamente la excursión de glucosa durante la fase prandial (**Fig 18**). También se observó que el tratamiento con el compuesto 40 resultó en una reducción pronunciada y dosis-dependiente en los niveles de HbA1c (**Fig 19**).

IV. Evaluación del efecto agonista RXR en ratas ZDF macho

[000569] Ratas ZDF macho de 5 semanas de Charles River y pareados por edad fueron alojados bajo una temperatura de $22 \pm 3^\circ\text{C}$, humedad relativa de 50-70%, ciclos de 12 horas de luz y 12 horas de oscuridad con tubos fluorescentes artificiales. Los animales fueron alojados en grupos de 3 en jaulas de polipropileno estándar con parrilla superior de acero inoxidable tendiendo instalaciones para el alimento granulado y agua para beber en botellla. Los animales fueron alimentados alimentados con dieta de alimento normal (Provomi), Bisleri, agua para beber mineral, disponible comercialmente fueron proporcionados a discreción. El control delgado y las ratas ZDF macho fueron randomizados ya sea a un grupo de tratamiento con vehículo o droga (compuesto 40, 10 mg/kg, BID, por vía oral) de acuerdo al peso corporal, glucosa después de alimentados y glucosa en ayuno. El tratamiento se continuó por 8 semanas. Se monitoreó el peso corporal, glucosa en ayuno y después del alimento, y triglicéridos en ayuna (corte de cola) semanalmente. Al final de la semana 8 de tratamiento, se monitoraron los niveles de glucosa, insulina y HbA1c a diferentes intervalos de tiempo. Las muestras de sangre recolectadas con el método de corte de cola midieron los niveles de HbA1c con DCA vantage (SIEMENS). Se observó que el tratamiento con el compuesto 40 aumentó significativamente la actividad de SDH indicando una mejora en la oxidación de glucosa en el músculo. Adicionalmente, el tratamiento mostró tanto un inicio temprano como un control sostenido de la hiperglicemia prandial y también mostró un control significativo de la glucosa en ayuno (**Fig 20**). Además, se observó que el tratamiento redujo

significativamente la hiperinsulinemia y mejoró la disposición **(Fig 21)**. El tratamiento también mostró una mejora muy significativa en los niveles de HbA1c **(Fig 22)**. En las mediciones de TG en ayuno durante el tratamiento y posteriormente, se observó que el compuesto 40 no causa hipertrigliceridemia. Además, redujo significativamente los niveles de TG en ayuno **(Fig 23)**. También, se observó que el compuesto 40 ayuda en la disminución de los niveles de CRP indicando un potencial beneficio cardiovascular **(Fig 24)**. Una mejora sustancial en la función cardíaca **(Fig 25)** y una mejora en los niveles de los biomarcadores de riesgo cardiovascular también fue observada **(Fig 26)**.

[000570] Medidas de la velocidad de conducción nerviosa: La velocidad de conducción nerviosa fue medida usando un estimulador electrónico conectado a AD Power Lab 8/30, AD instruments. Los animales fueron anestesiados brevemente y se conectaron tres electrodos diferentes (+ve, -ve y neutral) de Bio amp al animal. El electrodo +ve fue ubicado en el lado frontal del cuarto dedo de la pata trasera, el electrodo -ve fue ubicado justo sobre el electrodo +ve a una distancia de 10mm y el electrodo neutral fue ubicado sobre la región abdominal. Se proporcionó un voltaje a una tasa de 5mv con una amplitud de pulso de 0,001 seg en dos regiones diferentes a una distancia de 1 cm sobre el nervio ciático. La conducción nerviosa fue registrada usando el programa Lab chart en el panel de vista ampliada. Las latencia en dos diferentes puntos fueron medidas al ubicar el cursor del raton al inicio de los picos. La velocidad de conducción nerviosa fue medida usando las siguientes fórmulas

$NCV \text{ (m/s)} = \text{Latencia en el punto B (ms)} - \text{latencia en el punto A (ms)}$

Distancia entre A y B (mm).

Se observó una mejora significativa en el grupo de tratamiento **(Fig 27)**.

Medidas de los parámetros hemodinámicos al usar el sistema Millar MPVS:

[000571] Al termino del periodo de 22 semanas de tratamiento los animales fueron sometidos a mediciones hemodinámicas usando el sistema Millar MPVS, y los animales fueron brevemente anestesiados usando uretano y todos los procedimientos quirúrgicos fueron realizados sobre una placa térmica, se canularon tanto la vena yugular y arteria carótida en la cual la vena yugular fue usada para la calibración salina mientras que el catéter millar fue introducido en el ventrículo izquierdo a través de la arteria carótida, y fueron usados para registrar el circuito presión volumen. Se extrajo sangre con una punción del la vena de la cola al pinchar con la aguja en un tubo pre-llenado con EDTA, agitado y colocado en hielo inmediatamente, se centrifugó a 10000 rpm por 10 minutos usando una centrífuga fría. El plasma separado fue sometido a una estimación de ANP, BNP, O esteprotegerina usando un kit USCN y urea sérica y BUN usando un kit Robonik. Se observó una disminución sustancial en los niveles de BUN y creatinina sérica en los animales enfermos tratados con el compuesto 40 **(Fig 28)**.

V. Evaluación del efecto de Agonistas RXR sobre hipertrofia cardiaca inducida con isoprenalina en ratas

[000572] Ratas Wistar macho de catorce semanas de edad fueron alojadas bajo temperatura controlada a $22 \pm 3^{\circ}\text{C}$, humedad relativa 50 -70%, ciclo de 12 horas de luz y 12 horas de oscuridad con tubos fluorescentes artificiales. Los animales fueron aclimatados por siete días. En el día ocho los animales fueron randomizados en base a sus pesos corporales y distribuidos en grupos de nueve animales. Los diferentes grupos en los cuales los animales fueron distribuidos son G1: Vehículo control, G2: control Isoprenalina (5 mg/kg, s.c. dos veces a la semana) y G3: Isoprenalina (5 mg/kg, s.c. dos veces a la semana) + el compuesto 40 (10 mg/kg, p.o., q.d.). El tratamiento con el compuesto 40 (10 mpk) para el grupo G3 se empezó una semana antes de la administración de isoprenalina y los dos tratamientos se continuaron por once semanas. Los animales fueron monitoreados por el consumo de alimento diario y peso corporal semanalmente a través del estudio. Al fin del periodo del tratamiento (semana 11) cinco animales de cada grupo fueron sometidos a evaluación hemodinámica cardiovascular con catéter Millar usando una MPVS Ultra control interface de control Ultra MPVS de AD power lab, AD instruments. Los diferentes parámetros medidos fueron ritmo cardiaco, trabajo sistólico, volumen sistólico, gasto cardiaco, presión sistólica del ventrículo izquierdo, presión diastólica del ventrículo izquierdo, volumen diastólico del ventrículo izquierdo. Inmediatamente después de la estimación cardiaca terminal se recolectó sangre de todos los animales seguida por la recolección de los corazones. Todas las muestras de suero

separado fueron usadas para la estimación de varios marcadores cardíacos como ANP, BNP, CRP, LDH, CKN, CKMB y SGOT. Los corazones recolectados fueron examinados por cambios histopatológicos y estudios de expresión genética. Todos los resultados numéricos fueron expresados como promedio $\pm$ SEM, seguido por ANOVA de una vía seguido por la prueba de Dunnett usando el programa Graph pad prism. Una reducción sustancial en el peso absoluto cardíaco fue observada en el grupo de tratamiento (**Fig 31**). Una reducción significativa en el espesor de la muralla cardíaca y el septum fue observada, haciendo que el compuesto 40 sea una línea de tratamiento potencial de la hipertrofia ventricular y la falla cardíaca (**Fig 32**). El grupo de tratamiento mostró mejora significativa en el trabajo sistólico (SW) y volumen sistólico (SV) (**Fig 33**), mejora del gasto cardíaco, ritmo cardíaco y fracción de eyección (**Fig 34**), mejora en el llenado ventricular (**Fig 35**) y (**Fig 36**), mostrando de esta forma que el compuesto 40 puede jugar un rol significativo en la mejora de la función cardíaca.

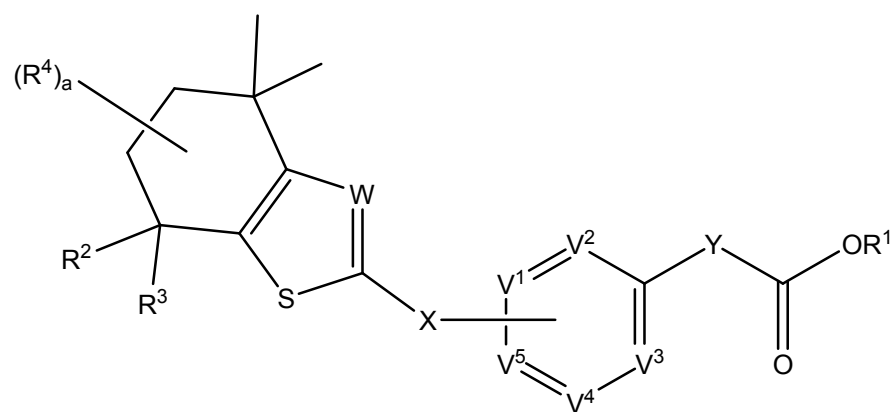
VI. Evaluación del efecto de agonistas RXR sobre la hiperlipidemia inducida por una dieta elevada en colesterol en Hámsteres

[000573] Hámster sirios machos de ocho a diez semanas fueron alojados en jaulas de polipropileno proporcionadas con cáscaras de arroz estériles como material de encamado. Se mantuvo a los animales a una temperatura de $22 \pm 3^{\circ}\text{C}$, humedad relativa de 50-70%, 15-18 cambios de ciclo de aire con ciclos de 12 horas de luz y oscuridad. Se le proporcionó alimento para

roedores a los animales (a discreción) proporcionado por harlan laboratories, los animales de control normal y los del grupo de tratamiento fueron alimentados con una dieta alta en colesterol, preparada localmente al mezclar 11,5% de aceite de coco, 11,5% aceite de maíz, 0,5% colesterol, y 0,25% deoxicolato en el alimento de dieta. Se proporcionó agua Bisleri (a discreción). Los animales fueron randomizados de acuerdo al peso corporal y divididos en grupos de control y tratamiento. El compuesto 40 fue administrado a una dosis de 10mg/kg de peso corporal, por un periodo de 8-12 semanas al grupo de tratamiento. El consumo de alimento diario, peso corporal semanal, colesterol total y niveles de triglicéridos fueron estimados. Los animales tratados mostraron una reducción significativa en el colesterol total, colesterol No-HDL y LDL-c **(Fig 37)**.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):



Fórmula (I)

donde:

R^1 es seleccionado del grupo consistente de H, alquilo- C_1-C_6 y un grupo protector ácido carboxílico;

R^2 y R^3 son independientemente seleccionados del grupo consistente de H y alquilo C_1-C_6 ;

cada R^4 es independientemente seleccionado del grupo consistente de H, halógeno, OH, NO_2 , CN, SH, NH_2 , CF_3 , OCF_3 , alquilo- C_1-C_{12} opcionalmente sustituido, haloalquilo- C_1-C_{12} opcionalmente sustituido, alquenilo- C_2-C_{12} opcionalmente sustituido, alquinilo C_2-C_{12} opcionalmente sustituido, heteroalquilo- C_2-C_{12} opcionalmente sustituido, cicloalquilo- C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, cicloalquenilo- C_3-C_{12} opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo- C_2-C_{12} opcionalmente sustituido, heterocicloalquenilo- C_2-C_{12} opcionalmente sustituido, arilo C_6-C_{18} opcionalmente sustituido, heteroarilo C_1-C_{18} opcionalmente sustituido, alquiloxi- C_1-C_{12} opcionalmente sustituido, alqueniloxi- C_2-C_{12}

opcionalmente sustituido, alquiniloxi-C₂-C₁₂ opcionalmente sustituido, heteroalquiloxi-C₂-C₁₀ opcionalmente sustituido, cicloalquiloxi-C₃-C₁₂ opcionalmente sustituido, cicloalqueniloxi-C₃-C₁₂ opcionalmente sustituido, heterocicloalquiloxi-C₂-C₁₂ opcionalmente sustituido, heterocicloalqueniloxi-C₂-C₁₂ opcionalmente sustituido, ariloxi C₆-C₁₈ opcionalmente sustituido, heteroariloxi C₁-C₁₈ opcionalmente sustituido, alquilamino-C₁-C₁₂ opcionalmente sustituido, SR⁵, SO₃H, SO₂NR⁵R⁵, SO₂R⁵, SONR⁵R⁵, SOR⁵, COR⁵, COOH, COOR⁵, CONR⁵R⁵, NR⁵COR⁵, NR⁵COOR⁵, NR⁵SO₂R⁵, NR⁵CONR⁵R⁵, NR⁵R⁵, y acilo, o dos R⁴ en el mismo átomo de carbono cuando se toman en conjunto forman un sustituyente =O o un grupo de fórmula =NOH, o dos R⁴ en átomos de carbono adyacentes cuando se toman en conjunto forman un doble enlace;

donde cada R⁵ es independientemente seleccionado del grupo consistente de H, alquilo-C₁-C₁₂ opcionalmente sustituido, heteroalquilo-C₂-C₁₀ opcionalmente sustituido, haloalquilo-C₁-C₁₂ opcionalmente sustituido, cicloalquilo-C₃-C₁₂ opcionalmente sustituido, arilo C₆-C₁₈ opcionalmente sustituido, y heteroarilo C₁-C₁₈ opcionalmente sustituido;

a es un entero seleccionado del grupo consistente de 0, 1, 2, 3, y 4;

donde X es seleccionado del grupo consistente de un enlace, -O-, -S-, -NR¹⁰-, NR¹⁰C(=O)-, -C(=R¹¹)- y -(CR¹²R¹³)_b-;

donde R¹⁰ es seleccionado del grupo consistente de H, alquilo-C₁-C₁₂ opcionalmente sustituido, alqueno-C₂-C₁₂ opcionalmente sustituido, alquino-C₂-C₁₂ opcionalmente sustituido, haloalquilo-C₁-C₁₂ opcionalmente sustituido,

heteroalquilo-C₂-C₁₂ opcionalmente sustituido, cicloalquilo-C₃-C₁₂ opcionalmente sustituido, cicloalqueno-C₃-C₁₂ opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo-C₂-C₁₂ opcionalmente sustituido, heterocicloalqueno-C₂-C₁₂ opcionalmente sustituido, arilo C₆-C₁₈ opcionalmente sustituido, heteroarilo C₁-C₁₈ opcionalmente sustituido, cicloalquil-C₃-C₁₂-alquilo-C₁-C₁₂ opcionalmente sustituido, heterocicloalquil-C₂-C₁₂-alquilo-C₁-C₁₂ opcionalmente sustituido, aril-C₆-C₁₈-alquilo-C₁-C₁₂ opcionalmente sustituido, heteroaril-C₁-C₁₈-alquilo-C₁-C₁₂ opcionalmente sustituido, SO₃H, SO₂NR⁵R⁵, SO₂R⁵, SONR⁵R⁵, SOR⁵, COR⁵, COOH, COOR⁵, CONR⁵R⁵ y acilo;

donde R¹¹ es seleccionado del grupo consistente de O, NR¹⁴, NOR¹⁴ y CR¹⁴R¹⁵, donde cada R¹⁴ y R¹⁵ es independientemente seleccionado del grupo consistente de H, alquilo-C₁-C₁₂ opcionalmente sustituido;

cada R¹² y R¹³ es independientemente seleccionado del grupo consistente de H, alquilo C₁-C₁₂ opcionalmente sustituido, alqueno C₂-C₁₂ opcionalmente sustituido, alquino C₂-C₁₂ opcionalmente sustituido, haloalquilo C₁-C₁₂ opcionalmente sustituido, heteroalquilo C₂-C₁₂ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃-C₁₂ opcionalmente sustituido, cicloalqueno C₃-C₁₂ opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo C₂-C₁₂ opcionalmente sustituido, heterocicloalqueno C₂-C₁₂ opcionalmente sustituido, arilo C₆-C₁₈ opcionalmente sustituido, heteroarilo C₁-C₁₈ opcionalmente sustituido, cicloalquil-C₃-C₁₂-alquilo-C₁-C₁₂ opcionalmente sustituido, heterocicloalquil-C₂-C₁₂-alquilo-C₁-C₁₂ opcionalmente

sustituido, aril-C₆-C₁₈-alquilo C₁-C₁₂ opcionalmente
 sustituido, heteroaril-C₁-C₁₈-alquilo-C₁-C₁₂ opcionalmente
 sustituido, y acilo, o R¹² y R¹³ en el mismo átomo de carbono
 cuando se toman en conjunto forman un residuo cíclico,
 b es un entero seleccionado del grupo consistente de 0, 1,
 2, 3 y 4;
 V², V³ y V⁴ son cada uno independientemente seleccionados del
 grupo consistente de N y CR⁶;
 cada R⁶ es independientemente seleccionado del grupo
 consistente de H, halógeno, OH, NO₂, CN, SH, NH₂, CF₃, OCF₃,
 alquilo C₁-C₁₂ opcionalmente sustituido, haloalquilo C₁-C₁₂
 opcionalmente sustituido, alqueno C₂-C₁₂ opcionalmente
 sustituido, alquino C₂-C₁₂ opcionalmente sustituido,
 heteroalquilo C₂-C₁₂ opcionalmente sustituido, cicloalquilo
 C₃-C₁₂ opcionalmente sustituido, cicloalqueno C₃-C₁₂
 opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo C₂-C₁₂
 opcionalmente sustituido, heterocicloalqueno C₂-C₁₂
 opcionalmente sustituido, arilo C₆-C₁₈ opcionalmente
 sustituido, heteroarilo C₁-C₁₈ opcionalmente sustituido,
 alquiloxi C₁-C₁₂ opcionalmente sustituido, alquenoxi C₂-C₁₂
 opcionalmente sustituido, alquinoxi C₂-C₁₂ opcionalmente
 sustituido, heteroalquiloxi C₂-C₁₀ opcionalmente sustituido,
 cicloalquiloxi C₃-C₁₂ opcionalmente sustituido,
 cicloalquenoxi C₃-C₁₂ opcionalmente sustituido,
 heterocicloalquiloxi C₂-C₁₂ opcionalmente sustituido,
 heterocicloalquenoxi C₂-C₁₂ opcionalmente sustituido,
 ariloxi C₆-C₁₈ opcionalmente sustituido, heteroariloxi C₁-C₁₈
 opcionalmente sustituido, alquilamino C₁-C₁₂ opcionalmente

sustituido, SR^5 , SO_3H , $SO_2NR^5R^5$, SO_2R^5 , $SONR^5R^5$, SOR^5 , COR^5 , $COOH$, $COOR^5$, $CONR^5R^5$, NR^5COR^5 , NR^5COOR^5 , $NR^5SO_2R^5$, $NR^5CONR^5R^5$, NR^5R^5 , y acilo;

V^1 y V^5 son seleccionados del grupo consistente de N, CR^7 y CR^8 de modo que uno de V^1 y V^5 sea CR^8 y el otro sea N o CR^7 ;

R^7 es independientemente seleccionado del grupo consistente de H, halógeno, OH, NO_2 , CN, SH, NH_2 , CF_3 , OCF_3 , alquilo C_1 - C_{12} opcionalmente sustituido, haloalquilo C_1 - C_{12} opcionalmente sustituido, alquenilo C_2 - C_{12} opcionalmente sustituido, alquinilo C_2 - C_{12} opcionalmente sustituido, heteroalquilo C_2 - C_{12} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_3 - C_{12} opcionalmente sustituido, cicloalquenilo C_3 - C_{12} opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo C_2 - C_{12} opcionalmente sustituido, heterocicloalquenilo C_2 - C_{12} opcionalmente sustituido, arilo C_6 - C_{18} opcionalmente sustituido, heteroarilo C_1 - C_{18} opcionalmente sustituido, alquiloxi C_1 - C_{12} opcionalmente sustituido, alqueniloxi C_2 - C_{12} opcionalmente sustituido, alquiniloxi C_2 - C_{12} opcionalmente sustituido, heteroalquiloxi C_2 - C_{10} opcionalmente sustituido, cicloalquiloxi C_3 - C_{12} opcionalmente sustituido, cicloalqueniloxi C_3 - C_{12} opcionalmente sustituido, heterocicloalquiloxi C_2 - C_{12} opcionalmente sustituido, heterocicloalqueniloxi C_2 - C_{12} opcionalmente sustituido, ariloxi C_6 - C_{18} opcionalmente sustituido, heteroariloxi C_1 - C_{18} opcionalmente sustituido, alquilamino C_1 - C_{12} opcionalmente sustituido, SR^5 , SO_3H , $SO_2NR^5R^5$, SO_2R^5 , $SONR^5R^5$, SOR^5 , COR^5 , $COOH$, $COOR^5$, $CONR^5R^5$, NR^5COR^5 , NR^5COOR^5 , $NR^5SO_2R^5$, $NR^5CONR^5R^5$, NR^5R^5 , y acilo, o R^7 cuando se toma en conjunto con el átomo

de carbono al cual está unido forma un residuo cíclico con un sustituyente en X;

R⁸ es un enlace a X,

Y es un enlace;

W es seleccionado del grupo consistente de N y CR⁹;

R⁹ es seleccionado de H y alquilo C₁-C₆;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Un compuesto de acuerdo a la reivindicación 1 donde R¹ es H.

3. Un compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2 donde a es 0.

4. Un compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 donde R² y R³ son alquilo C₁-C₆.

5. Un compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 donde R² y R³ son metilo.

6. Un compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 donde W es N.

7. Un compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 donde W es CR⁹.

8. Un compuesto de acuerdo a la reivindicación 7 donde R⁹ es metilo.

9. Un compuesto de acuerdo a la reivindicación 1 donde X es $-\text{NR}^{10}-$

10. Un compuesto de acuerdo a la reivindicación 9 donde R^{10} es seleccionado del grupo consistente de H, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{12}$, y cicloalquil- $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ -alquilo- $\text{C}_1\text{-C}_{12}$.

11. Un compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 donde V^2 es CR^6 .

12. Un compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 donde V^3 es CR^6 .

13. Un compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 donde V^5 es CR^8

14. Un compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 donde V^4 es CR^6 .

15. Un compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 donde V^4 es N.

16. Un compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 donde V^1 es CR^6 .

17. Un compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 donde V^1 es N.

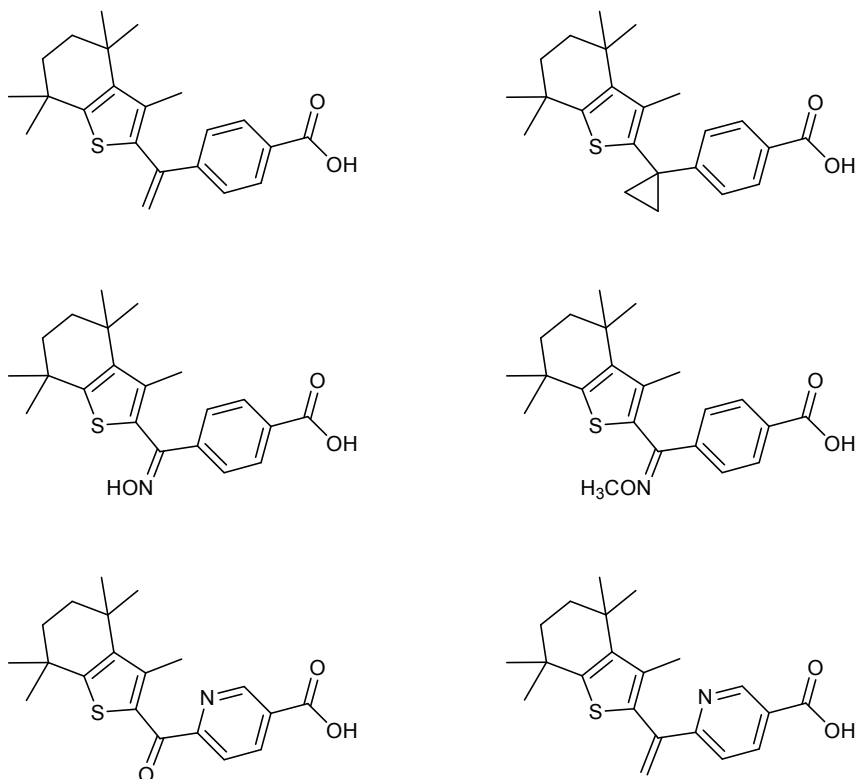
18. Un compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones precedentes donde cada R^6 es independientemente seleccionado del

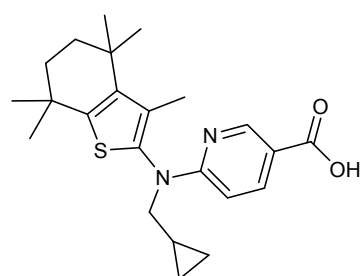
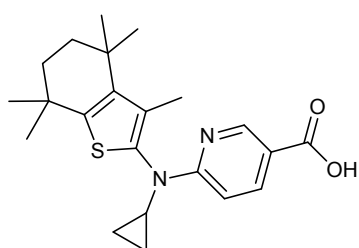
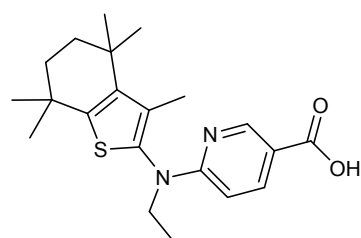
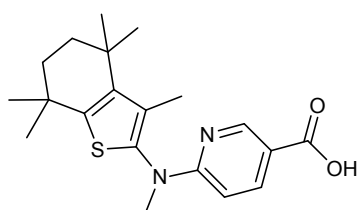
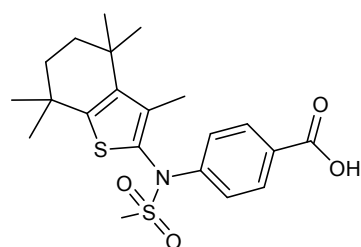
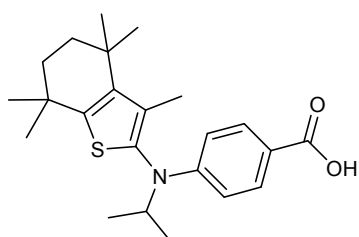
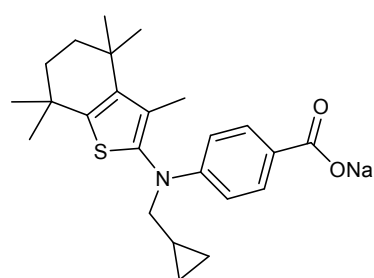
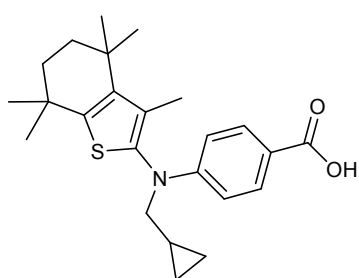
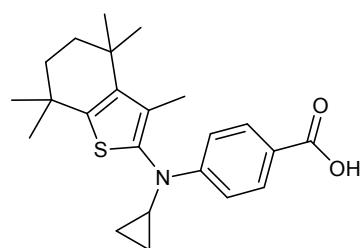
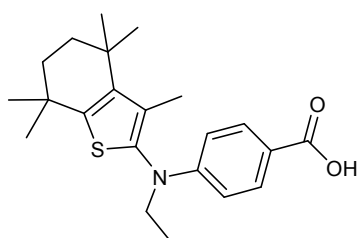
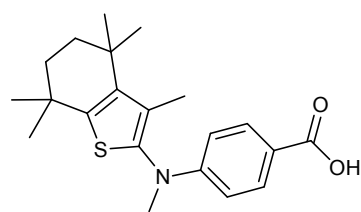
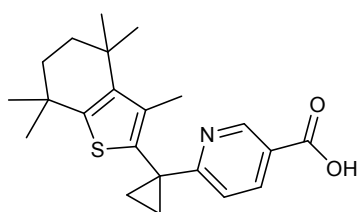
grupo consistente de H, halógeno, OH, NO₂, CN, SH, NH₂, CF₃, OCF₃, alquilo C₁-C₁₂ y alquiloxi C₁-C₁₂.

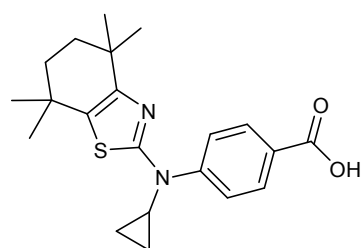
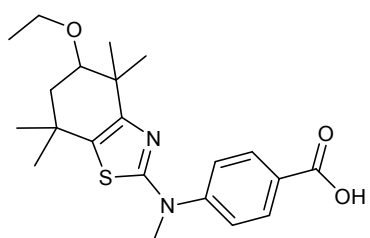
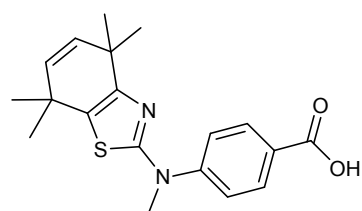
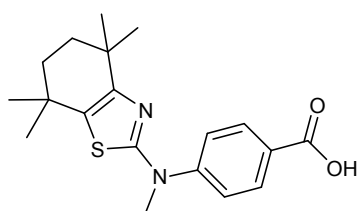
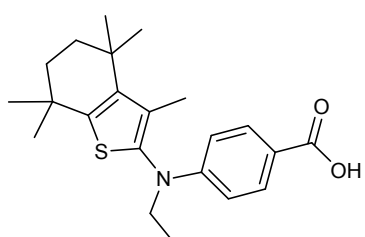
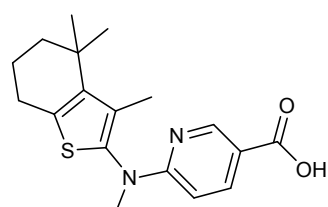
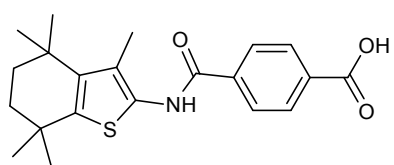
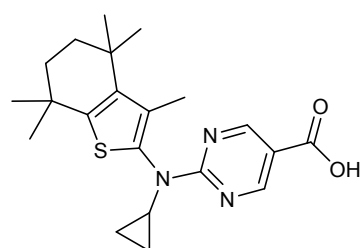
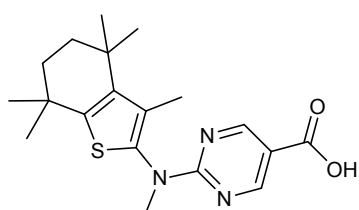
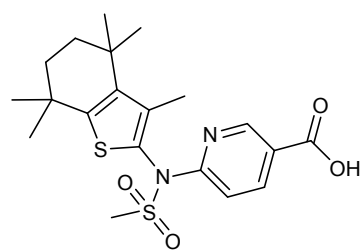
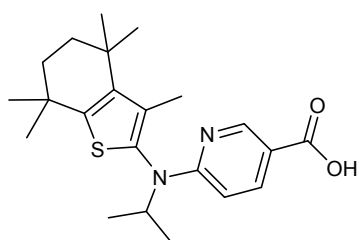
19. Un compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones precedentes donde cada R⁶ es independientemente seleccionado del grupo consistente de H, CH₃, CH₂CH₃, CH₂CH₂CH₃, CH(CH₃)₂, (CH₂)₃CH₃, Cl, Br, F, I, OH, NO₂, NH₂, CN, OCH₃, OCH₂CH₂CH₃, CF₃, y OCF₃.

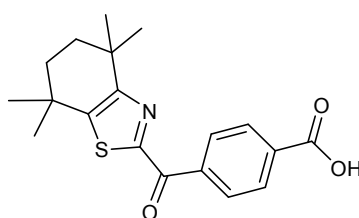
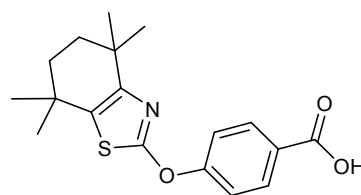
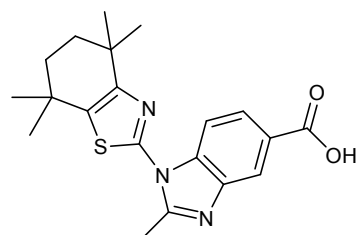
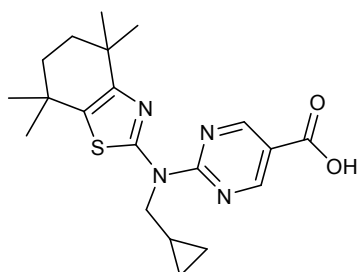
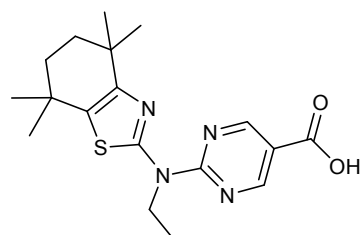
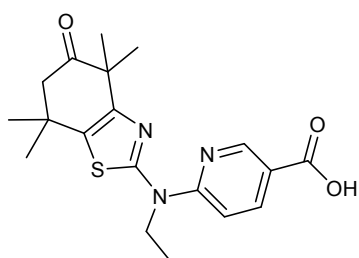
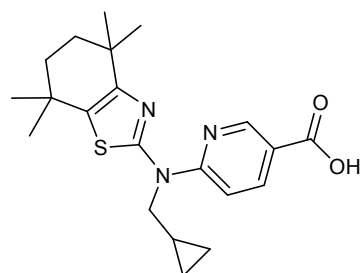
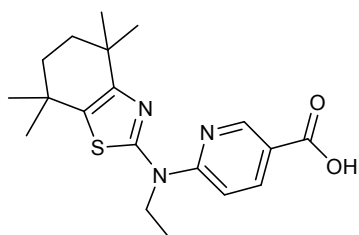
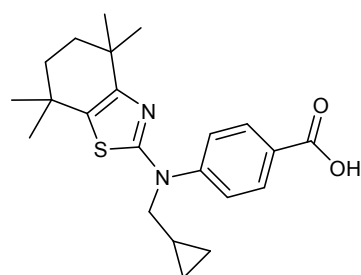
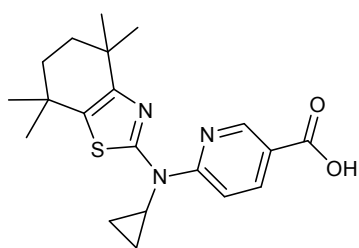
20. Un compuesto de acuerdo a la reivindicación 1 donde cada sustituyente opcional es independientemente seleccionado del grupo consistente de H, CH₃, CH₂CH₃, CH₂CH₂CH₃, CH(CH₃)₂, (CH₂)₃CH₃, Cl, Br, F, I, OH, NO₂, NH₂, CN, OCH₃, OCH₂CH₂CH₃, CF₃, y OCF₃.

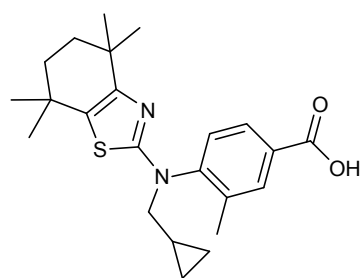
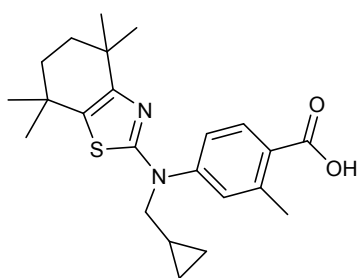
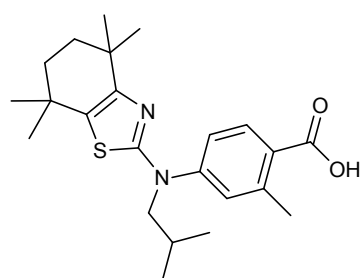
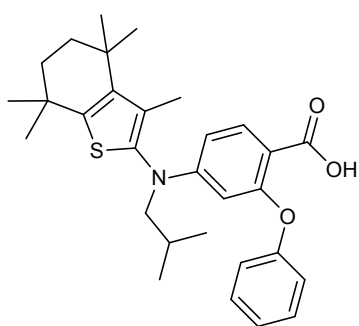
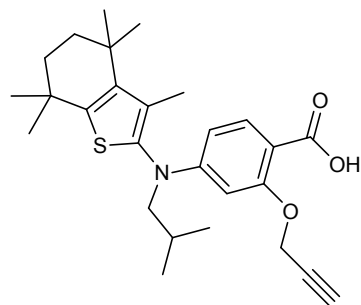
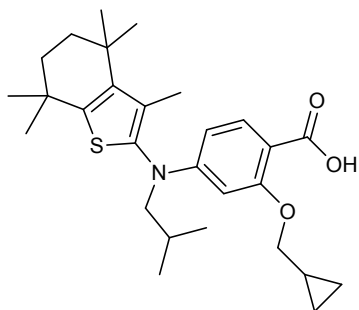
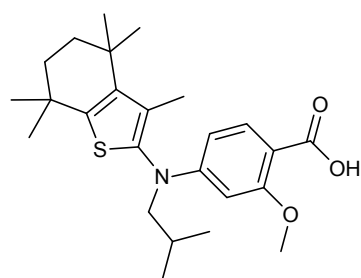
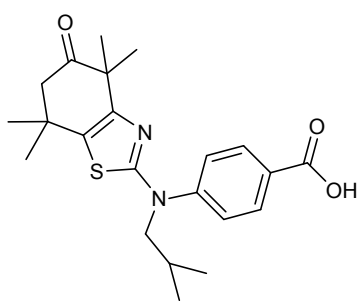
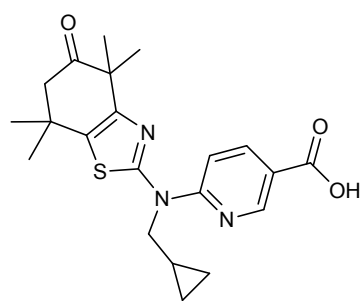
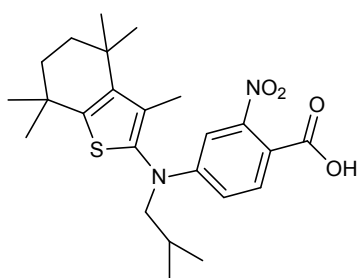
21. Un compuesto de acuerdo a la reivindicación 1 seleccionado del grupo consistente de

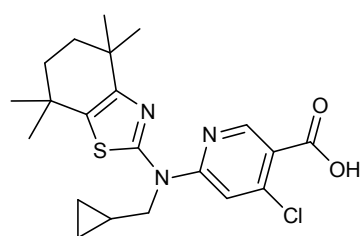
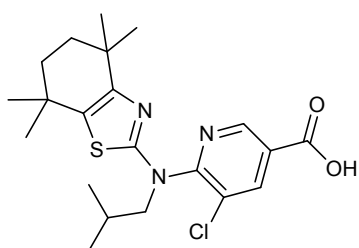
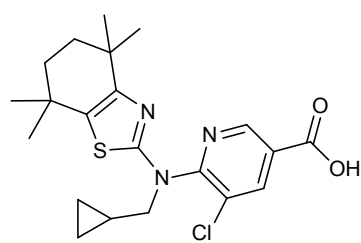
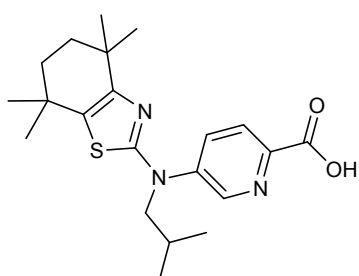
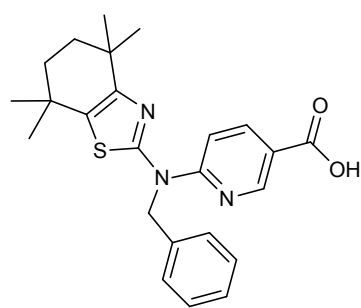
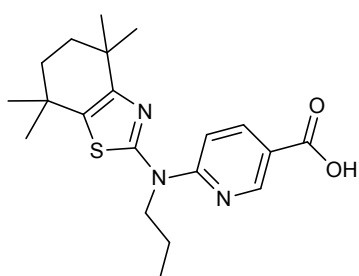
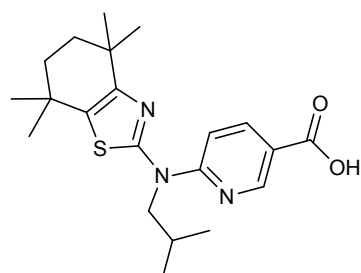
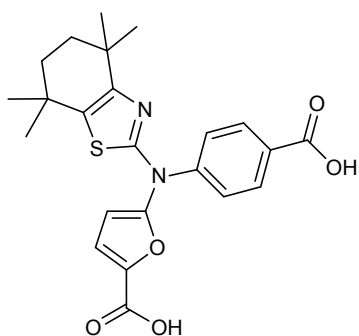
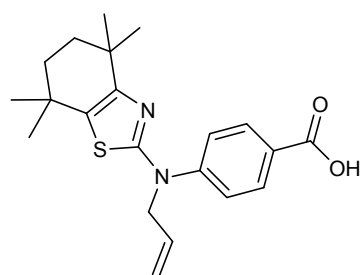
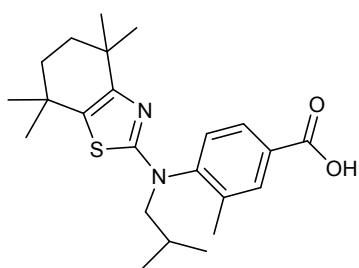


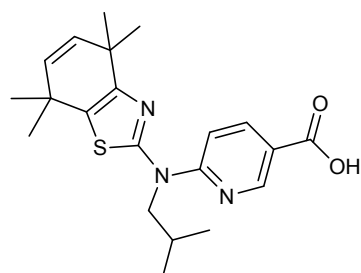
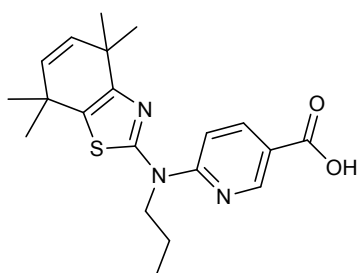
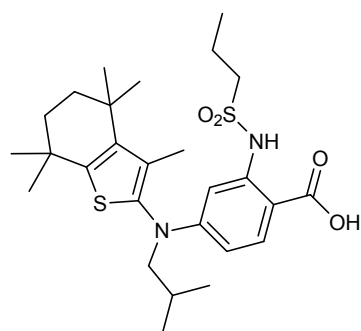
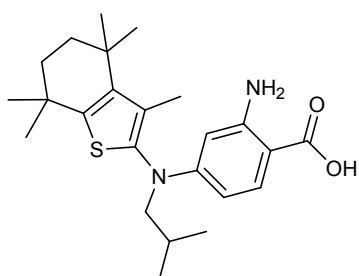
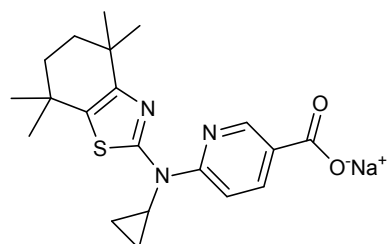
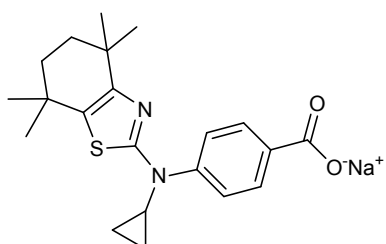
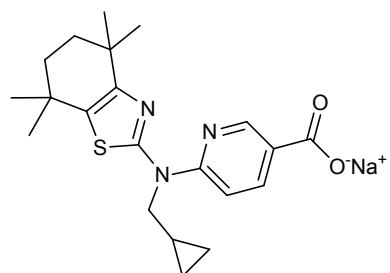
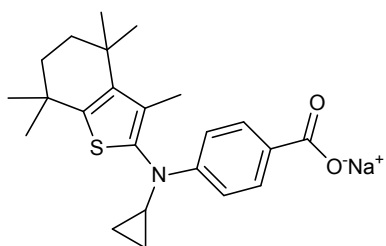
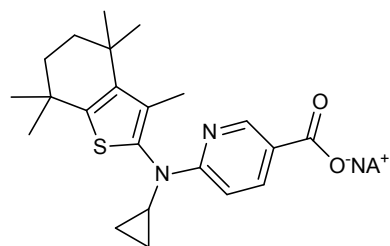
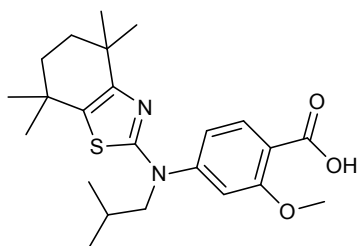
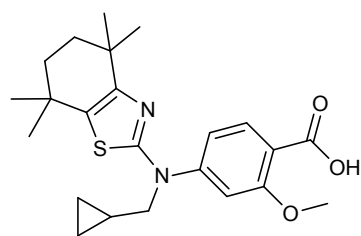
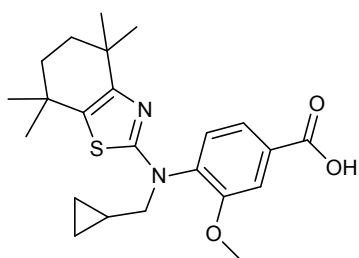


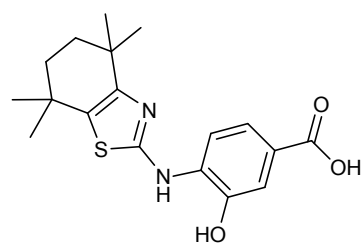
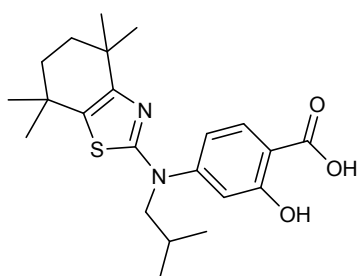
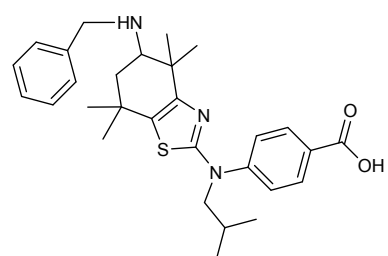
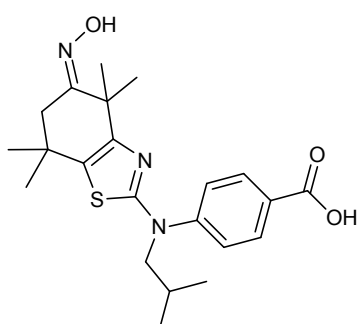
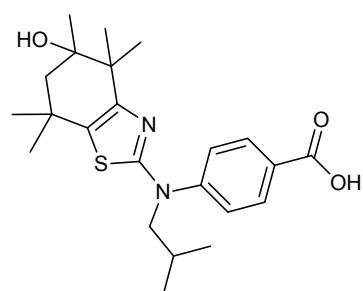
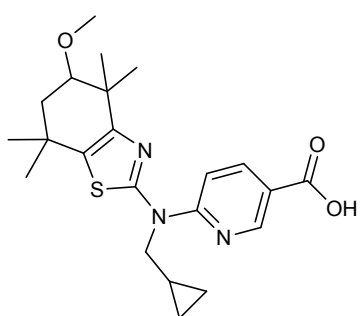
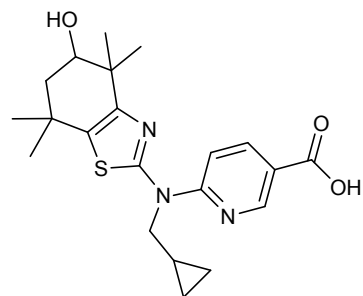
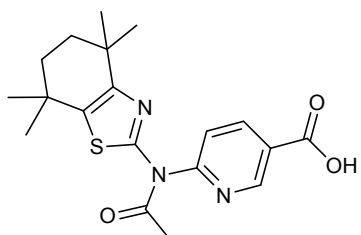
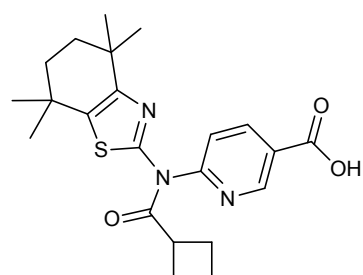
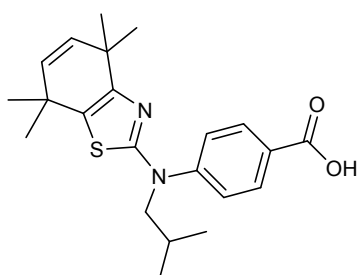


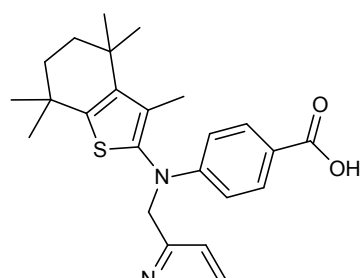
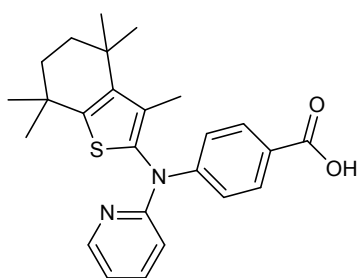
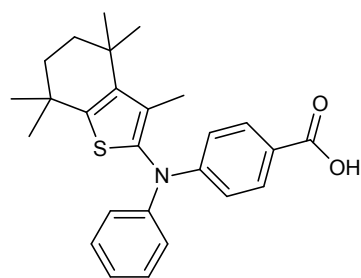
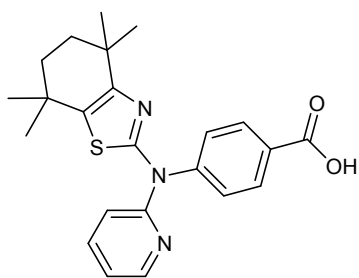
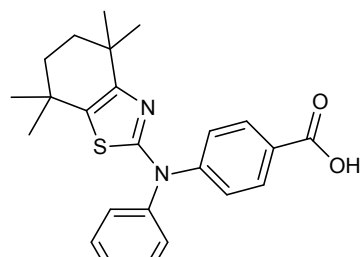
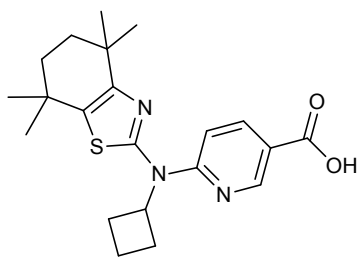
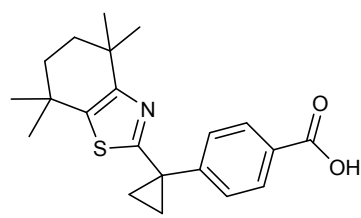
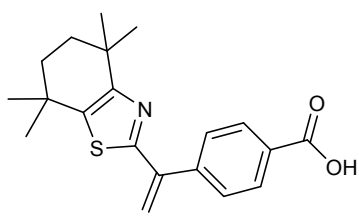
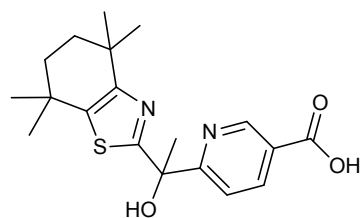
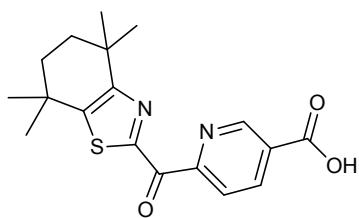
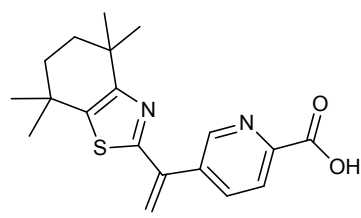
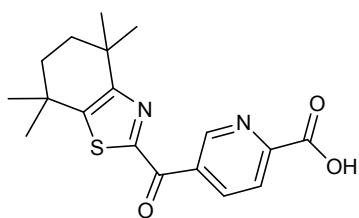












o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

22. Una composición farmacéutica incluyendo un compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21 y un diluyente, excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

23. Un método de prevención o tratamiento de una condición en un mamífero, el método comprendiendo administrar una cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21.

24. Un método de acuerdo a la reivindicación 23 donde la condición puede ser prevenida o tratada por medio de la activación de RXR

25. Un método de acuerdo a la reivindicación 23 donde la condición es seleccionada del grupo consistente de cánceres tales como enfermedades hiperproliferativas premalignas y malignas tal como cáncer de mama, páncreas, piel, próstata, cérvix, útero, colon, vejiga, esófago, estómago, pulmón, laringe, hígado, cavidad oral, páncreas, sangre y sistema linfático, metaplasias, displasias, neoplasias, leucoplasias y papilomas de las membranas mucosas y en el tratamiento de Sarcoma de Kaposi, Linfoma de células T cutáneo, leucemia promielocítica, Cáncer de pulmón de células no pequeñas, Cáncer renal (Cáncer de células renales avanzado), cáncer gastrointestinal, mesotelioma, metaplasia bronquial; trastornos de la piel tales como Dermatitis (Eczema de la mano crónico severo en adultos), Psoriasis (Psoriasis de placa severa), Alopecia (Pérdida del cabello), queratosis actínica, queratosis arsénica, acné inflamatorio y no inflamatorio, psoriasis, ictiosis y otras queratinizaciones y trastornos

hiperproliferativos de la piel, eczema, dermatitis atópica, Enfermedad de Darrier, liquen plano, prevención y reversión del daño por glucocorticoides (atrofia esteroideal), como un antimicrobiano tópico, como agentes de pigmentación de la piel y para tratar y revertir los efectos de la edad y foto daño a la piel; Enfermedades metabólicas tales como diabetes, Diabetes tipo II, Obesidad, hiperglicemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia; hiperinsulinemia, enfermedades cardiovasculares incluyendo enfermedades asociadas con metabolismo lipídico tales como dislipidemias, lipodistrofia, prevención de restenosis y como un agente para aumentar el nivel de activador de plasminógeno tisular circulante (TPA), NASH, Esteatosis, Esteatohepatitis, Cirrosis; enfermedades hepáticas, enfermedades renales incluyendo enfermedad renal crónica, Fibrosis incluyendo fibrosis pulmonar, fibrosis renal y fibrosis hepática, Trastornos oftálmicos tales como vitreoretinopatía proliferativa (PVR), desprendimiento de retina, ojos secos y otras corneopatías; enfermedades autoinmune y enfermedades inflamatorias, inflamación, estrés oxidativo, fibrosis pulmonar, ileítis, colitis y Enfermedad de Krohn; enfermedades neurodegenerativas tal como enfermedad de Alzheimer, Enfermedad de Parkinson y Esclerosis lateral amiotrófica (ALS), Esclerosis múltiple, función de la pituitaria inadecuada, incluyendo producción insuficiente de la hormona del crecimiento, modulación de apoptosis, incluyendo tanto la inducción de apoptosis e inhibición de apoptosis activada por células T, restauración del crecimiento del pelo, restauración de la función cardíaca, restauración de la función muscular y Esclerosis múltiple.

26. Un método de acuerdo a la reivindicación 25 donde la condición es diabetes.

27. Un método de acuerdo a la reivindicación 25 donde la condición es diabetes tipo II.

28. Un método de acuerdo a la reivindicación 25 donde la condición es cáncer.

29. El método de acuerdo a la reivindicación 25, donde la condición es una enfermedad hepática.

30. Un método de acuerdo a la reivindicación 29 donde la condición es esteatohepatitis no alcohólica (NASH).

31. Un método de acuerdo a la reivindicación 25 donde la condición es obesidad.

32. Un método de acuerdo a la reivindicación 25 donde la condición es enfermedad cardiovascular.

33. Un método para aumentar la resistencia muscular en un mamífero, el método comprendiendo administrar una cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21.

34. Un método para mejorar la función cardíaca en un mamífero, el método comprendiendo administrar una cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21.

35. Un método para alcanzar un efecto mimético al ejercicio en un mamífero, el método comprendiendo administrar una cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21.

36. Uso de un compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21 en la preparación de un medicamento.

37. Un uso de acuerdo a la reivindicación 36 donde el medicamento es para el tratamiento de una condición que puede ser prevenida o tratada por medio de la activación de RXR.

38. Un uso de acuerdo a la reivindicación 36 donde la condición es seleccionada del grupo consistente de cánceres tales como enfermedades hiperproliferativas premalignas y malignas tales como cáncer de mama, páncreas, piel, próstata, cérvix, útero, colon, vejiga, esófago, estómago, pulmón, laringe, hígado, cavidad oral, páncreas, sangre y sistema linfático, metaplasias, displasias, neoplasias, leucoplasias y papilomas de las membranas mucosas y en el tratamiento del Sarcoma de Kaposi, Linfoma de células T cutáneo, leucemia promielocítica, Cáncer de pulmón de células no pequeñas, Cáncer renal (Cáncer de células renales avanzado), Cáncer Gastrointestinal, Mesotelioma, Metaplasia bronquial; Trastornos de la piel tal como Dermatitis (Eczema de la mano crónico severo en adultos), Psoriasis (Psoriasis de placa severa), Alopecia (Pérdida del cabello), queratosis actínica, queratosis arsénica, acné inflamatorio y no inflamatorio, psoriasis, ictiosis y otras queratinizaciones y trastornos hiperproliferativos de la piel, eczema, dermatitis atópica,

Enfermedad de Darrier, liquen plano, prevención y reversión del daño por glucocorticoides (atrofia esteroideal), como un antimicrobiano tópico, como agentes de pigmentación de la piel y para tratar y revertir los efectos de la edad y foto daño a la piel; enfermedades metabólicas tales como diabetes, Diabetes tipo II, obesidad, hiperglicemia, Hipercolesterolemia, hipertrigliciridemia; hiperinsulinemia, Enfermedades cardiovasculares incluyendo enfermedades asociadas con el metabolismo lipídico tales como dislipidemias, lipodistrofia, prevención de restenosis y como un agente para aumentar el nivel de activador de plasminógeno tisular circulante (TPA), NASH, esteatosis, esteatohepatitis, cirrosis; enfermedades hepáticas, enfermedades renales incluyendo enfermedad renal crónica, fibrosis incluyendo fibrosis pulmonar, fibrosis renal y fibrosis hepática, trastornos oftálmicos tales como vitreoretinopatía proliferativa (PVR), desprendimiento de retina, ojos secos y otras corneopatías; enfermedades autoinmunes y enfermedades inflamatorias, inflamación, estrés oxidativo, fibrosis pulmonar, ileítis, colitis y enfermedad de Krohn; enfermedades neurodegenerativas tales como enfermedad de Alzheimer, Enfermedad de Parkinson y Esclerosis lateral amiotrófica (ALS), Esclerosis múltiple, función de la pituitaria inadecuada, incluyendo producción insuficiente de la hormona del crecimiento, modulación de apoptosis, incluyendo tanto la inducción de apoptosis como la inhibición de apoptosis activada por células T, restauración del crecimiento del pelo, restauración de la función cardíaca, restauración de la función muscular y Esclerosis múltiple.

39. Un uso de acuerdo a la reivindicación 38 donde la condición es diabetes.

40. Un uso de acuerdo a la reivindicación 39 donde la condición es diabetes tipo II.

41. Un uso de acuerdo a la reivindicación 38 donde la condición es cáncer.

42. Un uso de acuerdo a la reivindicación 38, donde la condición es una enfermedad del hígado.

43. Un uso de acuerdo a la reivindicación 42 donde la condición es esteatohepatitis no alcohólica (NASH).

44. Un uso de acuerdo a la reivindicación 38 donde la condición es obesidad.

45. Un uso de acuerdo a la reivindicación 38 donde la condición es enfermedad cardiovascular.

46. Uso de un compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21 en la preparación de un medicamento para aumentar la resistencia muscular en un mamífero.

47. Uso de un compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21 en la preparación de un medicamento para mejorar la función cardíaca en un mamífero.

48. Uso de un compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21 en la preparación de un medicamento para alcanzar un efecto mimético al ejercicio en un mamífero.

49. Un compuesto de acuerdo a la reivindicación 1 sustancialmente como se describió con respecto a cualquiera de los ejemplos.

RESUMEN

La presente invención se relaciona con ciertos compuestos bicíclicos sustituidos que son agonistas de RXR y que son, por lo tanto, útiles en el tratamiento de ciertos trastornos que pueden ser prevenidos o tratados por medio de la activación de este receptor. Adicionalmente, la invención se relaciona con los compuestos, métodos para su preparación, composiciones farmacéuticas conteniendo los compuestos y los usos de estos compuestos en el tratamiento de ciertos trastornos.

Fig 1 A

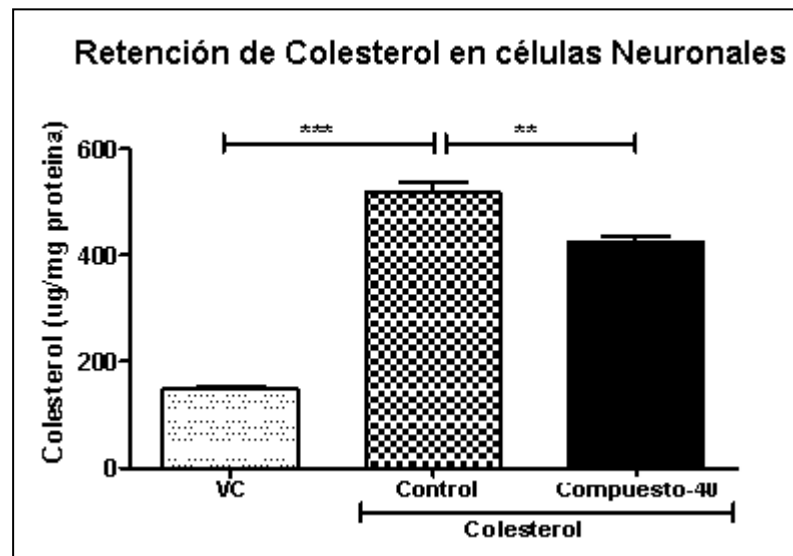


Fig 1B

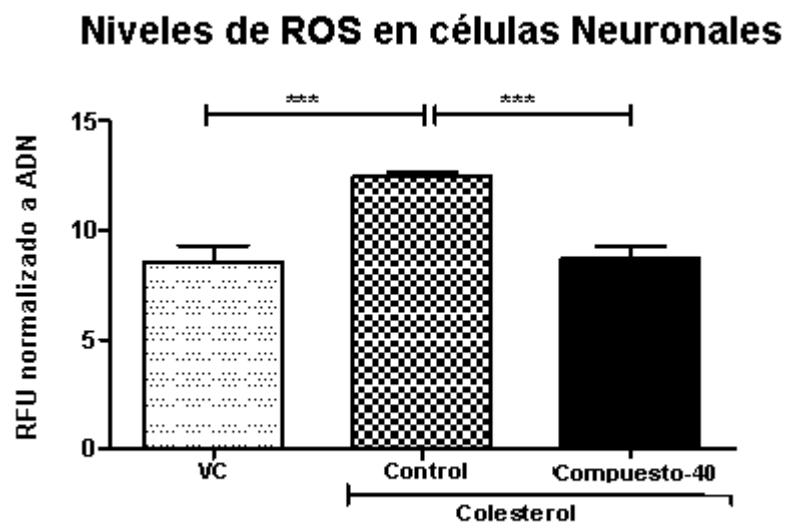


Fig 1C

Actividad de Caspasa en células Neuronales

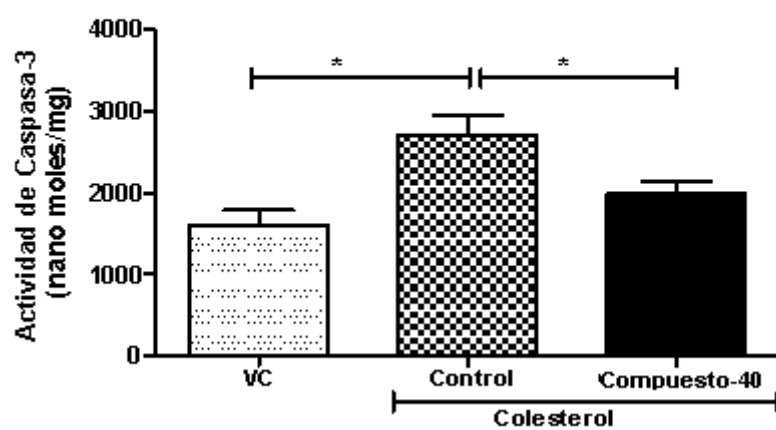


Fig 1D*

Expresión ABCA1 en células Neuronales

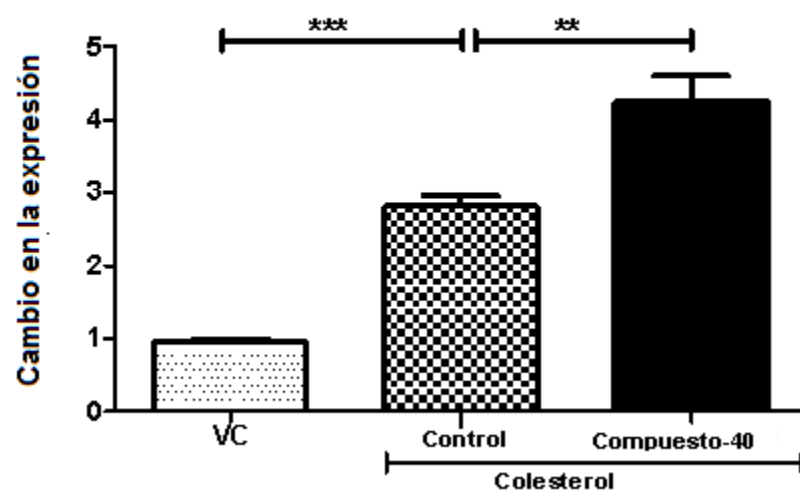


Fig 1E

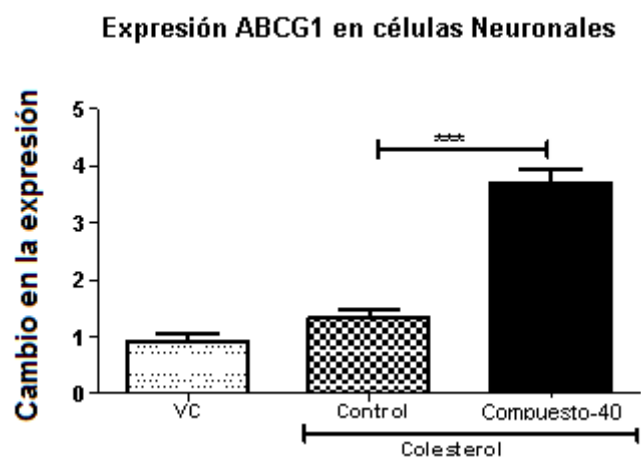


Fig 2A

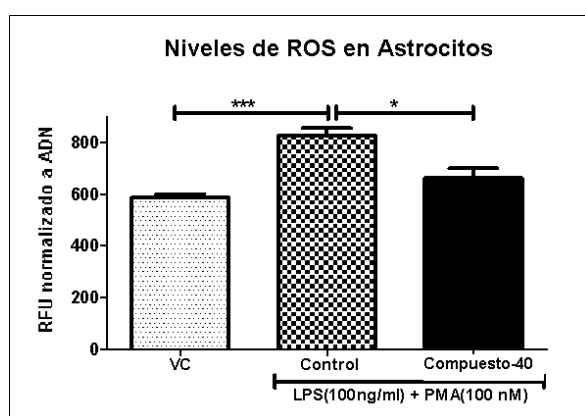


Fig 2B

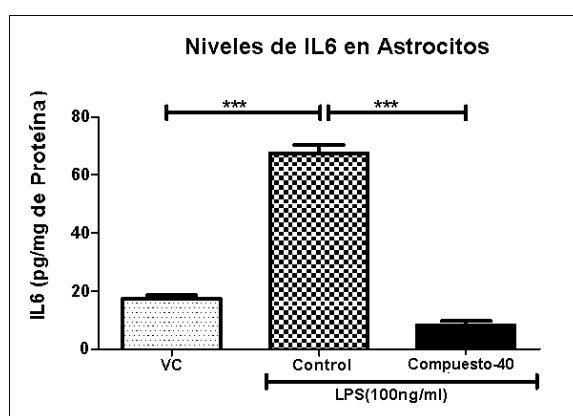


Fig 2C

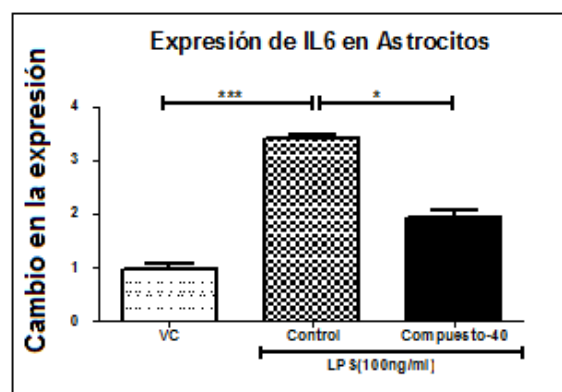


Fig 2D

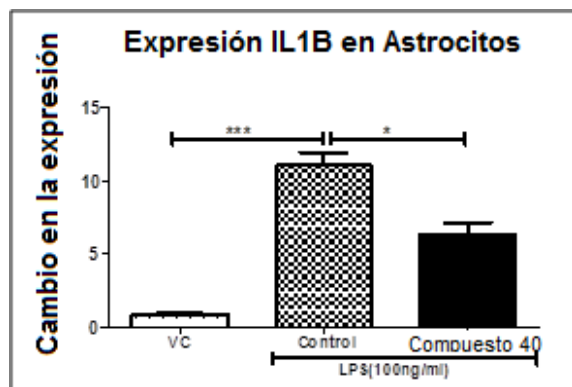


Fig 2E

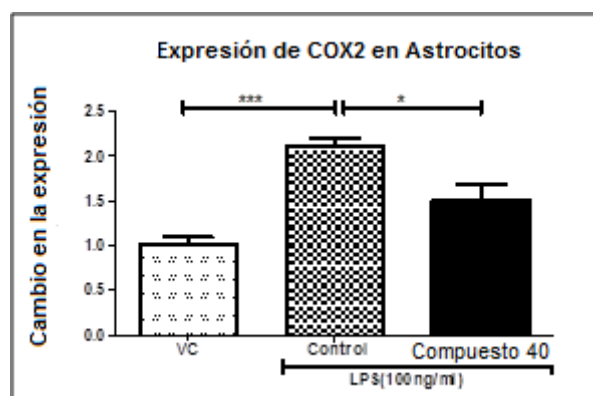


Fig 2F

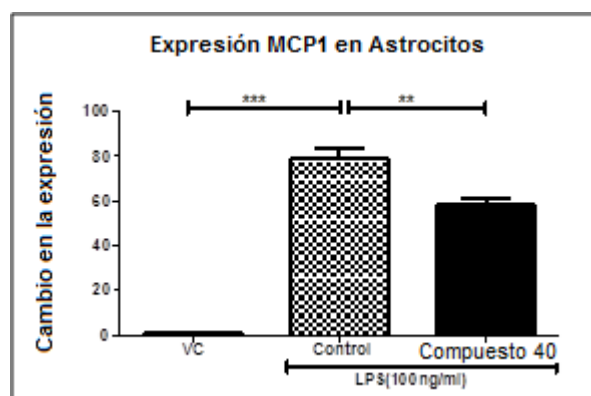


Fig 3A

A Impacto del compuesto 40 en el crecimiento celular de Mia PaCa2

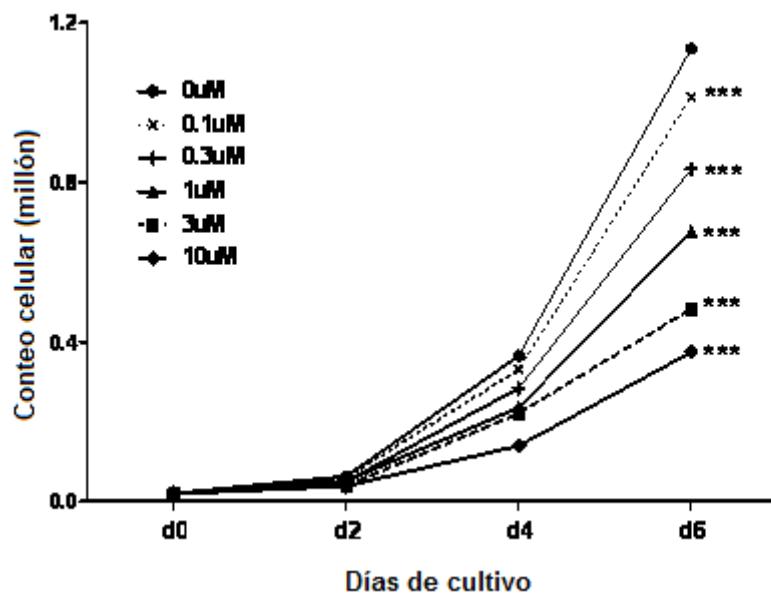


Fig 3B

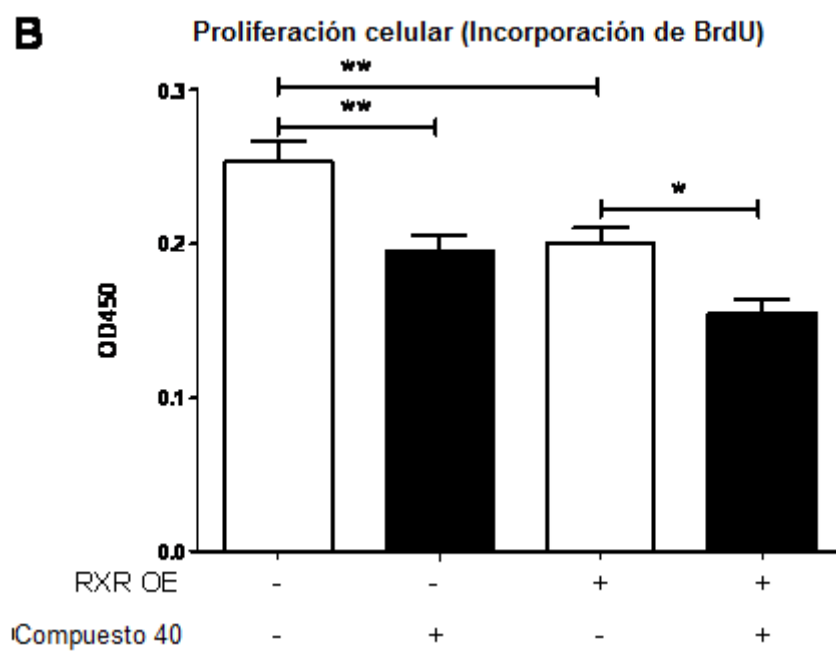


Fig 4A

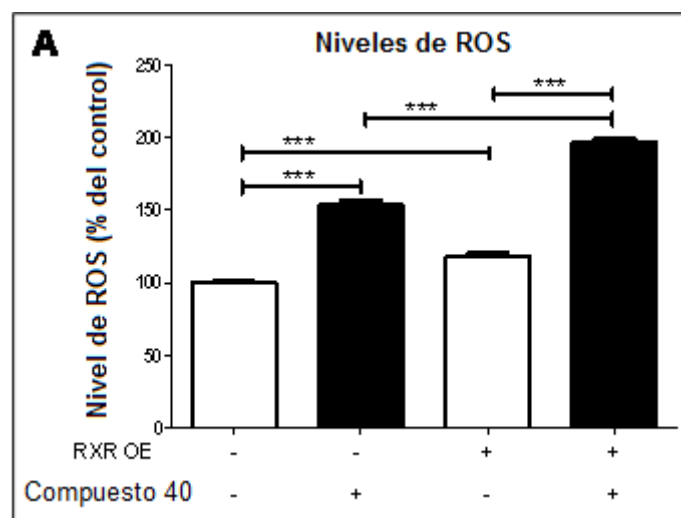


Fig 4B

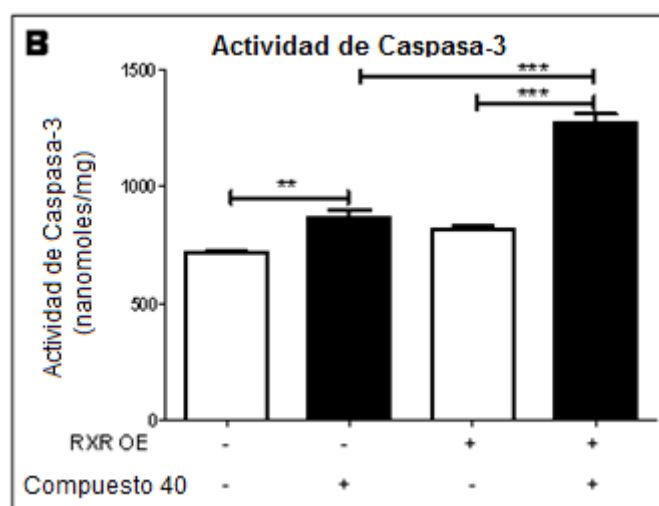


Fig 4C

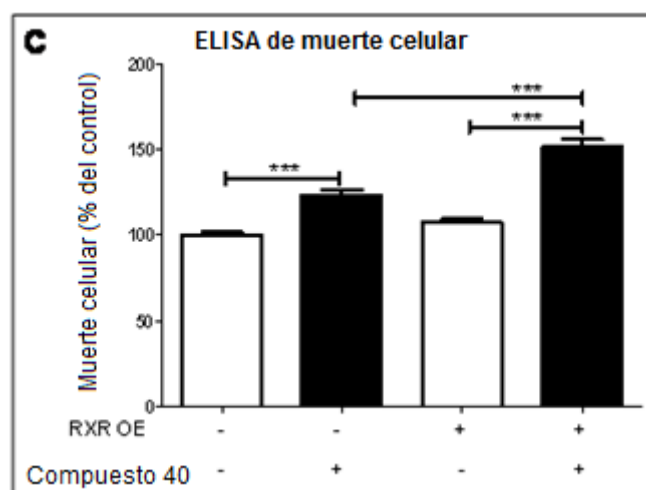


Fig 5

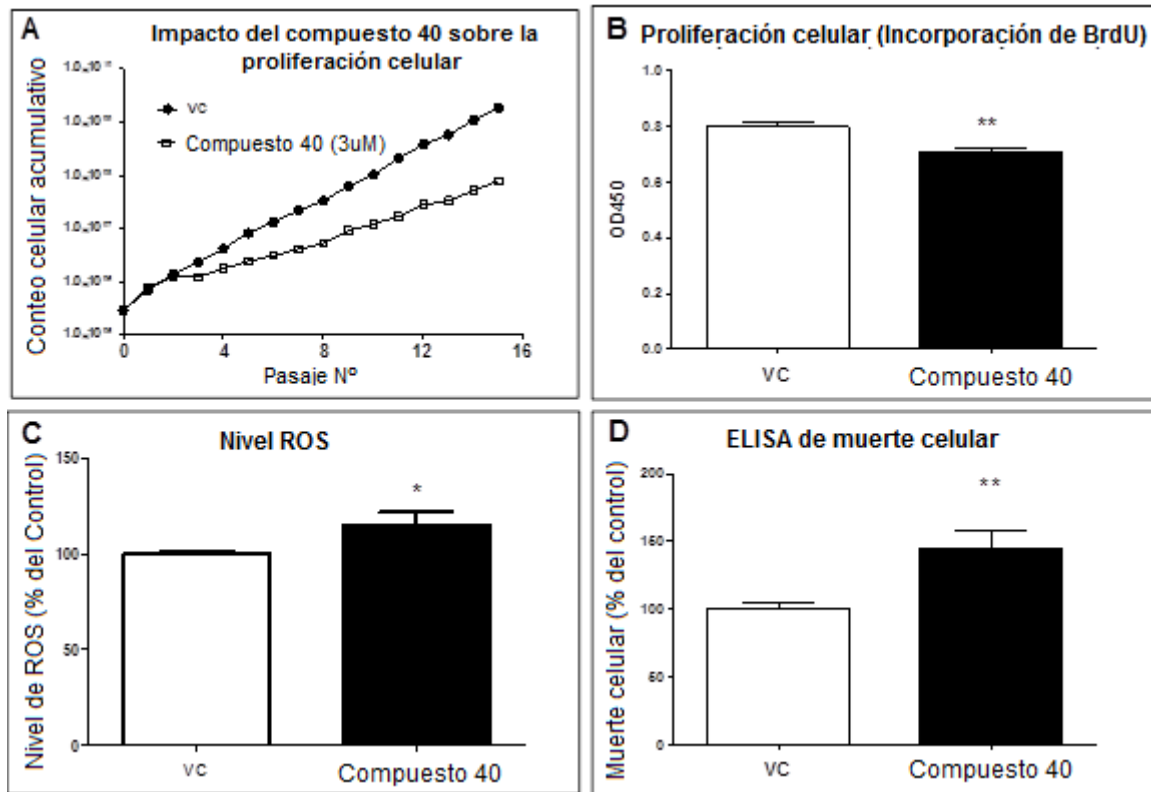


Fig 6

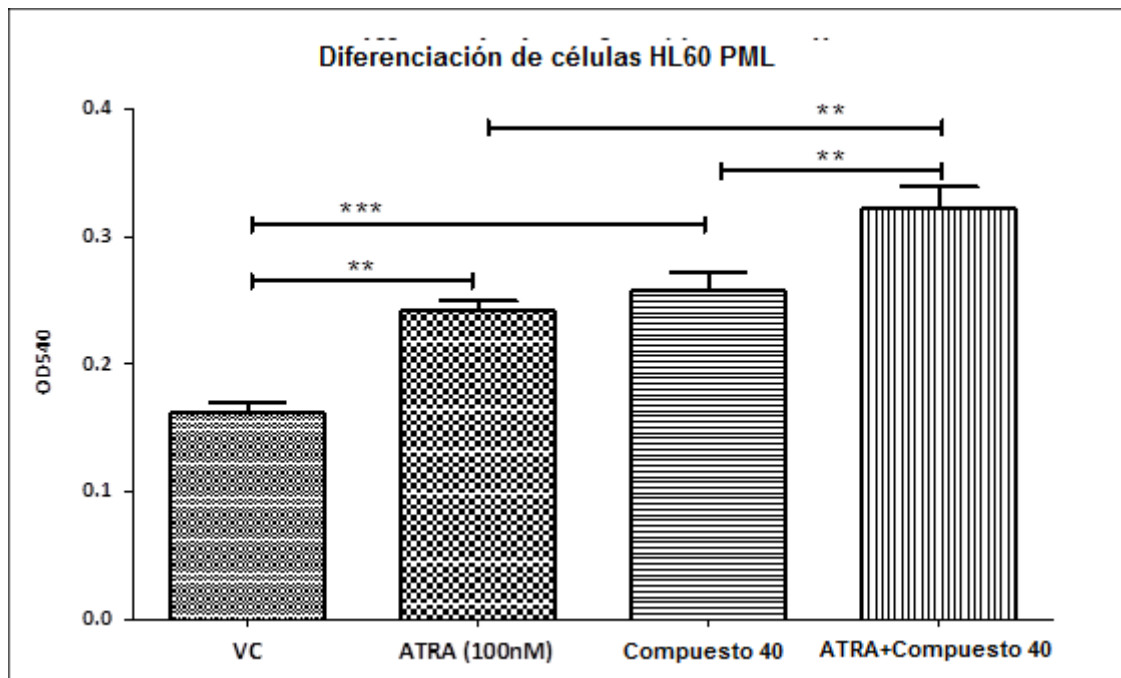


Fig 7A

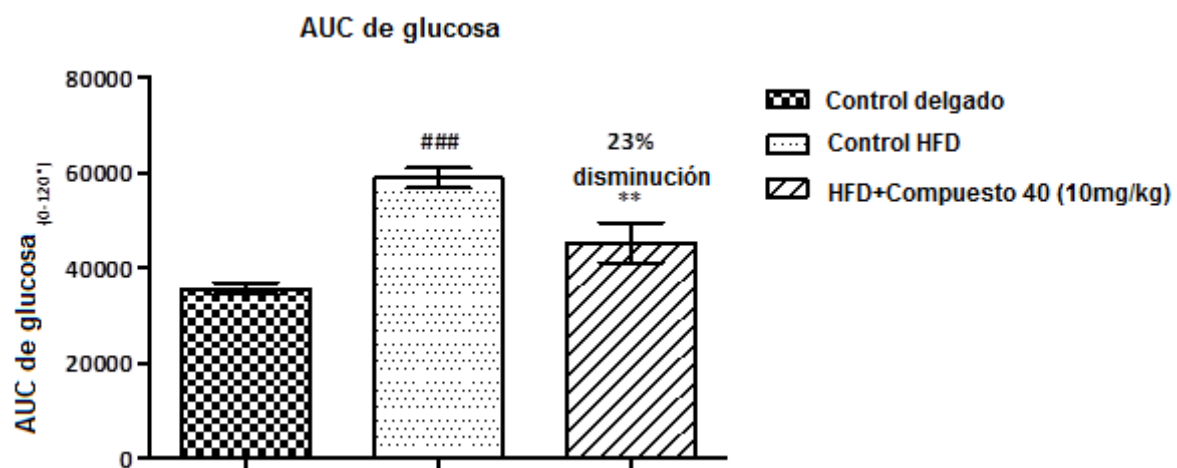


Fig7B

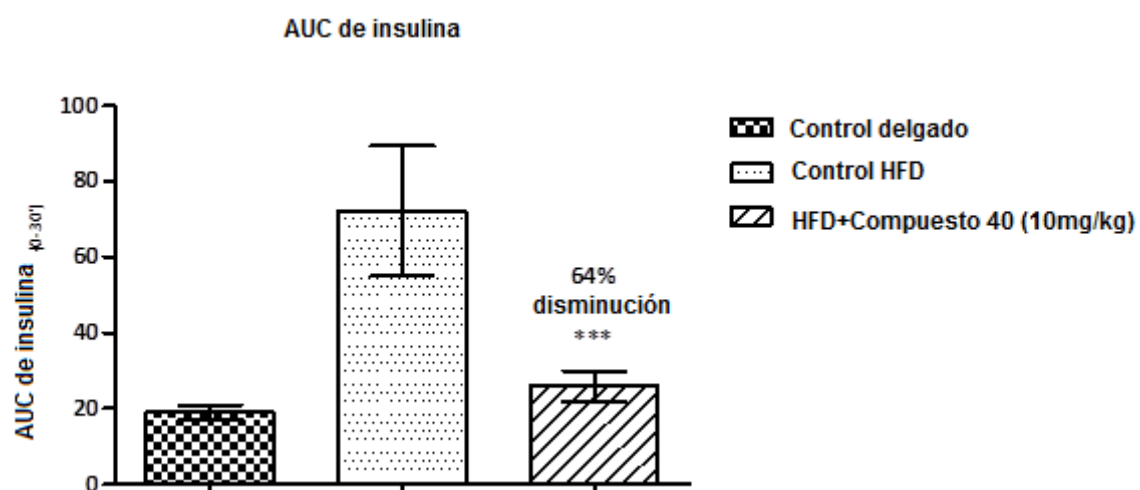


Fig 8

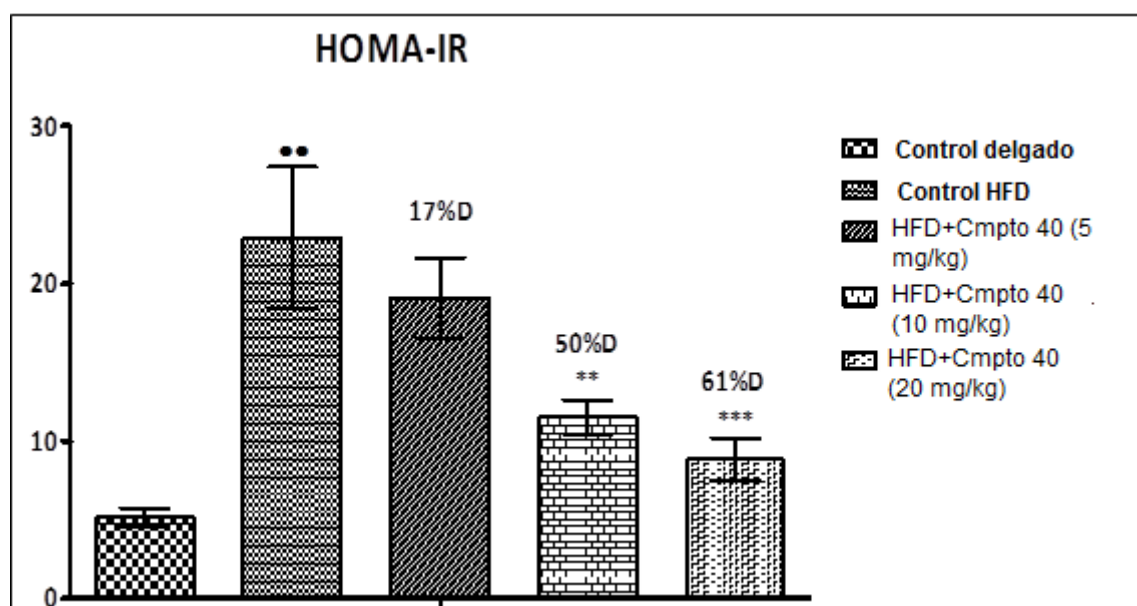


Fig 9

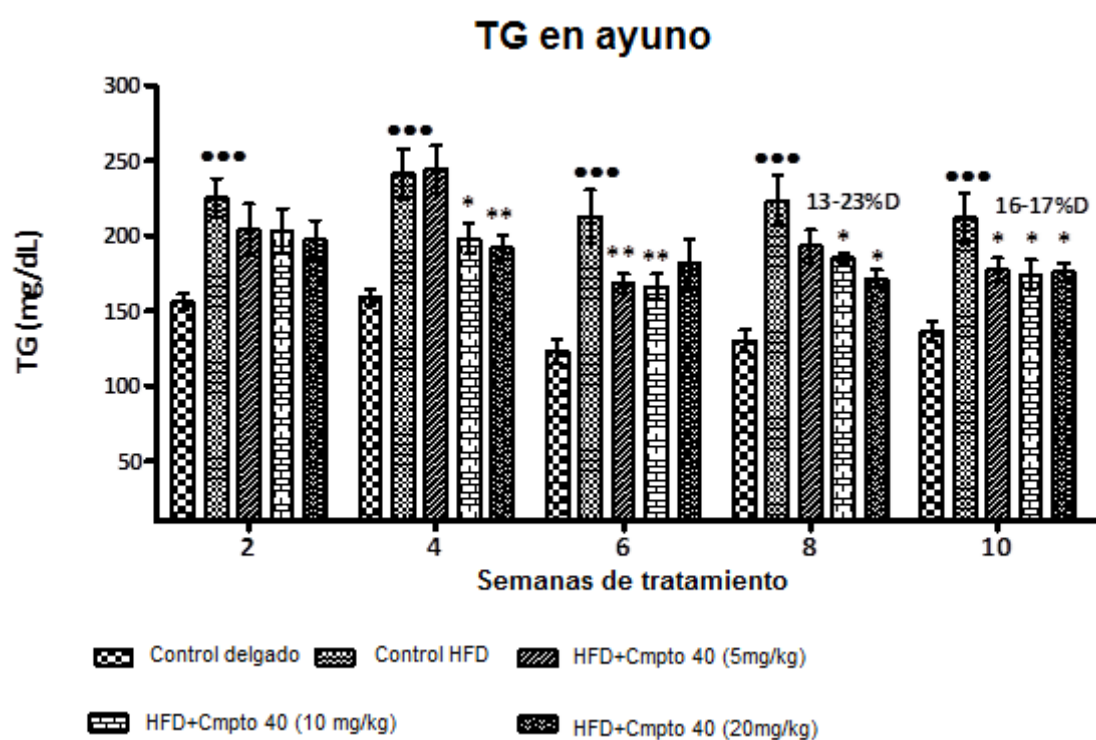


Fig 10A

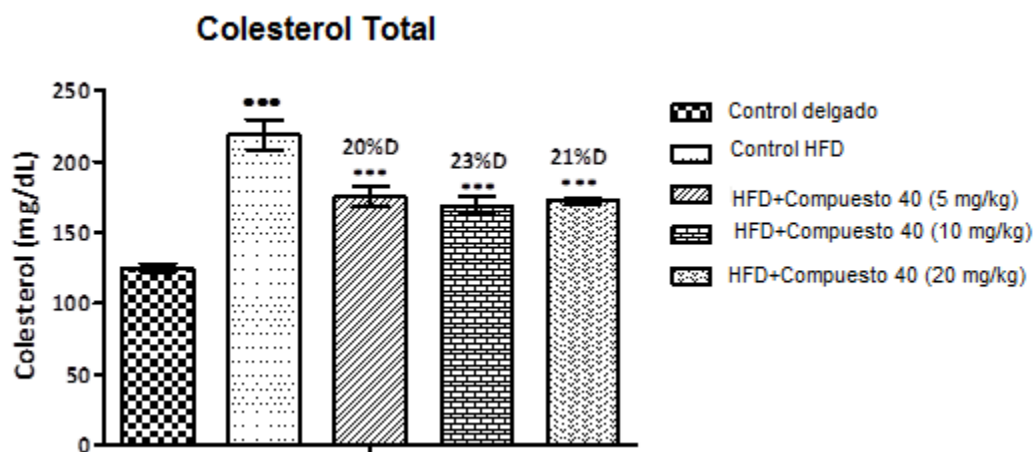


Fig 10B

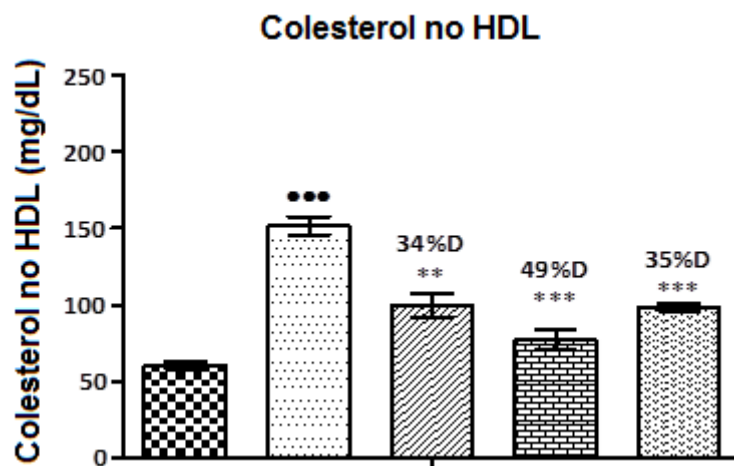


Fig 11A

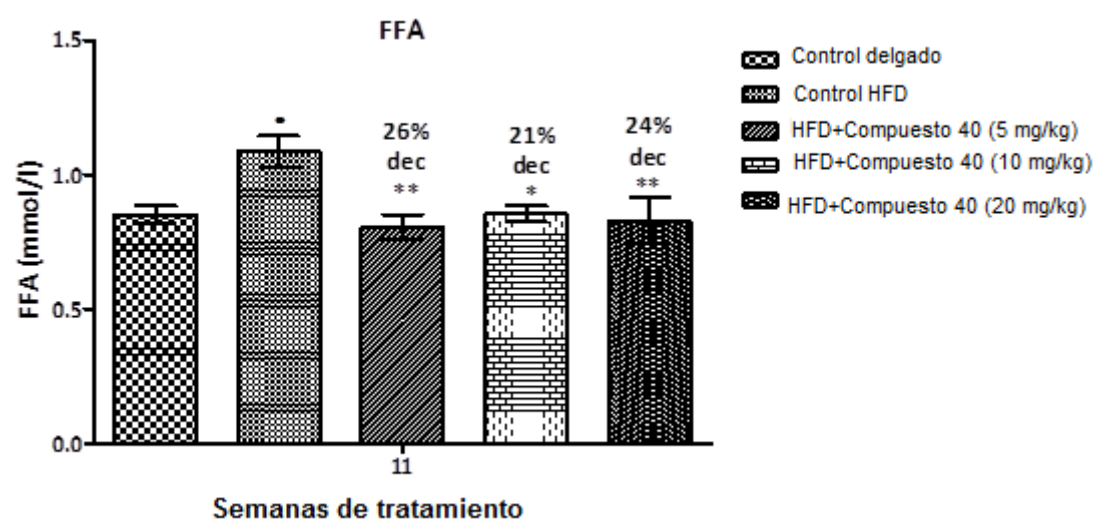


Fig 11B

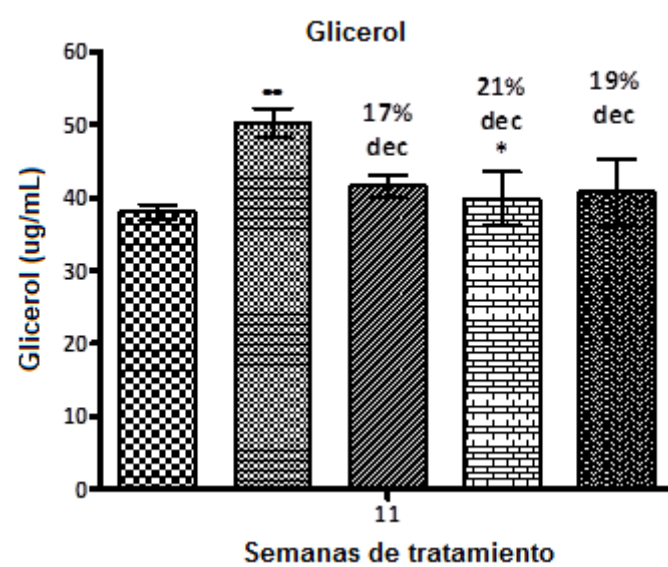


Fig 12A

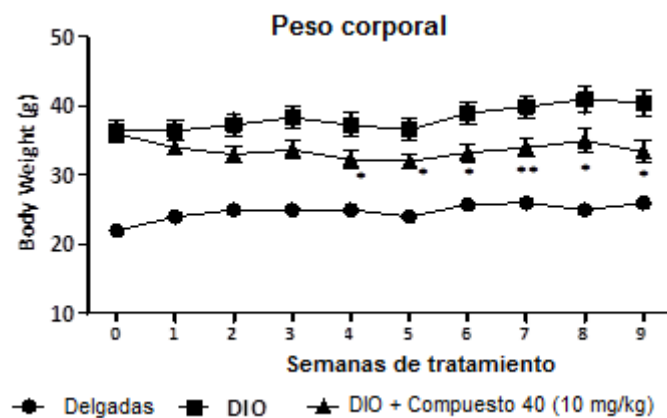


Fig12B

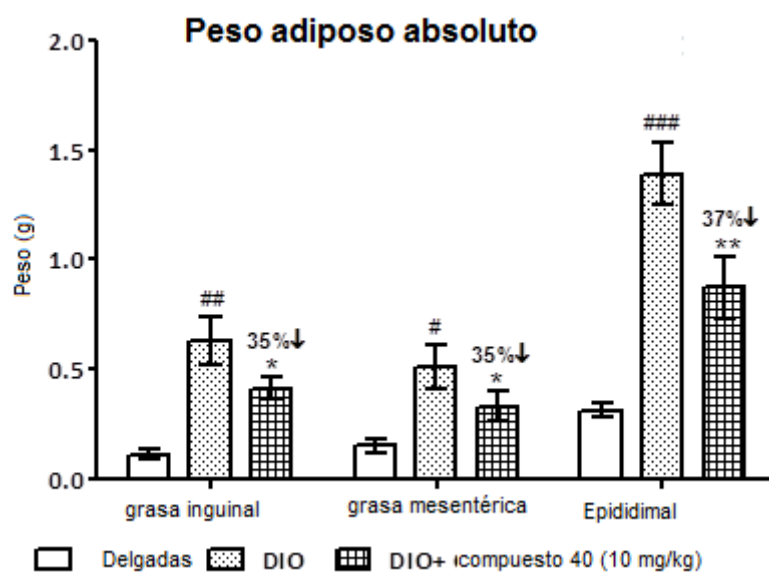


Fig 13A

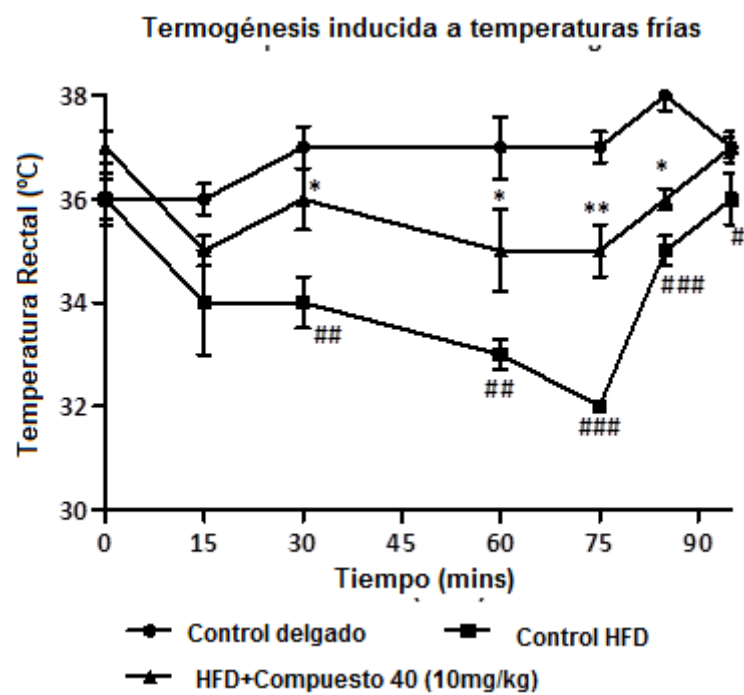


Fig13B

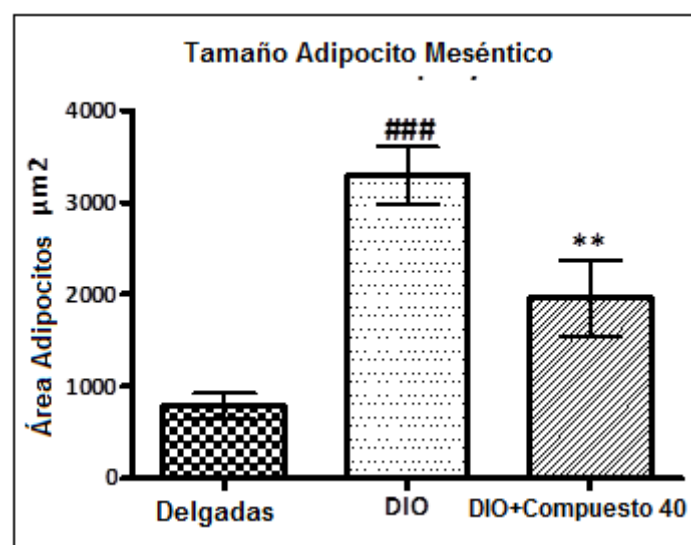


Fig13C

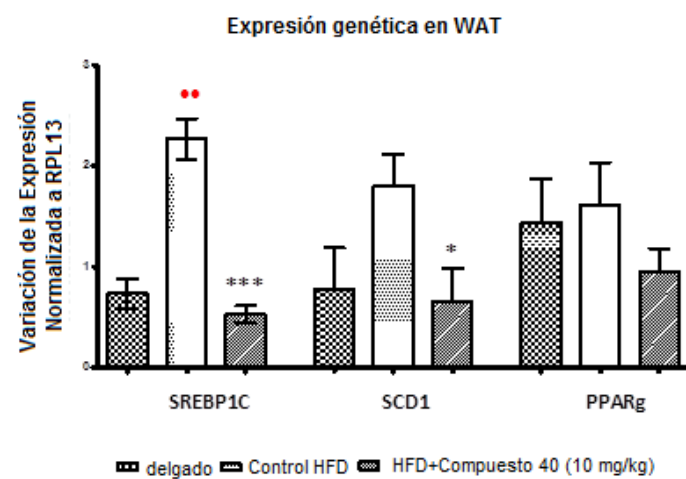


Fig 14A

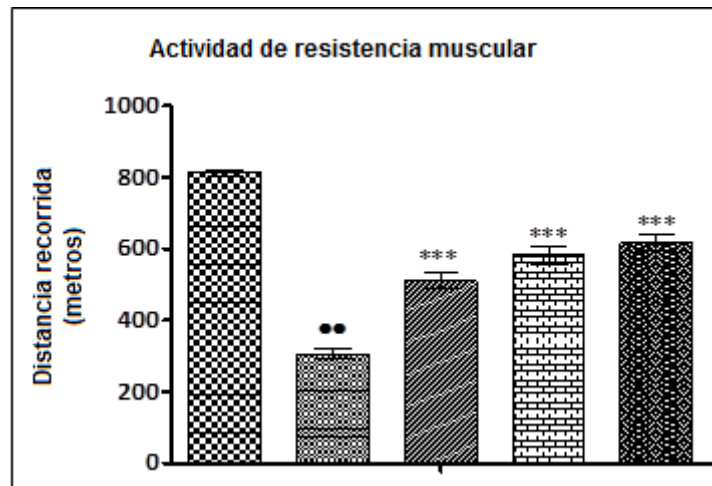
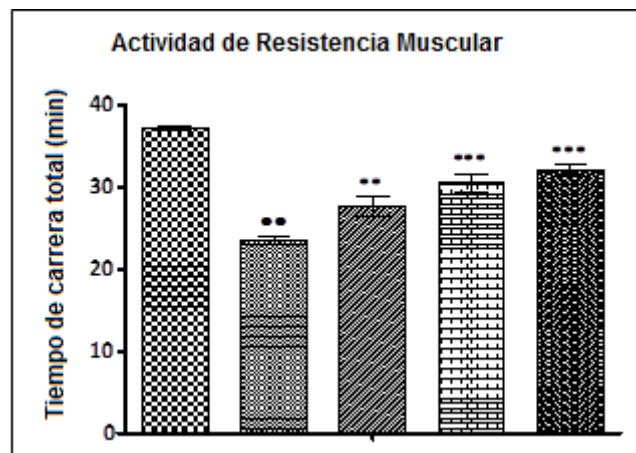


Fig14B



Delgado
 HFD
 HFD+B-2 (mg/kg)
 Compuesto40 (10 mg/kg)
 Compuesto40 (20 mg/kg)

Fig 15

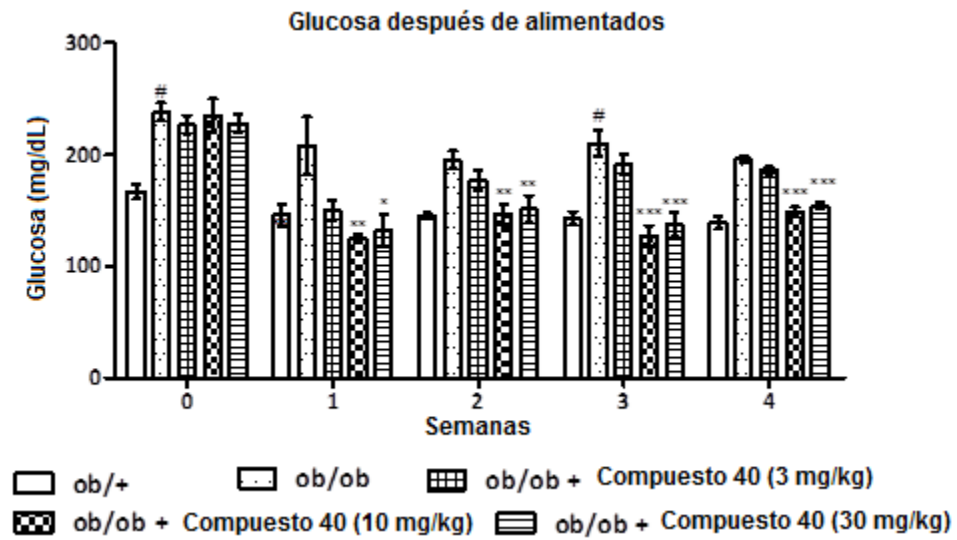


Fig 16A

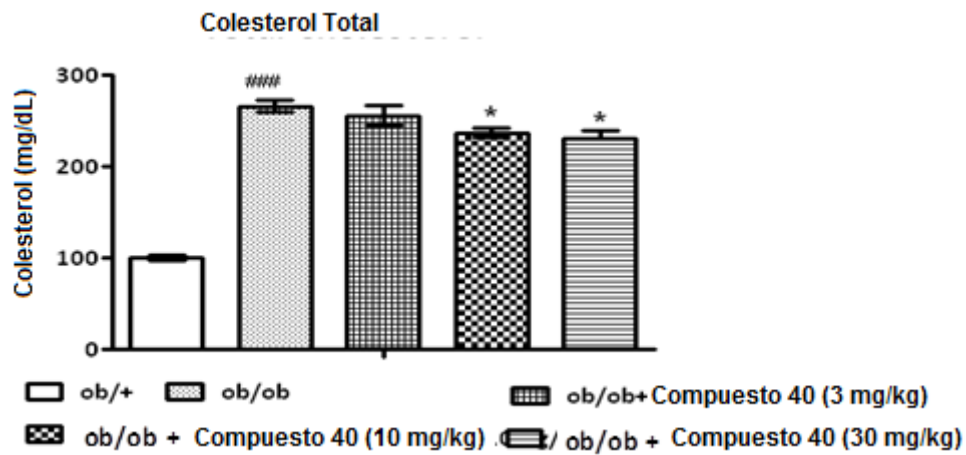


Fig16B

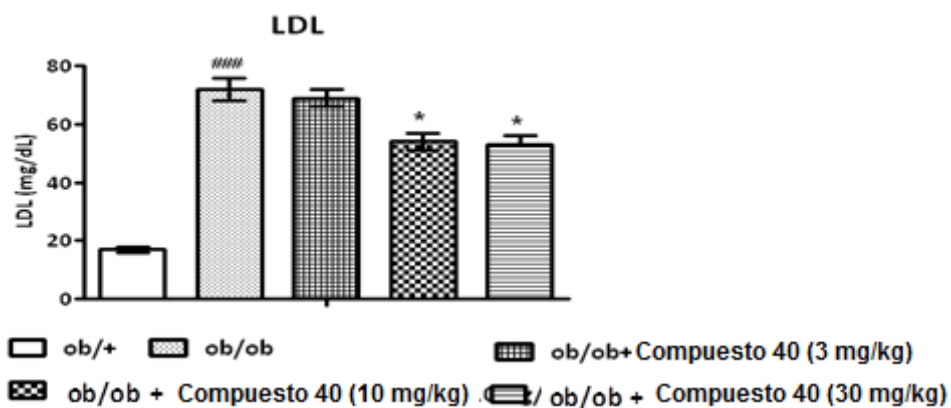


Fig 17

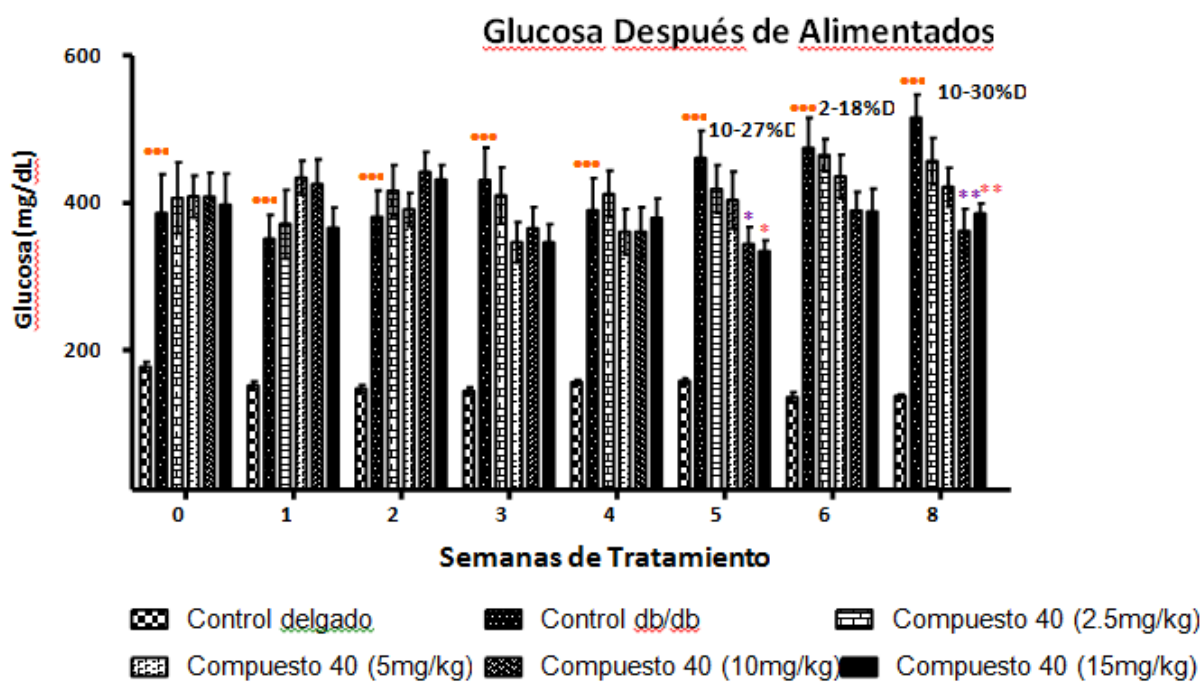


Fig 18

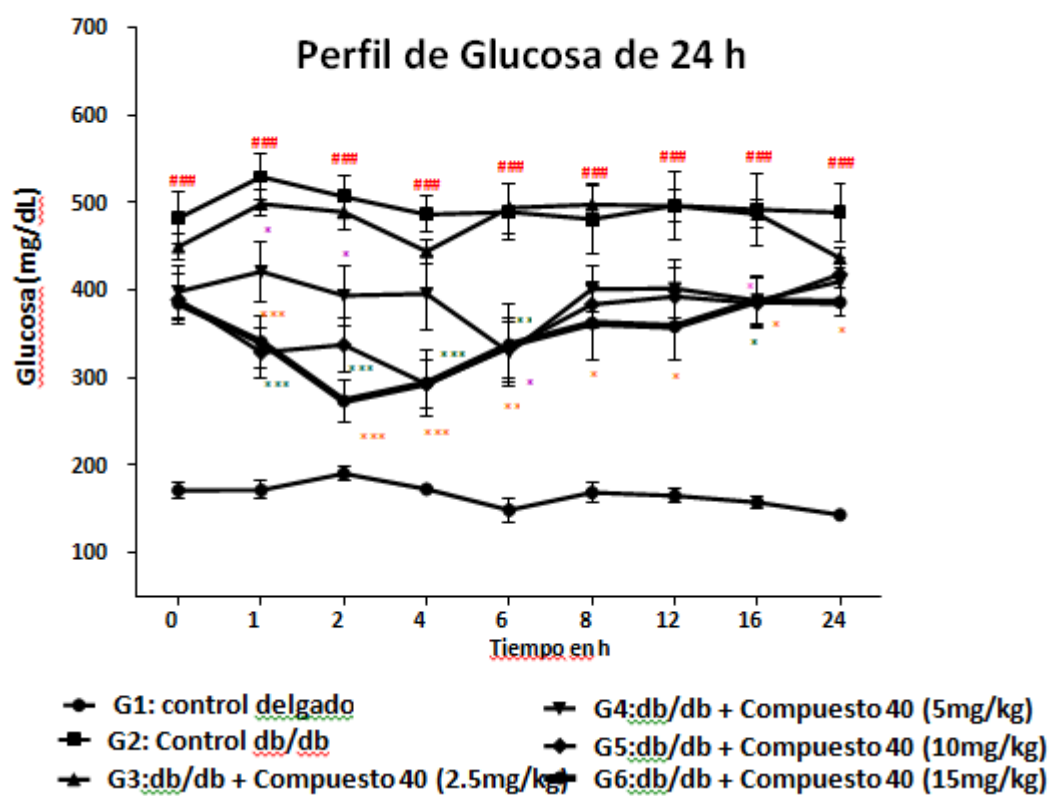


Fig 19

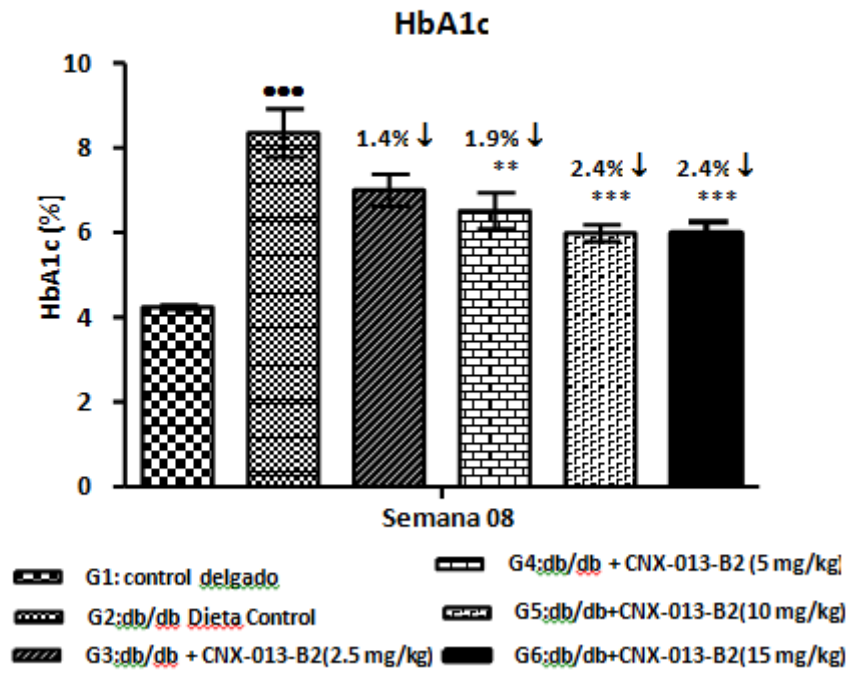


Fig 20A

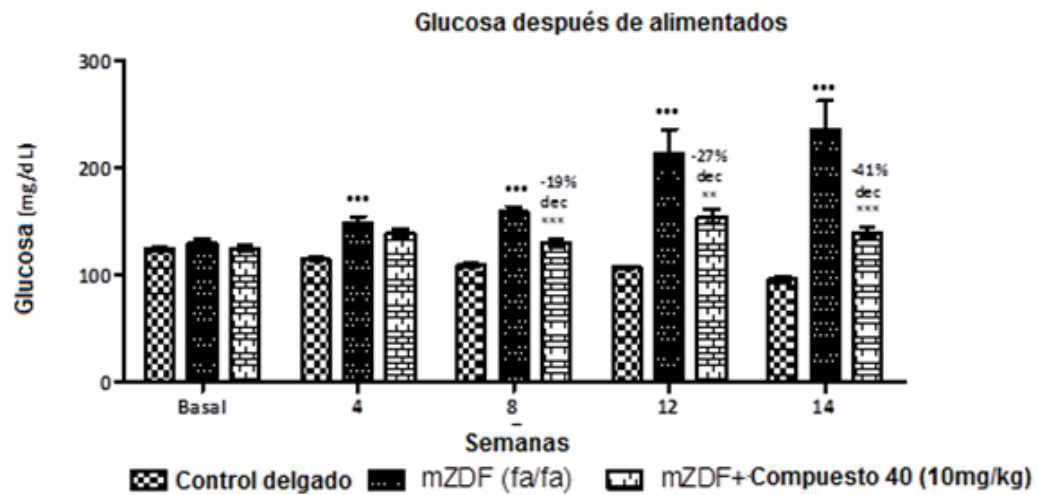


Fig20B

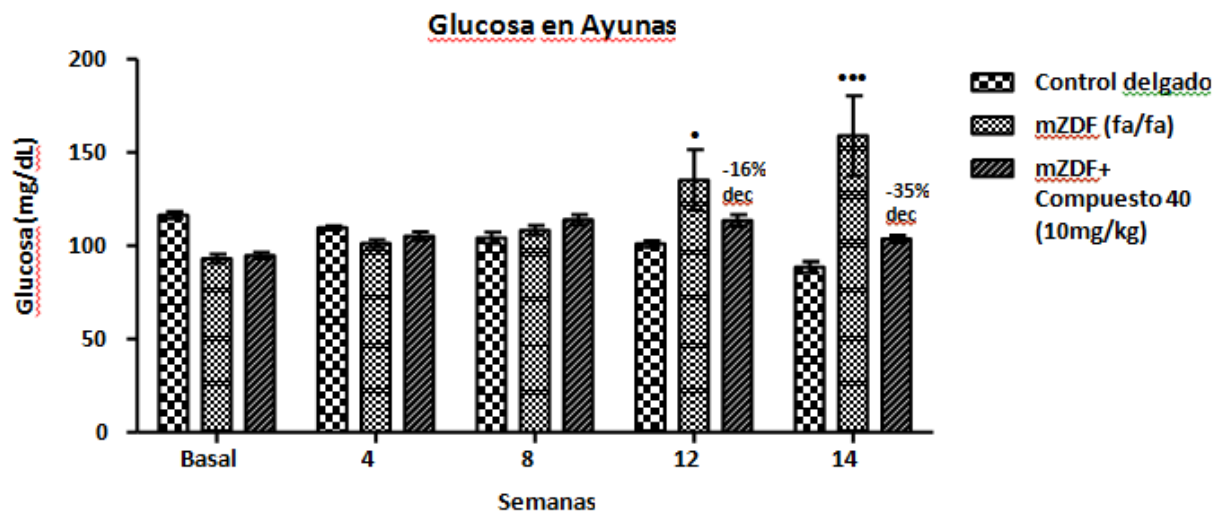


Fig 21A

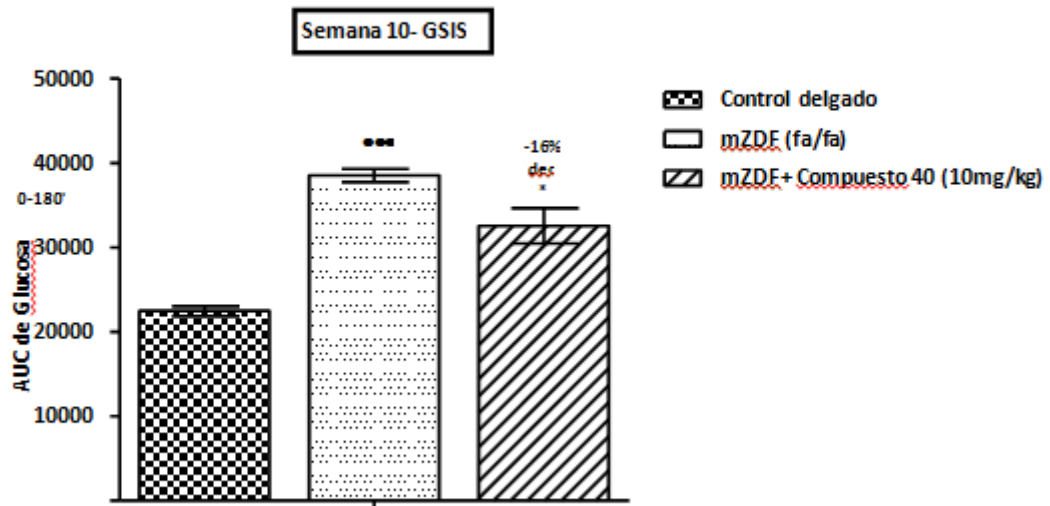


Fig21B

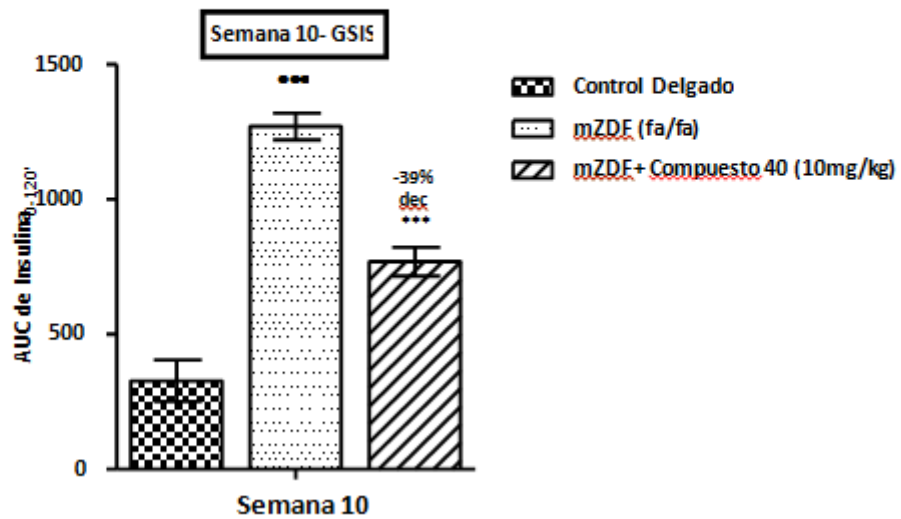


Fig 22

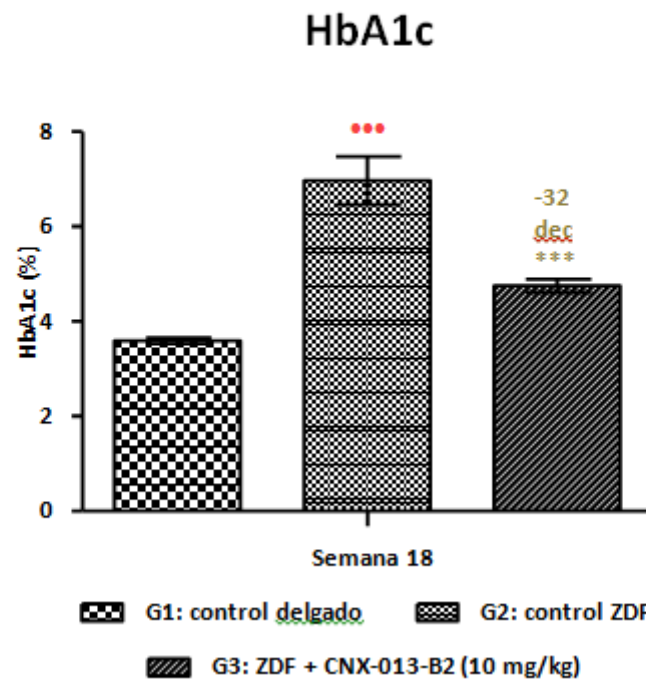


Fig 23

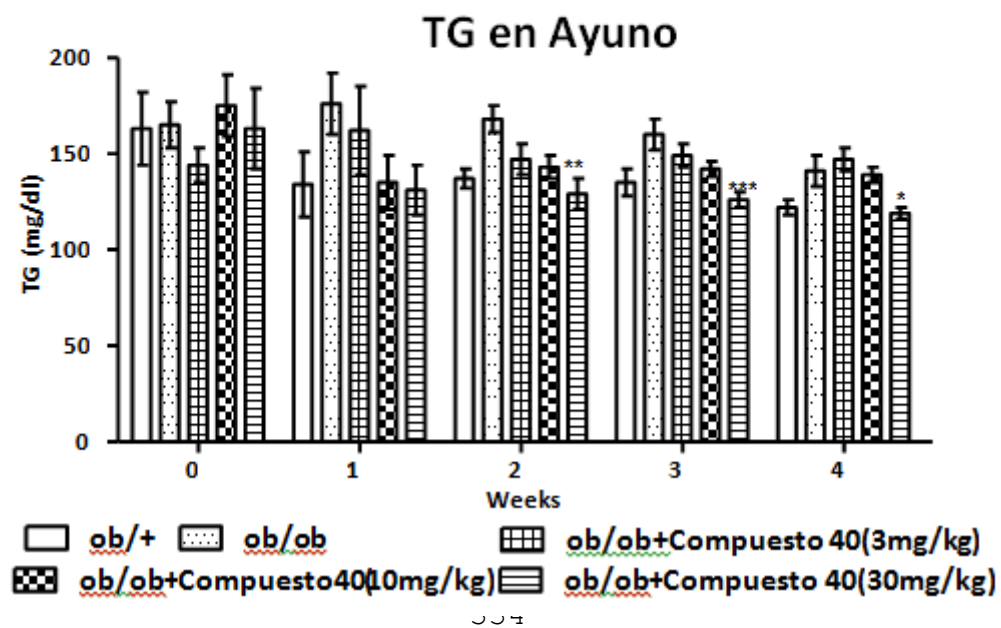


Fig 24

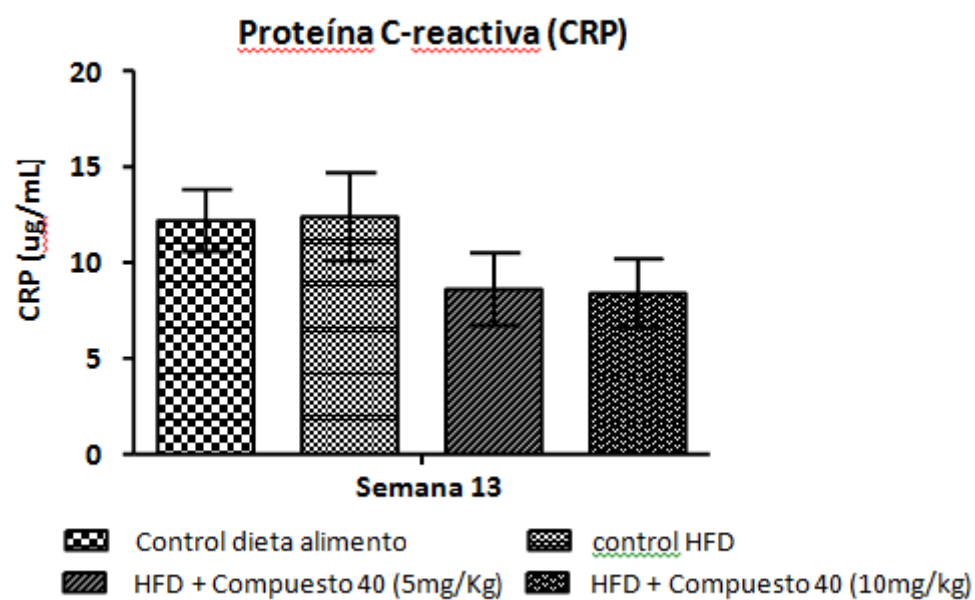


Fig 25A

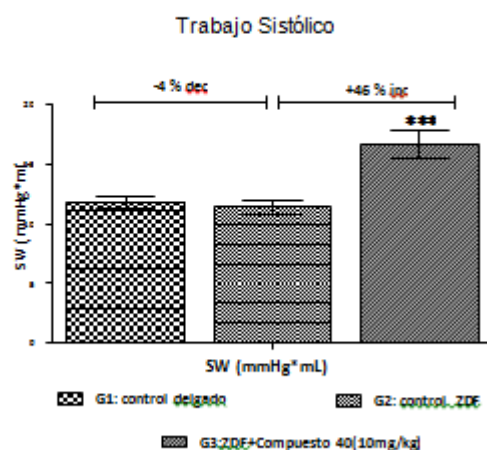


Fig 25B

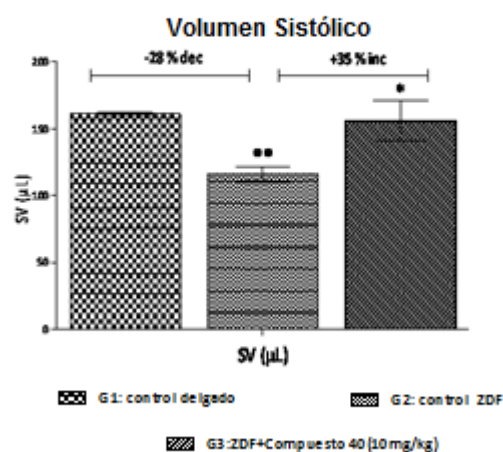


Fig 25C

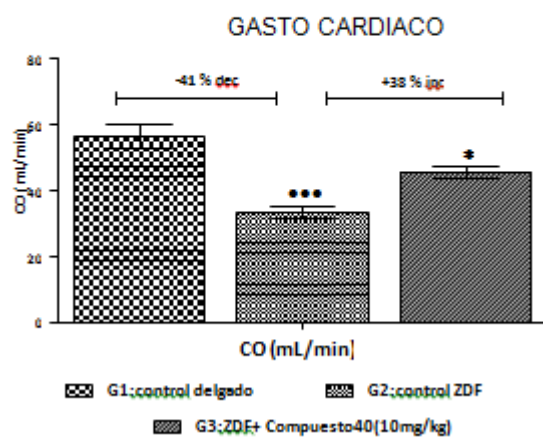


Fig 25D

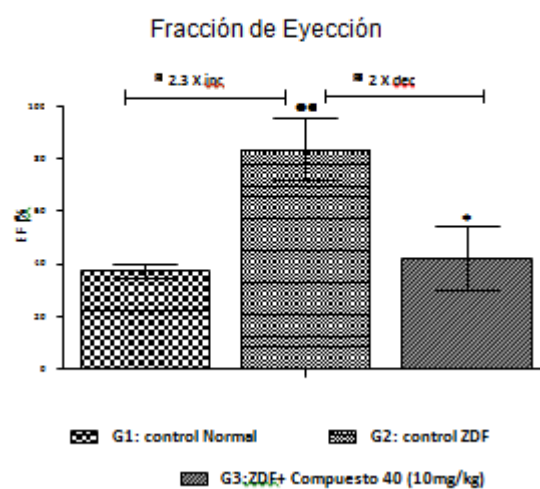


Fig 26A

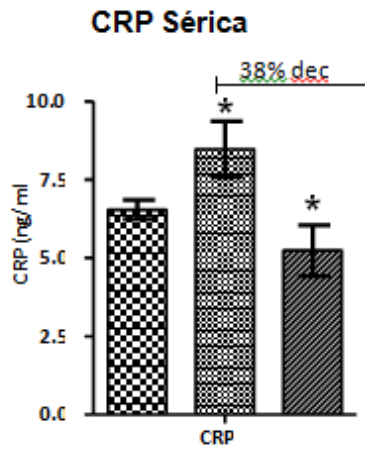
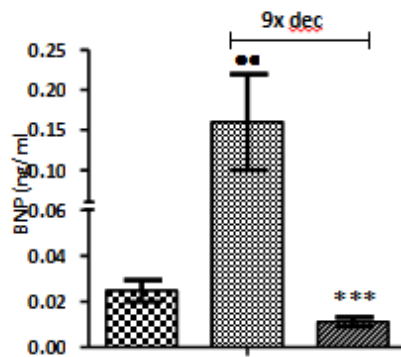


Fig 26B

Niveles de BNP Sérico



Control normal

Control ZDF

ZDF+Compuesto40(10mpk)

Fig 26C

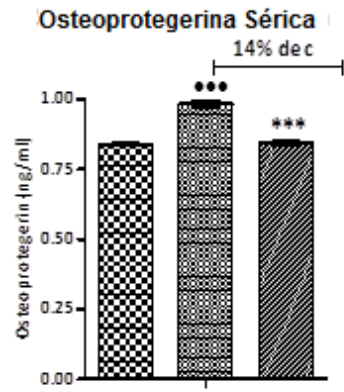


Fig 26D

ANP Sérico

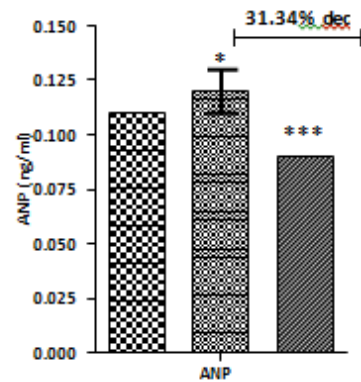


Fig 27

VELOCIDAD DE CONDUCCIÓN NERVIOSA

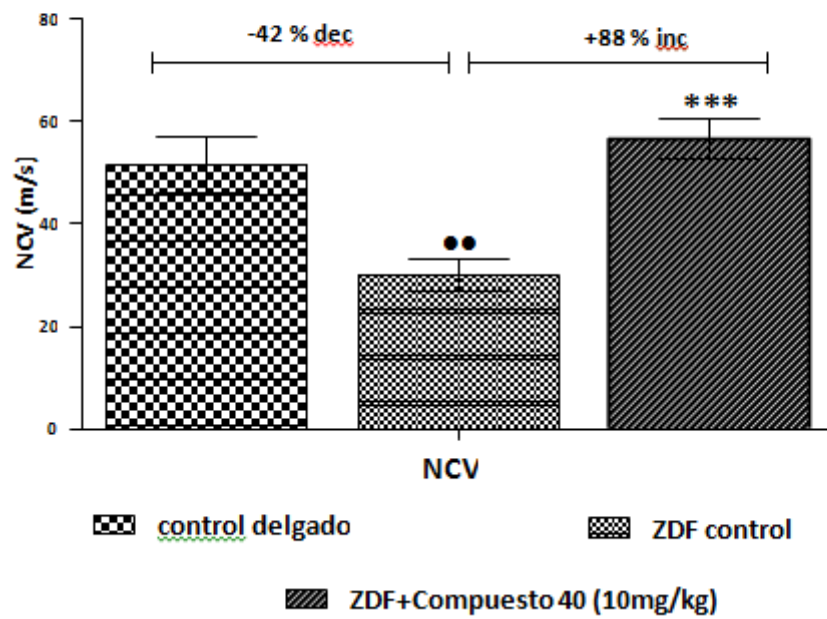


Fig 28A

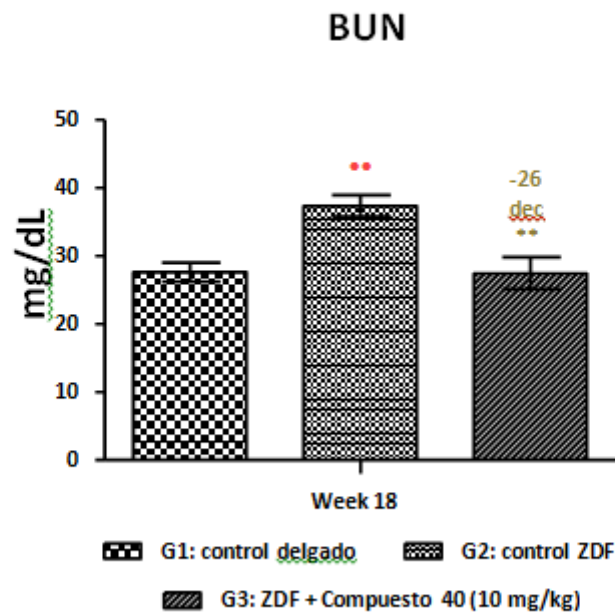


Fig 28B

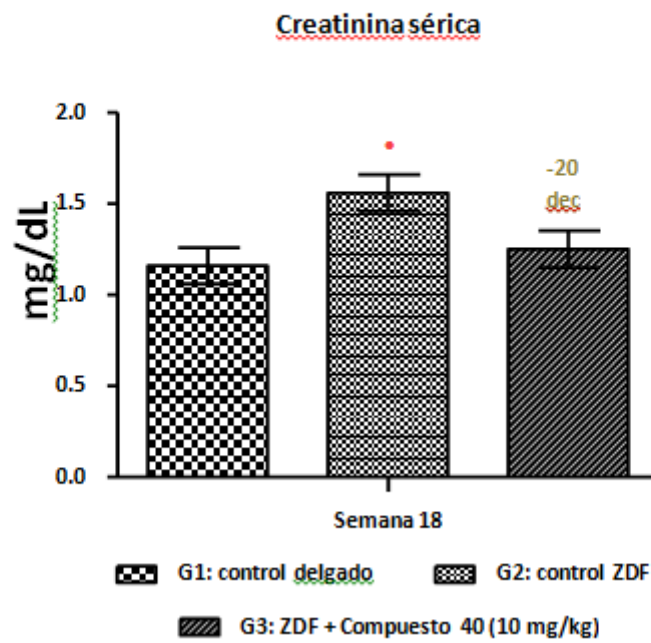


Fig 29A

Glucosa en ayuno

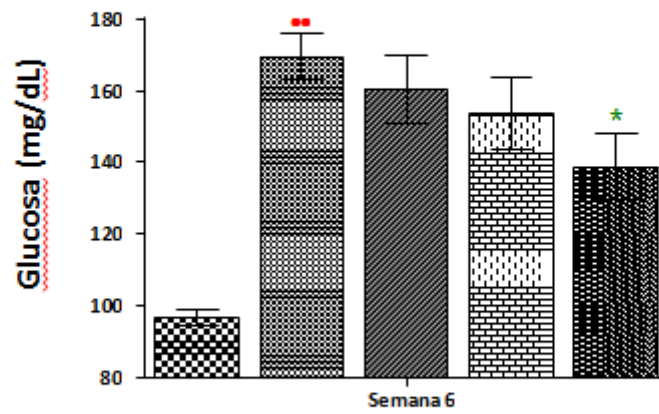
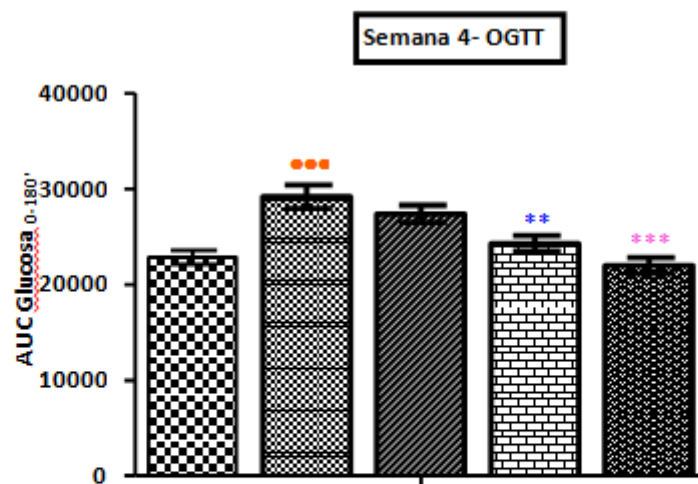


Fig 29B.



- Lean control
- HFD Diet
- HFD+Treadmill
- HFD+Compound 40(10 mg/kg)
- HFD + Compound 40(10 mg/kg)+Treadmill

Fig 30A

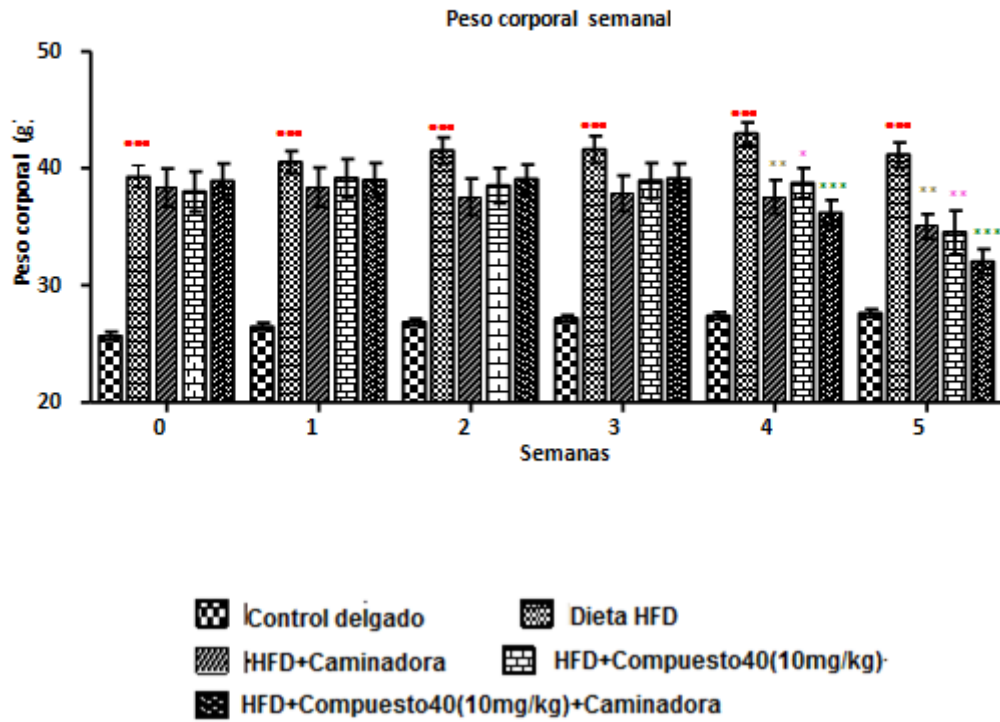


Fig30B

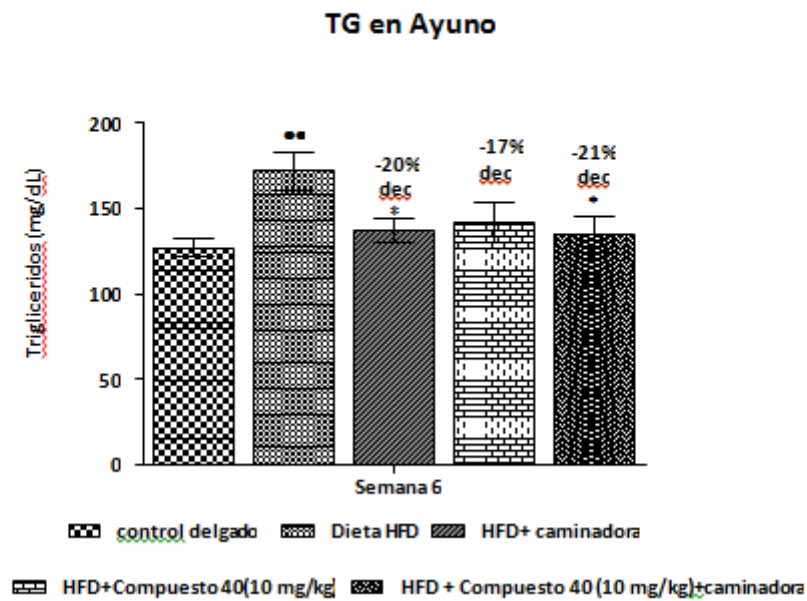


Fig 31

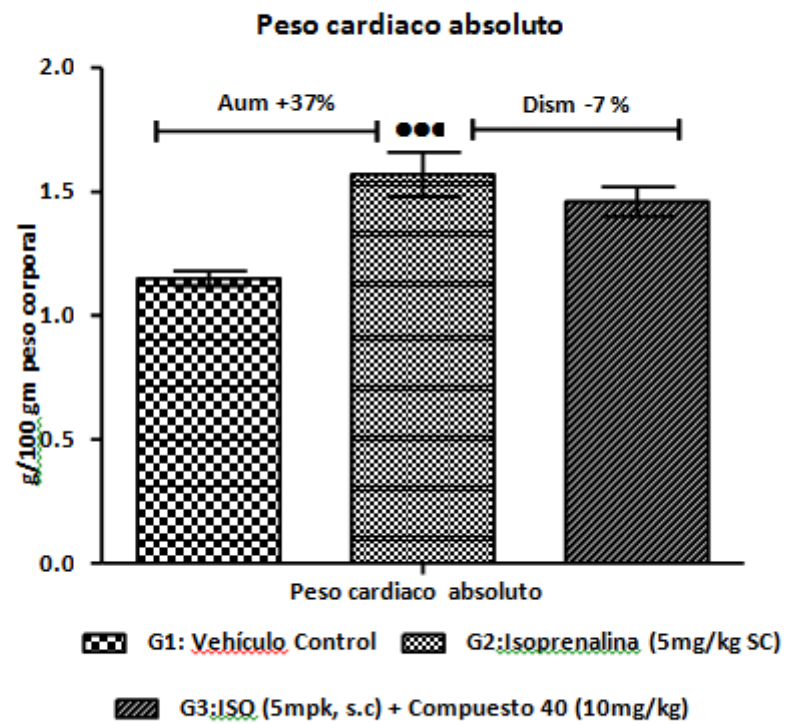


Fig 32A

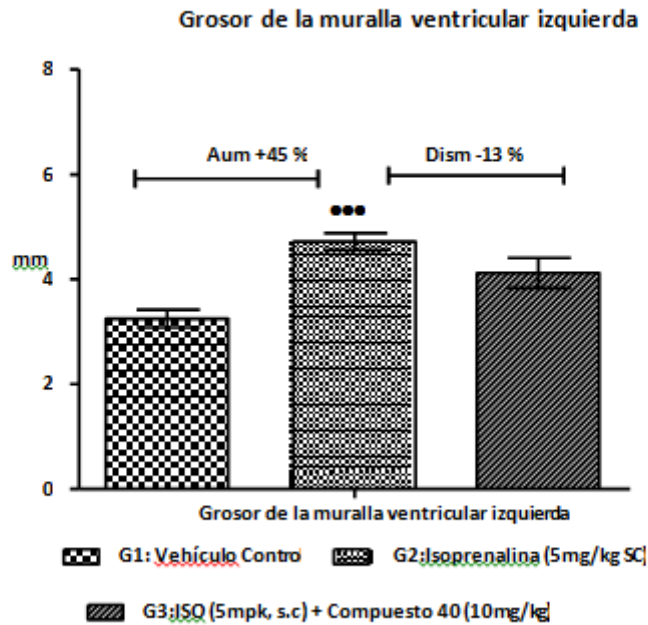


Fig32B

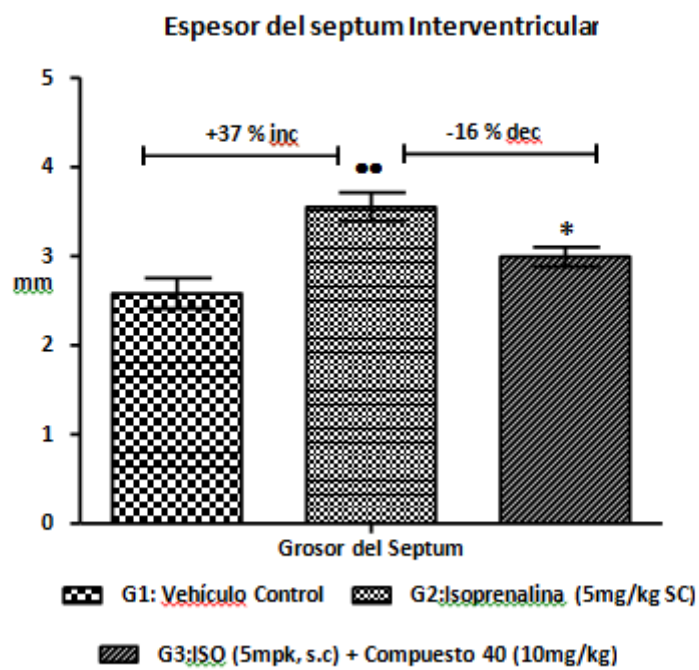


Fig 33A

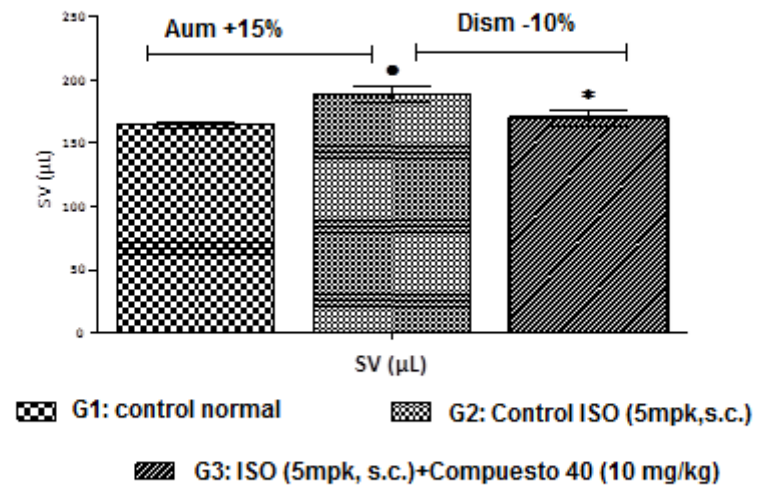


Fig33B

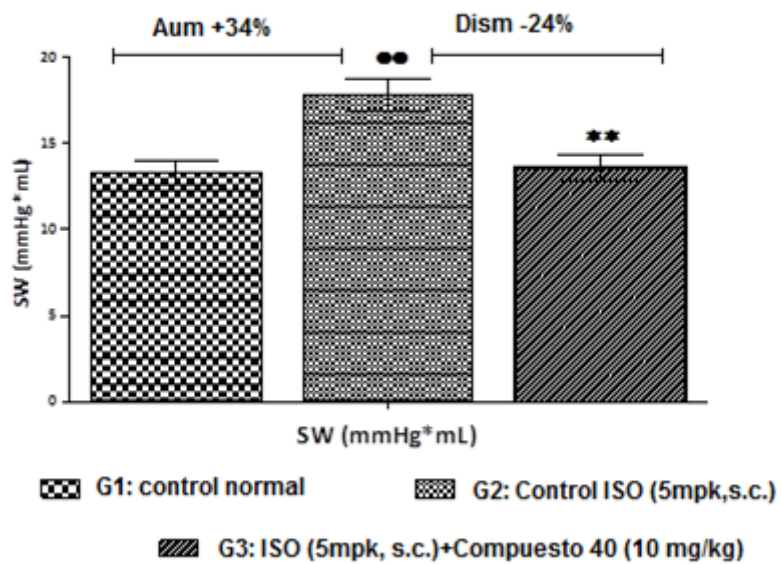


Fig 34A

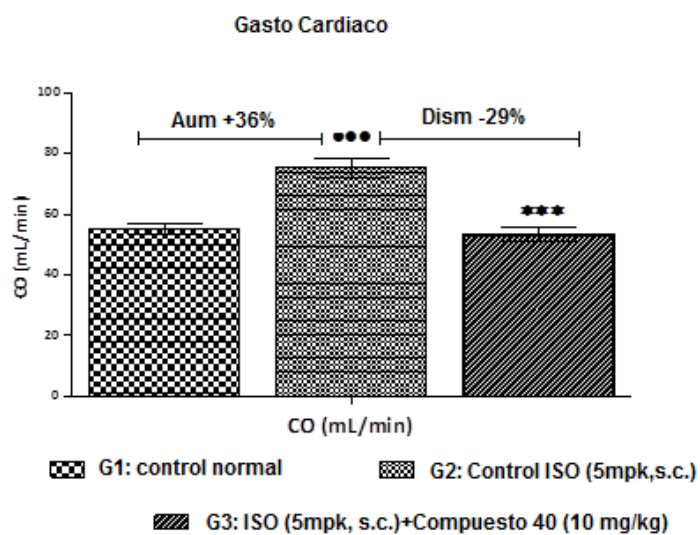


Fig34B

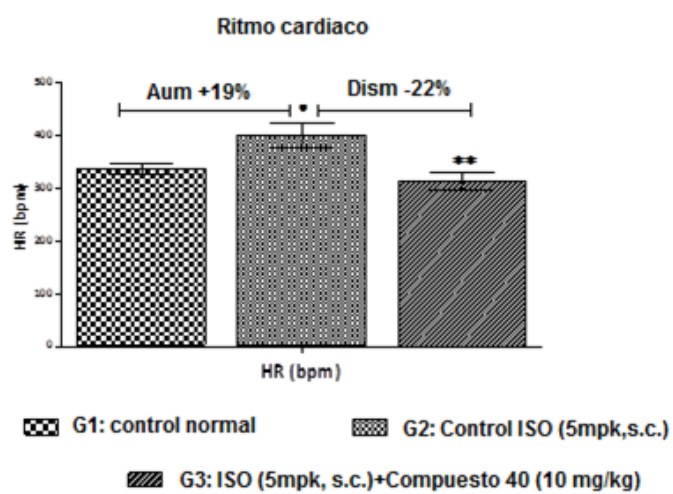


Fig34C

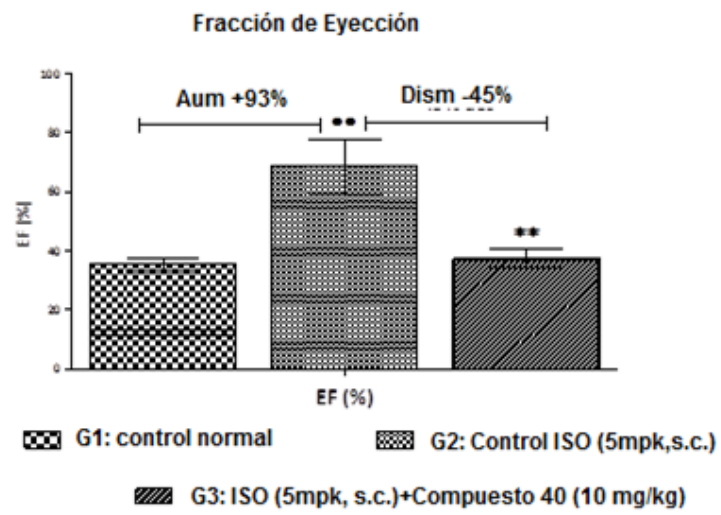


Fig 35A

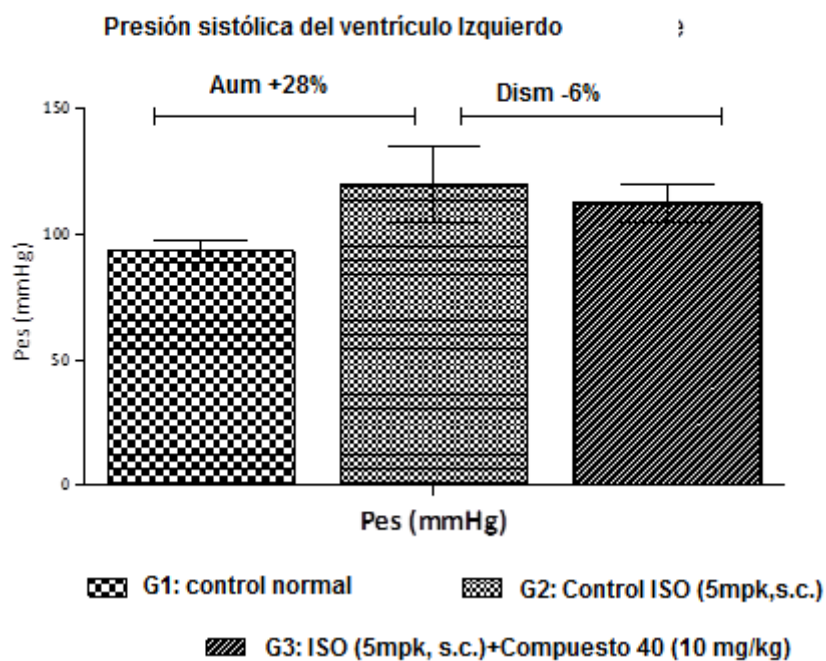


Fig35B

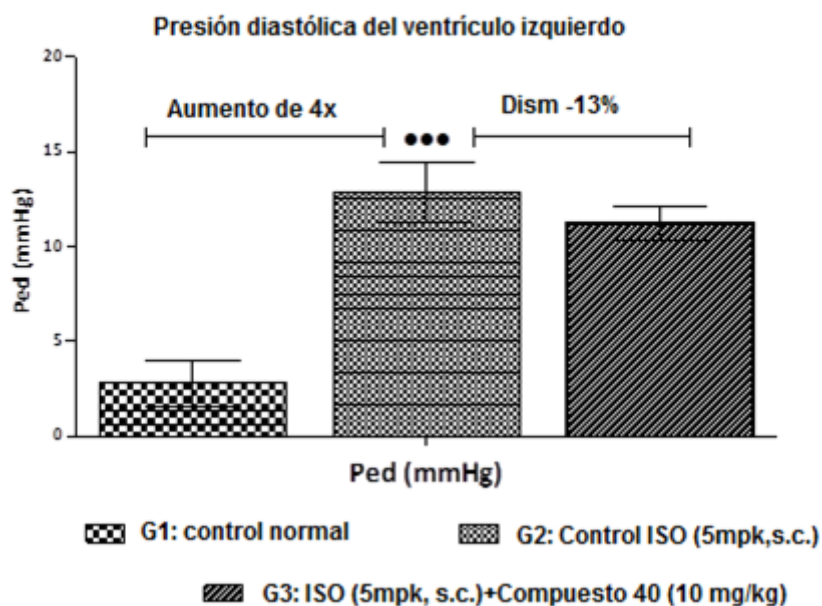


Fig 36

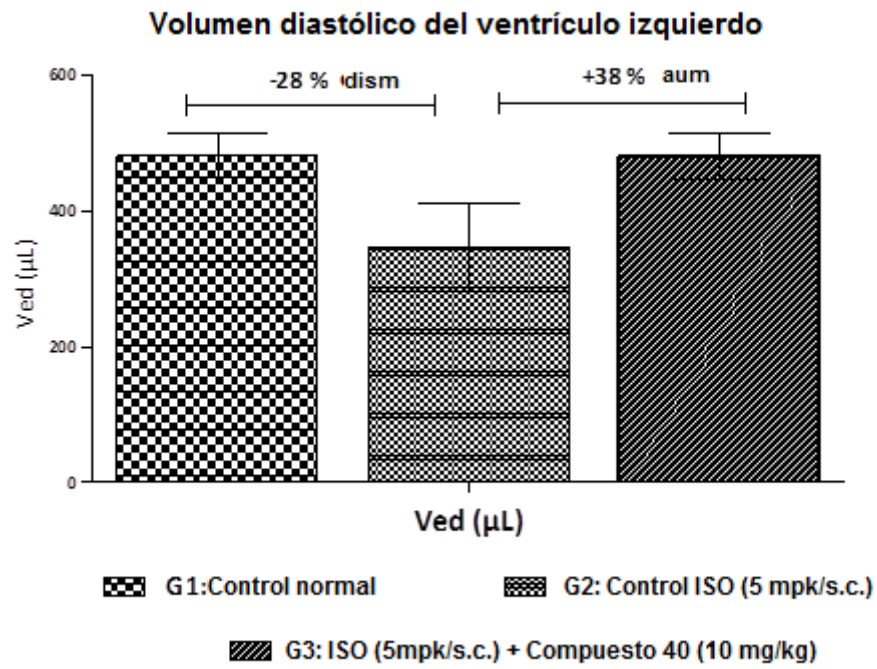


Fig 37A

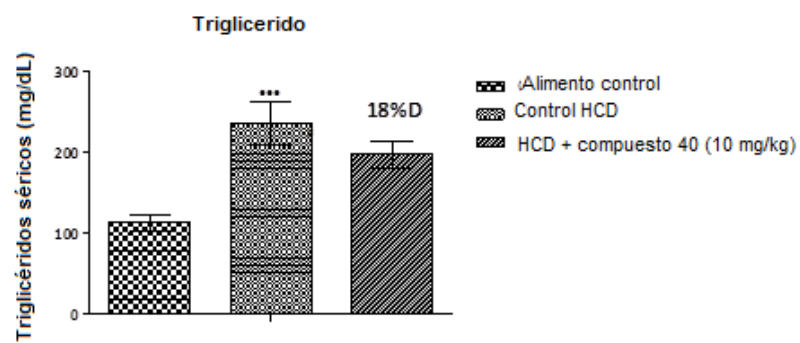


Fig37B

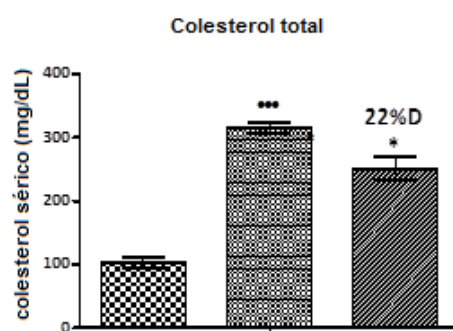


Fig37C

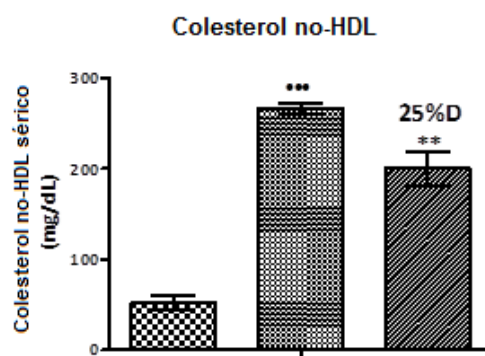


Fig. 37D

