

DERIVADOS DE INDENONA NOVEDOSOS Y USOS DE LOS MISMOS

Campo Técnico

La presente divulgación se refiere a un derivado de indenona novedoso o un isómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y uso del mismo para (i) inhibir la agregación de amiloide-beta y/o desagregar agregados de amiloide-beta, (ii) inhibir la agregación de proteína tau y/o desagregar agregados de proteína tau, y/o (iii) inhibir la hiperfosforilación de proteína tau, y uso del mismo para la prevención o tratamiento de una enfermedad cerebral neurodegenerativa.

Técnica Antecedente

Las enfermedades cerebrales neurodegenerativas son enfermedades que causan cambios degenerativos en las células nerviosas del sistema nervioso central y, por lo tanto, conducen a diversos síntomas, tales como deterioro de las funciones motoras y sensoriales, e inhibición de funciones causales de orden superior tales como la memoria, aprendizaje y razonamiento aritmético. Las enfermedades neurodegenerativas comunes del cerebro incluyen la enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, trastornos de la memoria y similares. En las enfermedades cerebrales neurodegenerativas, la muerte de las células neuronales se produce debido a una progresión rápida o lenta de la necrosis o apoptosis. Por lo tanto, para el desarrollo de un método de prevención, regulación y tratamiento de las enfermedades del sistema nervioso central, es necesario comprender el mecanismo de muerte de las neuronas.

Como agentes causantes de enfermedades cerebrales neurodegenerativas, dos tipos de proteínas, a saber, la amiloide-beta y la proteína tau, están atrayendo la atención.

La amiloide-beta humana es una molécula peptídica que contiene aproximadamente 36-43 aminoácidos, y se sabe que el autoensamblaje de la amiloide-beta en oligómeros o agregados está implicado en el desarrollo de enfermedades neurológicas tales como la enfermedad de Alzheimer. Específicamente, las moléculas del péptido amiloide-beta se obtienen mediante

la escisión de la proteína precursora del amiloide (APP; UniProtKB P05067) con beta secretasa y gamma secretasa, y estas moléculas de péptido amiloide-beta se agregan para formar oligómeros neurotóxicos, causando de esta manera enfermedades cerebrales neurodegenerativas.

Además, la proteína tau consiste en cuatro partes: el saliente de terminal N, el dominio de agregación de prolina, el dominio de unión a microtúbulos y el terminal C, y se sabe que la hiperfosforilación o agregación anormal de la proteína tau en las neuronas del sistema nervioso central causa enfermedades cerebrales neurodegenerativas tales como la enfermedad de Parkinson y la tauopatía.

Por lo tanto, un material que inhibe la agregación de amiloide-beta o la desagregación de los agregados de amiloide-beta, que inhibe la agregación de la proteína tau o que desagrega los agregados de la proteína tau, o inhibe la hiperfosforilación de la proteína tau, se puede sugerir como agente terapéutico para las enfermedades cerebrales neurodegenerativas.

Descripción Detallada de la Divulgación

Problema Técnico

Un objetivo de la presente divulgación es proporcionar un derivado de indenona novedoso o un isómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo que sea eficaz en (i) inhibir la agregación de amiloide-beta y/o desagregar agregados de amiloide-beta, ii) inhibir la agregación de proteína tau y/o desagregar agregados de proteína tau, y/o (iii) inhibir la hiperfosforilación de proteína tau.

Otro objetivo de la presente divulgación es proporcionar una composición farmacéutica para prevenir o tratar una enfermedad cerebral neurodegenerativa, que incluye el derivado de indenona novedoso o el isómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo como ingrediente activo.

Otro objetivo de la presente divulgación es proporcionar un alimento funcional y saludable para prevenir o mejorar una enfermedad cerebral neurodegenerativa, que incluye el derivado de indenona novedoso o el isómero o sal sitológicamente aceptable del mismo como ingrediente activo.

Otro objetivo de la presente divulgación es proporcionar una composición que incluye el derivado de indenona novedoso o el isómero o sal aceptable del mismo.

Otro objetivo de la presente divulgación es proporcionar una composición farmacéutica que incluye el derivado de indenona novedoso o el isómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otro objetivo de la presente divulgación es proporcionar un método para (i) inhibir la agregación de amiloide-beta y/o desagregar agregados de amiloide-beta, (ii) inhibir la agregación de proteína tau o desagregar agregados de proteína tau, y/o inhibir la fosforilación de proteína tau, o (iii) tratar o prevenir una enfermedad cerebral neurodegenerativa, el método incluye administrar el derivado de indenona novedoso o el isómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo a un sujeto en necesidad del mismo.

Otro objetivo de la presente divulgación es proporcionar uso del derivado de indenona novedoso o el isómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo para (i) inhibir la agregación de amiloide-beta y/o desagregar agregados de amiloide-beta, (ii) inhibir la agregación de proteína tau o desagregar agregados de proteína tau y/o inhibir la fosforilación de proteína tau, o (iii) tratar o prevenir una enfermedad cerebral neurodegenerativa.

Solución técnica

A continuación, se describirá con más detalle la presente divulgación.

A lo largo de la especificación, “que incluye” un elemento significa que otros elementos se pueden incluir aún más en lugar de excluir otros elementos, a menos que se indique específicamente lo contrario.

El término “isómero”, como se utiliza en el presente documento, se refiere a un compuesto de la presente divulgación o a una sal del mismo que tiene la misma fórmula química o molecular, pero es estructural o estéricamente diferente. Dichos isómeros incluyen isómeros estructurales tales como tautómeros, isómeros R o S que tienen un centro de carbono asimétrico, estereoisómeros tales como isómeros geométricos (trans, cis) e isómeros ópticos (enantiómeros). Todos estos isómeros y mezclas de los mismos también entran en el alcance de

la presente divulgación.

El término “halógeno” se refiere a F, Cl, Br o I, a menos que se especifique lo contrario.

El término “alquilo C₁₋₆” se refiere a una fracción de hidrocarburo saturado lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. Ejemplos específicos de alquilo C₁₋₆ incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, terc-butilo, sec-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, terc-pentilo, 1-metilbutilo, n-hexilo, 1-metilpentilo, 2-metilpentilo, 4-metil-2-pentilo, 3,3-dimetilbutilo y 2-etilbutilo. En una realización, el grupo alquilo se puede sustituir con uno o más sustituyentes, por ejemplo, de 1 a 3 halógenos o alquilos C₁₋₆.

El término “alcoxi C₁₋₆” se refiere al -O-alquilo C₁₋₆, y los ejemplos del mismo incluyen, pero no se limitan a, metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, terc-butoxi, n-pentoxi, isopentoxi, sec-pentoxi, neopentoxi, y hexiloxi. En una realización, el grupo alcoxi se puede sustituir con uno o más sustituyentes, por ejemplo, de 1 a 3 halógenos o alquilos C₁₋₆.

El término “arilo” se refiere a un anillo aromático de hidrocarburo monocíclico o bicíclico. Es decir, el arilo como se utiliza en el presente documento puede incluir biarilos tales como fenilo, naftilo y similares, a menos que se defina lo contrario. En una realización de la presente divulgación, arilo C₆₋₁₀ se refiere a un anillo aromático que tiene de 6 a 10 átomos de carbono. En una realización, 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de cada anillo del grupo arilo se pueden sustituir por un sustituyente.

El término “heteroarilo” se refiere a un heterociclo aromático monocíclico o bicíclico de 5 a 10 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de N, O y S. Es decir, el heteroarilo se refiere a un heterociclo aromático de 5 o 6 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, o un anillo bicíclico en el que el anillo heteroarilo se fusiona con un anillo de benceno u otro anillo heteroarilo. En una realización, 0, 1, 2, 3 o 4 átomos de cada anillo del grupo heteroarilo se pueden sustituir por un sustituyente. Ejemplos de heteroarilos monocíclicos pueden incluir, pero no se limitan a,

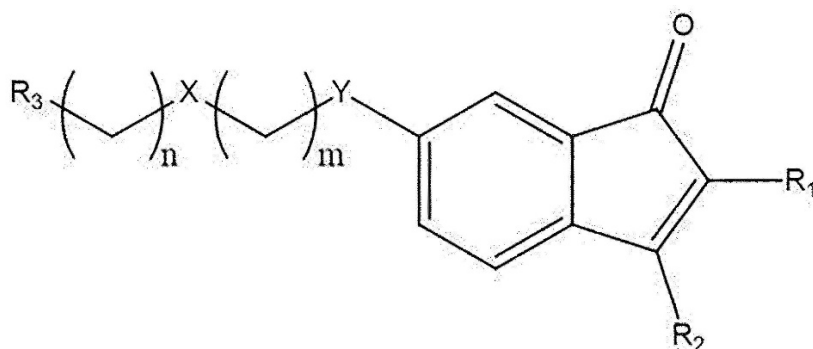
tiazolilo, oxazolilo, tiofenilo, furanilo, pirrolilo, imidazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, triazolilo, triazinilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, oxadiazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo y grupos similares. Los ejemplos de heteroarilos bicíclicos pueden incluir, pero no se limitan a, indolilo, azaindolilo, indolinilo, benzotiofenilo, benzofuranilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, bencisoxazolilo, benzotiazolilo, benztiadiazolilo, benztriazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinoxalinilo, purinilo, furopiridinilo y grupos similares.

El término “heterociclilo” se refiere a un anillo carbocíclico saturado o parcialmente insaturado de 5 a 10 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, distintos de los átomos de carbono. En una realización, el heterociclilo puede ser un heterociclo alifático de 5 o 6 miembros, o un anillo bicíclico en el que el anillo heterociclilo se fusiona con un anillo de benceno u otro anillo heterociclilo. En una realización, 0, 1, 2, 3 o 4 átomos de cada anillo del grupo heterociclilo se pueden sustituir por un sustituyente. Por ejemplo, el heterociclilo puede ser azetidino, pirrolidino, tetrahidrofuranilo, tetrahidro-tienilo, pirazolidino, imidazolidino, oxazolidino, isoxazolidino, tiazolidino, dioxolilo, piperidino, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, piperazino, morfolino, tiomorfolino, 1,1-dioxo-tiomorfolin-4-ilo, azepano, diazepano, homopiperazino, oxazepano, indolilo, isoindolilo, dihidroindolilo, dioxoisoindolinilo, dihidrofurilo, dihidroimidazolinilo, dihidroxazolilo, dihidrobenzodioxinilo, tetrahidropiridinilo, dihidropiranilo, dihidrobenzofuranilo, benzodioxolilo, o benzodioxanilo.

El término “sustitución” se refiere al reemplazo de un átomo de hidrógeno en una estructura molecular por un sustituyente de tal manera que un compuesto químicamente estable resulta de dicha sustitución sin exceder la valencia en el átomo designado. Por ejemplo, “el grupo A se sustituye por el sustituyente B” puede significar que un átomo de hidrógeno unido a un átomo tal como carbono que constituye la estructura principal del grupo A se sustituye con el sustituyente B, de tal manera que el grupo A y el grupo B forman un enlace covalente.

La presente divulgación proporciona un compuesto de la Fórmula 1 a continuación o un isómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

[Fórmula 1]



en el que, en la Fórmula 1,

X es un enlace directo u O;

Y es O o S;

n es un entero desde 0 hasta 5;

m es un entero desde 1 hasta 5;

R₁ es halógeno, alquilo C₁₋₆-, arilo C₆₋₁₀-, -alquilo C₁₋₆-arilo C₆₋₁₀-, o heteroarilo de 5 o 6 miembros, en el que el alquilo C₁₋₆-, el arilo C₆₋₁₀-, el -alquilo C₁₋₆-arilo C₆₋₁₀-, y el heteroarilo de 5 o 6 miembros cada uno puede ser independientemente no sustituido o sustituido con 1 a 4 halógenos, hidroxí, CN, -NH₂, -CF₃, alquilo C₁₋₆-, -alquilo C₁₋₆-CN, -O-alquilo C₁₋₆-, -NH-alquilo C₁₋₆-, o -N(alquilo C₁₋₆)₂;

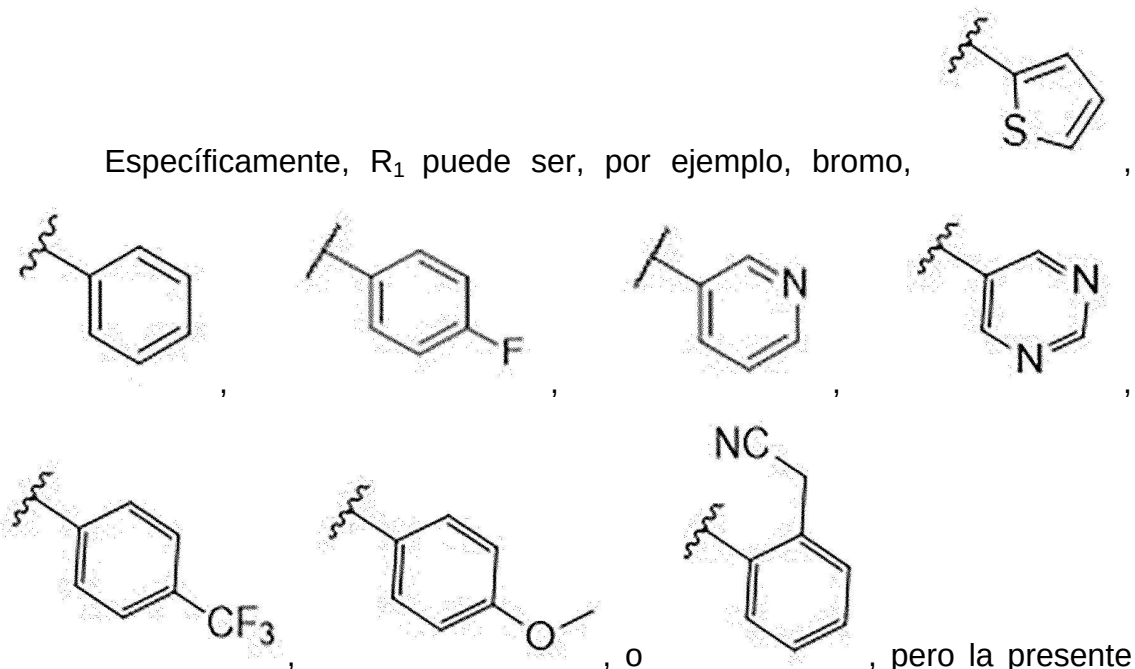
R₂ es heteroarilo de 5 o 6 miembros, en el que el heteroarilo de 5 o 6 miembros puede ser no sustituido o sustituido con 1 a 4 halógenos, -CF₃, o alquilo C₁₋₆-;

R₃ es arilo C₆₋₁₀-, heteroarilo de 5 o 6 miembros, o heterociclilo de 5 a 10 miembros, en el que el arilo C₆₋₁₀-, el heteroarilo de 5 o 6 miembros, y el heterociclilo de 5 a 10 miembros cada uno puede ser independientemente no sustituido o sustituido con 1 a 4 halógenos, hidroxí, CN, -NH₂, -CF₃, alquilo C₁₋₆-, -alquilo C₁₋₆-CN, -O-alquilo C₁₋₆-, -NH-alquilo C₁₋₆-, o -N(alquilo C₁₋₆)₂; y

El heteroarilo es un heterociclo aromático que contiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados de N, O, y S, y el heterociclilo es un heterociclo

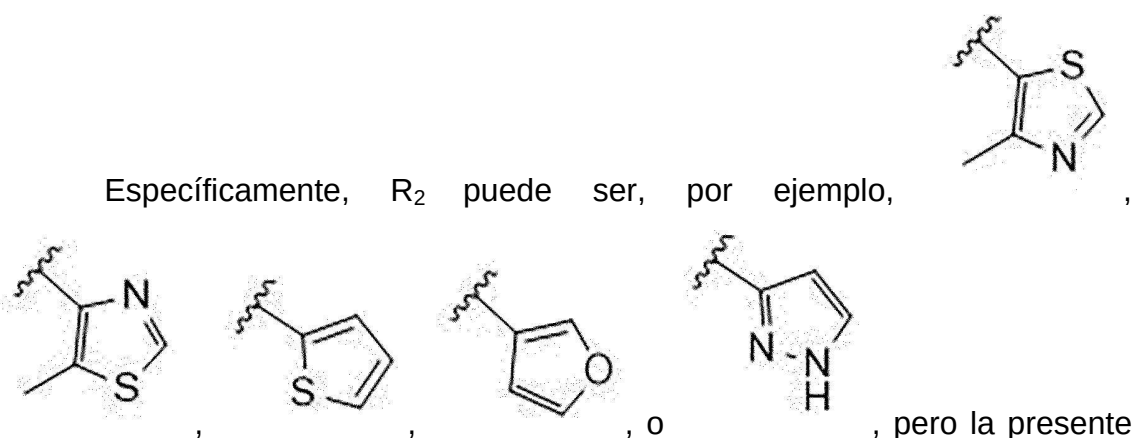
alifático que contiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados de N, O, y S.

En una realización, en el que el compuesto de la Fórmula 1, R_1 es halógeno, fenilo, piridinilo, pirimidinilo, o tiofenilo, en el que el fenilo, el piridinilo, el pirimidinilo, y el tiofenilo cada uno puede ser independientemente no sustituido o sustituido con 1 a 4 halógenos, hidroxilo, CN, $-CF_3$, alquilo C_{1-6} , -alquilo C_{1-6} -CN, o -O-alquilo C_{1-6} .



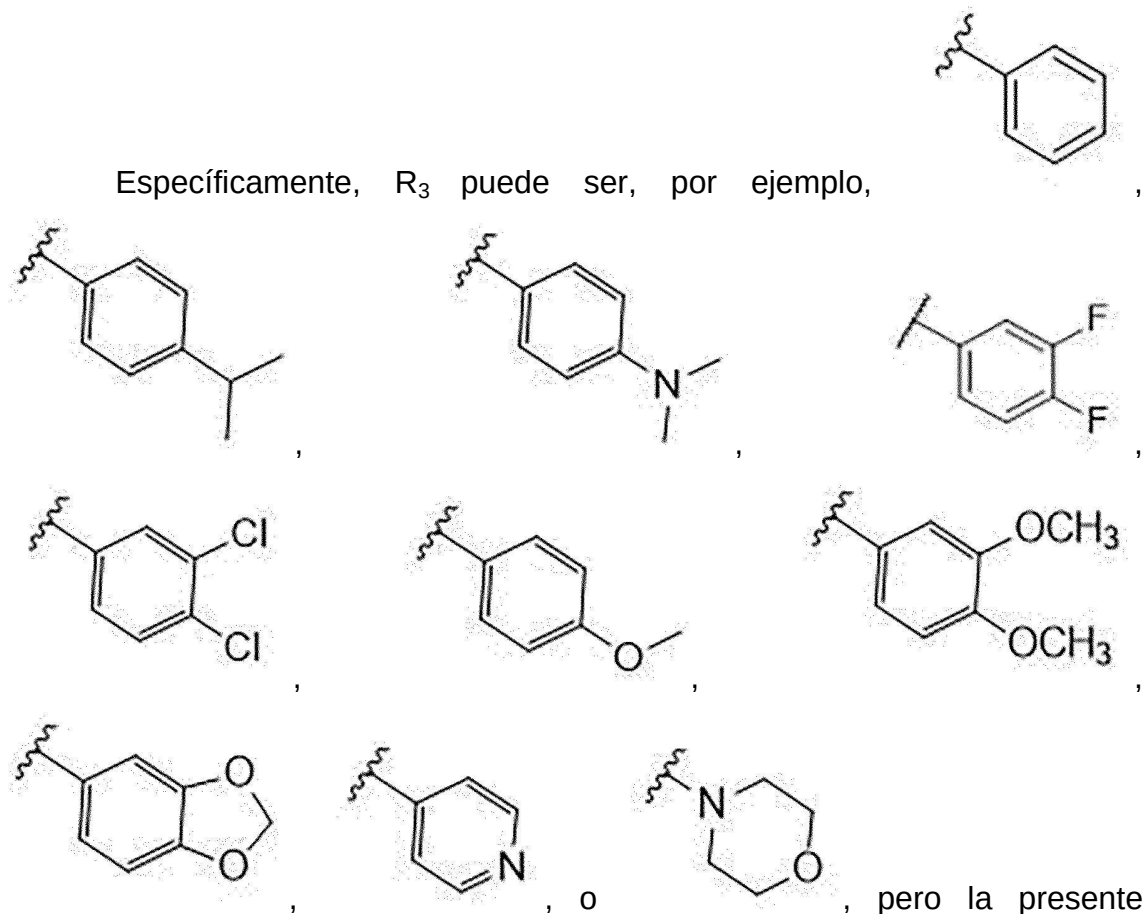
divulgación no se limita a esto.

En una realización, en el compuesto de la Fórmula 1, R_2 es furanilo, tiofenilo, tiazolilo, o pirazolilo, en el que el tiazolilo, el furanilo, el tiofenilo, y el pirazolilo cada uno puede ser independientemente no sustituido o sustituido con 1 a 4 halógenos, $-CF_3$, o alquilo C_{1-6} .



divulgación no se limita a esto.

En una realización, en el compuesto de la Fórmula 1, R_3 es fenilo, piridinilo, morfolinilo, o benzodioxolilo, en el que el fenilo, el piridinilo, el morfolinilo, y el benzodioxolilo cada uno puede ser independientemente no sustituido o sustituido con 1 a 4 halógenos, hidroxilo, $-NH_2$, $-CF_3$, alquilo C_{1-6} , $-O$ -alquilo C_{1-6} , $-NH$ -alquilo C_{1-6} , o $-N$ (alquilo C_{1-6})₂.



En una realización, en el compuesto de la Fórmula 1, R_1 es halógeno, fenilo, piridinilo, pirimidinilo, o tiofenilo, en el que el fenilo, el piridinilo, el pirimidinilo, y el tiofenilo cada uno puede ser independientemente no sustituido o sustituido con 1 a 4 halógenos, hidroxilo, CN, $-CF_3$, alquilo C_{1-6} , $-O$ -alquilo C_{1-6} , $-NH$ -alquilo C_{1-6} , o $-N$ (alquilo C_{1-6})₂.

R_2 es furanilo, tiofenilo, tiazolilo, o pirazolilo, en el que el tiazolilo, el furanilo, el tiofenilo, y el pirazolilo cada uno puede ser independientemente no sustituido o sustituido con 1 a 4 halógenos, hidroxilo, CN, $-CF_3$, alquilo C_{1-6} , $-O$ -alquilo C_{1-6} , $-NH$ -alquilo C_{1-6} , o $-N$ (alquilo C_{1-6})₂.

sustituido o sustituido con 1 a 4 halógenos, -CF₃, o alquilo C₁₋₆-, y

R₃ es fenilo, piridinilo, morfolinilo, o benzodioxolilo, en el que el fenilo, el piridinilo, el morfolinilo, y el benzodioxolilo cada uno puede ser independientemente no sustituido o sustituido con 1 a 4 halógenos, hidroxilo, -NH₂, -CF₃, alquilo C₁₋₆-, -O-alquilo C₁₋₆-, -NH-alquilo C₁₋₆-, o -N(alquilo C₁₋₆)₂.

Ejemplos específicos del compuesto de la Fórmula 1 de acuerdo con la presente divulgación son, pero no se limitan a, los siguientes compuestos:

- (1) 3-(4-metiltiazol-5-il)-6-(3-fenilpropoxi)-2-(piridin-3-il)-1H-inden-1-ona;
- (2) 2-(2-(3-(4-metiltiazol-5-il)-1-oxo-6-(3-fenilpropoxi)-1H-inden-2-il)fenil)acetonitrilo;
- (3) 2-bromo-3-(4-metiltiazol-5-il)-6-(3-fenilpropoxi)-1H-inden-1-ona;
- (4) 3-(5-metiltiazol-4-il)-6-(3-morfolinopropoxi)-2-(piridin-3-il)-1H-inden-1-ona;
- (5) 2-bromo-3-(5-metiltiazol-4-il)-6-(3-morfolinopropoxi)-1H-inden-1-ona;
- (6) 6-(3-fenilpropoxi)-2-(piridin-3-il)-3-(tiofen-2-il)-1H-inden-1-ona;
- (7) 6-(3-fenilpropoxi)-3-(1H-pirazol-3-il)-2-(piridin-3-il)-1H-inden-1-ona;
- (8) 3-(5-metiltiazol-4-il)-6-(3-fenilpropoxi)-2-(piridin-3-il)-1H-inden-1-ona;
- (9) 3-(furan-3-il)-6-(3-fenilpropoxi)-2-(piridin-3-il)-1H-inden-1-ona;
- (10) 3-(4-metiltiazol-5-il)-2-fenil-6-(3-fenilpropoxi)-1H-inden-1-ona;
- (11) 3-(4-metiltiazol-5-il)-6-(3-fenilpropoxi)-2-(pirimidin-5-il)-1H-inden-1-ona;
- (12) 3-(4-metiltiazol-5-il)-6-(3-fenilpropoxi)-2-(tiofen-2-il)-1H-inden-1-ona;
- (13) 3-(4-metiltiazol-5-il)-2-(piridin-3-il)-6-(3-(piridin-4-il)propoxi)-1H-inden-1-ona;
- (14) 3-(4-metiltiazol-5-il)-6-fenetoxi-2-(piridin-3-il)-1H-inden-1-ona;
- (15) 3-(4-metiltiazol-5-il)-6-(4-fenilbutoxi)-2-(piridin-3-il)-1H-inden-1-ona;
- (16) 6-((benciloxi)metoxi)-3-(4-metiltiazol-5-il)-2-(piridin-3-il)-1H-inden-1-ona;
- (17) 3-(4-metiltiazol-5-il)-6-(2-fenoxietoxi)-2-(piridin-3-il)-1H-inden-1-ona;
- (18) 2-(4-metoxifenil)-3-(5-metiltiazol-4-il)-6-fenetoxi-1H-inden-1-ona;
- (19) 2-(4-metoxifenil)-3-(5-metiltiazol-4-il)-6-(4-fenilbutoxi)-1H-inden-1-ona;

ona;

(20) 6-((benciloxi)metoxi)-2-(4-metoxifenil)-3-(5-metiltiazol-4-il)-1H-inden-1-ona;

(21) 2-(4-metoxifenil)-3-(5-metiltiazol-4-il)-6-(2-fenoxietoxi)-1H-inden-1-ona;

(22) 2-(4-fluorofenil)-6-(2-(4-metoxifenoxi)etoxi)-3-(5-metiltiazol-4-il)-1H-inden-1-ona;

(23) 6-(2-(3,4-dimetoxifenoxi)etoxi)-2-(4-fluorofenil)-3-(5-metiltiazol-4-il)-1H-inden-1-ona;

(24) 6-(2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-iloxi)etoxi)-2-(4-fluorofenil)-3-(5-metiltiazol-4-il)-1H-inden-1-ona;

(25) 2-(4-fluorofenil)-3-(5-metiltiazol-4-il)-6-(2-(piridin-4-iloxi)etoxi)-1H-inden-1-ona;

(26) 6-(2-(3,4-diclorofenoxi)etoxi)-3-(5-metiltiazol-4-il)-2-(pirimidin-5-il)-1H-inden-1-ona;

(27) 6-(2-(3,4-difluorofenoxi)etoxi)-3-(5-metiltiazol-4-il)-2-(pirimidin-5-il)-1H-inden-1-ona;

(28) 3-(5-metiltiazol-4-il)-6-fenetoxi-2-(tiofen-2-il)-1H-inden-1-ona;

(29) 3-(5-metiltiazol-4-il)-6-(4-fenilbutoxi)-2-(tiofen-2-il)-1H-inden-1-ona;

(30) 6-((benciloxi)metoxi)-3-(5-metiltiazol-4-il)-2-(tiofen-2-il)-1H-inden-1-ona;

(31) 3-(5-metiltiazol-4-il)-6-(2-fenoxietoxi)-2-(tiofen-2-il)-1H-inden-1-ona;

(32) 6-(2-(4-metoxifenoxi)etoxi)-3-(5-metiltiazol-4-il)-2-(4-(trifluorometil)fenil)-1H-inden-1-ona;

(33) 6-(2-(3,4-dimetoxifenoxi)etoxi)-3-(5-metiltiazol-4-il)-2-(4-(trifluorometil)fenil)-1H-inden-1-ona;

(34) 6-(2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-iloxi)etoxi)-3-(5-metiltiazol-4-il)-2-(4-(trifluorometil)fenil)-1H-inden-1-ona;

(35) 3-(5-metiltiazol-4-il)-6-(2-(piridin-4-iloxi)etoxi)-2-(4-(trifluorometil)fenil)-1H-inden-1-ona;

(36) 6-(2-(3,4-diclorofenoxi)etoxi)-3-(5-metiltiazol-4-il)-2-(tiofen-2-il)-1H-

inden-1-ona;

(37) 6-(2-(3,4-difluorofenoxi)etoxi)-3-(5-metiltiazol-4-il)-2-(tiofen-2-il)-1H-inden-1-ona;

(38) 3-(furan-3-il)-6-fenetoxi-2-(piridin-3-il)-1H-inden-1-ona;

(39) 3-(furan-3-il)-6-(4-fenilbutoxi)-2-(piridin-3-il)-1H-inden-1-ona;

(40) 6-((benciloxi)metoxi)-3-(furan-3-il)-2-(piridin-3-il)-1H-inden-1-ona;

(41) 3-(furan-3-il)-6-(2-fenoxietoxi)-2-(piridin-3-il)-1H-inden-1-ona;

(42) 3-(furan-3-il)-6-(2-(4-metoxifenoxi)etoxi)-2-(piridin-3-il)-1H-inden-1-ona;

(43) 6-(2-(3,4-dimetoxifenoxi)etoxi)-3-(furan-3-il)-2-(piridin-3-il)-1H-inden-1-ona;

(44) 6-(2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-iloxi)etoxi)-3-(furan-3-il)-2-(piridin-3-il)-1H-inden-1-ona;

(45) 3-(furan-3-il)-2-(piridin-3-il)-6-(2-(piridin-4-iloxi)etoxi)-1H-inden-1-ona;

(46) 6-(2-(3,4-diclorofenoxi)etoxi)-3-(furan-3-il)-2-(piridin-3-il)-1H-inden-1-ona;

(47) 6-(2-(3,4-difluorofenoxi)etoxi)-3-(furan-3-il)-2-(piridin-3-il)-1H-inden-1-ona;

(48) 6-(2-(4-(dimetilamino)fenoxi)etoxi)-3-(furan-3-il)-2-(piridin-3-il)-1H-inden-1-ona;

(49) 3-(furan-3-il)-6-(2-(4-isopropilfenoxi)etoxi)-2-(piridin-3-il)-1H-inden-1-ona;

(50) 3-(furan-3-il)-6-(((4-metoxibencil)oxi)metoxi)-2-(piridin-3-il)-1H-inden-1-ona; o

una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

La presente divulgación incluye una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de la Fórmula 1.

La sal farmacéuticamente aceptable debe tener una baja toxicidad para los humanos y no debe tener ningún efecto negativo sobre la actividad biológica y las propiedades fisicoquímicas de un compuesto original.

Por ejemplo, la sal farmacéuticamente aceptable puede ser una sal de adición ácida formada por ácido libre farmacéuticamente aceptable.

El ácido libre puede ser un ácido inorgánico o un ácido orgánico. En este sentido, el ácido inorgánico puede ser ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido perclórico, ácido brómico o similares, y el ácido orgánico puede ser ácido acético, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-tolueno sulfúrico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido malónico, ácido ftálico, ácido succínico, ácido láctico, ácido cítrico, ácido glucónico, ácido tartárico, ácido salicílico, ácido málico, ácido oxálico, ácido benzoico, ácido embónico, ácido aspártico, ácido glutámico o similares.

La sal de adición ácida se puede preparar por un método convencional, por ejemplo, al disolver el compuesto de la Fórmula 1 en una cantidad excesiva de una solución ácida acuosa y precipitar la sal utilizando un disolvente orgánico miscible en agua, tal como metanol, etanol, acetona o acetonitrilo.

Además, la sal farmacéuticamente aceptable puede ser una sal de metal alcalino (sal de sodio o similar) o una sal de metal alcalinotérreo (sal de potasio o similar).

La sal de metal alcalino o la sal de metal alcalinotérreo se puede obtener, por ejemplo, al disolver el compuesto de la Fórmula 1 en una cantidad excesiva de una solución de hidróxido de metal alcalino o hidróxido de metal alcalinotérreo, filtrar la sal compuesta no disuelta y luego evaporar y secar el filtrado.

Además, el compuesto de la presente divulgación puede tener un centro de carbono quiral y, por lo tanto, puede existir en forma de un isómero R o S, un compuesto racémico, un enantiómero o mezcla individual, o un diastereómero o mezcla individual, y todos estos estereoisómeros y mezclas de los mismos pueden estar dentro del alcance de la presente divulgación.

Además, el compuesto de la presente divulgación puede incluir un hidrato y solvato del compuesto de la Fórmula 1. El hidrato y el solvato se pueden preparar utilizando un método conocido, y son preferiblemente no tóxicos y solubles en agua. En particular, el hidrato y el solvato se pueden combinar preferiblemente con 1 a 5 moléculas de agua y un disolvente alcohólico (en

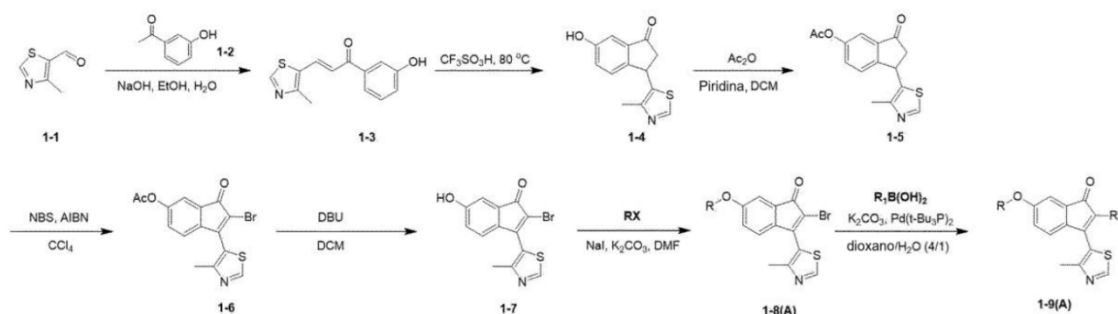
particular, etanol o similar), respectivamente.

La presente divulgación también proporciona un método para preparar el compuesto de la Fórmula 1.

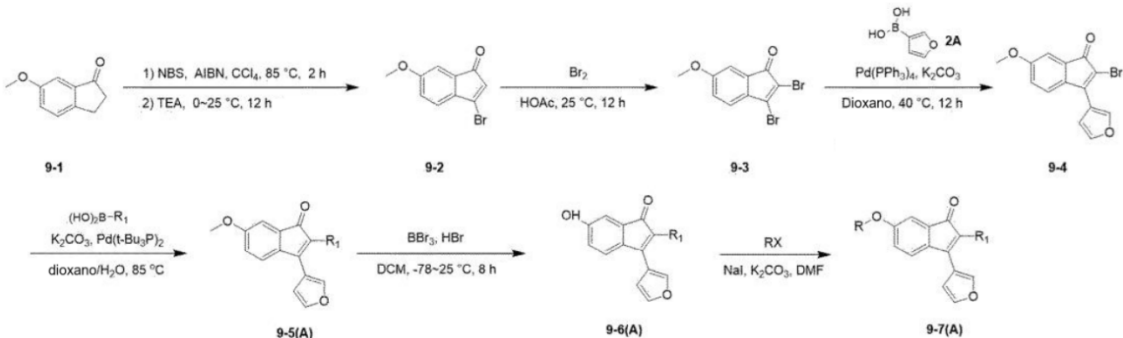
Específicamente, el compuesto de la Fórmula 1 se puede preparar mediante los métodos que se muestran en los Esquemas de Reacción 1 a 5 a continuación, pero los métodos de preparación no se limitan a estos. En particular, los expertos con conocimientos básicos en la técnica comprenderán perfectamente que el compuesto de la Fórmula 1 de la presente divulgación se puede preparar por diversos métodos utilizando técnicas bien conocidas en el arte.

Los esquemas de reacción 1 a 5 que figuran a continuación ilustran las etapas de un método de preparación de compuestos representativos de acuerdo con la presente divulgación, y varios compuestos de la presente divulgación se pueden preparar al cambiar los reactivos y disolventes utilizados en las siguientes etapas de preparación o al cambiar el orden de reacción.

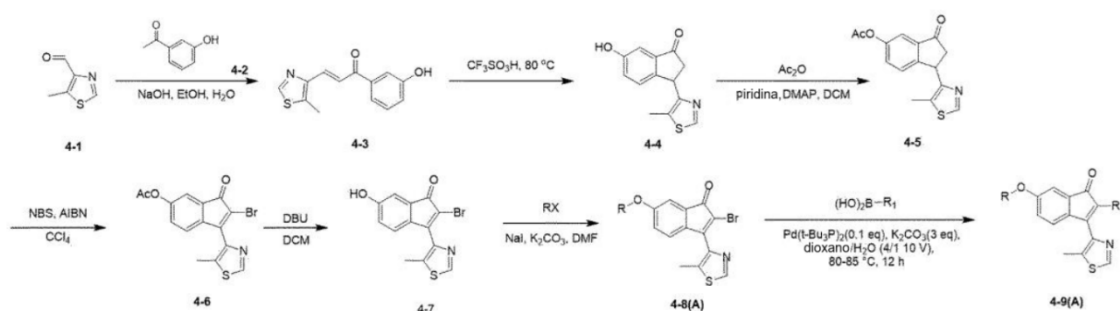
[Esquema de Reacción 1]



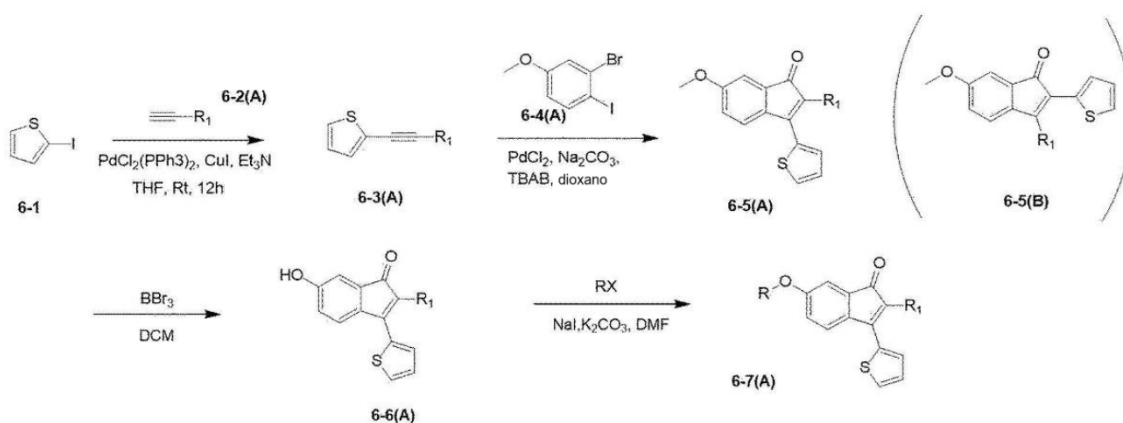
[Esquema de Reacción 2]



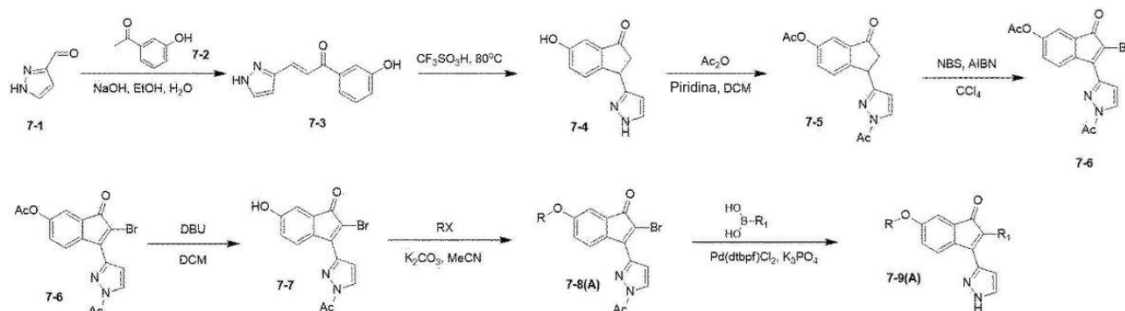
[Esquema de Reacción 3]



[Esquema de Reacción 4]



[Esquema de Reacción 5]



Los compuestos objetivo producidos de acuerdo con los esquemas de reacción anteriores se pueden separar y purificar mediante un método convencional, por ejemplo, cromatografía en columna, recristalización o similares.

La presente divulgación proporciona una composición que incluye el compuesto de la Fórmula 1 o el isómero o sal aceptable del mismo.

La presente divulgación proporciona una composición que incluye el compuesto de la Fórmula 1 o el isómero o sal aceptable del mismo como ingrediente activo.

La presente divulgación también proporciona una composición farmacéutica para prevenir o tratar una enfermedad cerebral neurodegenerativa, que incluye el compuesto de la Fórmula 1 o el isómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo como ingrediente activo.

Dado que el compuesto de la Fórmula 1 o el isómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo tiene los efectos de inhibir la agregación de amiloide-beta o desagregar agregados de amiloide-beta, inhibir la agregación de proteína tau o desagregar agregados de proteína tau, e inhibir la fosforilación de proteína tau, el compuesto o una composición farmacéutica que incluye el mismo se puede utilizar eficazmente en la prevención o tratamiento de enfermedades cerebrales neurodegenerativas, por ejemplo, enfermedades asociadas con la inhibición de la agregación de amiloide-beta y/o la desagregación de los agregados de amiloide-beta, la inhibición de la agregación de proteína tau y/o la desagregación de los agregados de proteína tau, y/o la inhibición de la fosforilación de proteína tau.

El término “prevención”, como se utiliza en el presente documento, se refiere a cualquier acción que inhiba o retrase la aparición, progresión y recurrencia de las enfermedades anteriores mediante la administración del compuesto o la composición farmacéutica de acuerdo con la presente divulgación, y el término “tratamiento”, como se utiliza en el presente documento, se refiere a cualquier acción que mejore o altere beneficiosamente los síntomas de las enfermedades anteriores mediante la administración del compuesto o la composición farmacéutica de acuerdo con la presente divulgación.

El término “enfermedad cerebral neurodegenerativa”, como se utiliza en el presente documento, se refiere a todas las enfermedades asociadas con cambios degenerativos en el cerebro y, en particular, se refiere de manera integral a todas las enfermedades (enfermedades cerebrales) que pueden ser causadas por uno o más factores seleccionados de la agregación de amiloide-beta, la agregación de proteína tau y la hiperfosforilación de proteína tau, en el cerebro y/o las células nerviosas cerebrales.

En una realización, la enfermedad cerebral neurodegenerativa que se

puede prevenir o tratar mediante el uso del compuesto o la composición farmacéutica de acuerdo con la presente divulgación puede ser, pero no se limita a, cualquiera seleccionada del grupo que consiste en demencia, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Alzheimer preclínica, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, deterioro cognitivo leve, angiopatía amiloide cerebral, síndrome de Down, apoplejía amiloide, enfermedad amiloide sistémica, amiloidosis holandesa, enfermedad de Niemann-Pick, demencia senil, esclerosis lateral amiotrófica, atrofia espinocerebelosa, síndrome de Tourette, ataxia de Friedrich, enfermedad de Machado-Joseph, demencia con cuerpos de Lewy, distonía, parálisis supranuclear progresiva y demencia frontotemporal, y puede ser cualquier enfermedad causada por la agregación de amiloide-beta, la agregación de proteína tau y/o la fosforilación de proteína tau.

En una realización, la presente divulgación proporciona una composición farmacéutica para inhibir la agregación de amiloide-beta y/o desagregar agregados de amiloide-beta, la composición farmacéutica incluye el compuesto de la Fórmula 1 o el isómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo como ingrediente activo.

En una realización, la presente divulgación proporciona una composición farmacéutica para inhibir la agregación de proteína tau o desagregar agregados de proteína tau y/o inhibir la fosforilación de proteína tau, la composición farmacéutica incluye el compuesto de la Fórmula 1 o el isómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo como ingrediente activo.

La presente divulgación proporciona el uso del compuesto de la Fórmula 1 o el isómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la prevención o tratamiento de una enfermedad asociada con la inhibición de agregación de amiloide-beta y/o la desagregación de agregados de amiloide-beta, por ejemplo, una enfermedad cerebral neurodegenerativa.

La presente divulgación proporciona el uso del compuesto de la Fórmula 1 o el isómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo para inhibir la agregación de amiloide-beta y/o desagregar agregados de amiloide-beta.

La presente divulgación proporciona el uso del compuesto de la Fórmula

1 o el isómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo para inhibir la agregación de proteína tau o desagregar agregados de proteína tau y/o inhibir la fosforilación de proteína tau.

La presente divulgación proporciona el uso del compuesto de la Fórmula 1 o el isómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo para preparar un fármaco para la prevención o tratamiento de una enfermedad asociada con la inhibición de agregación de amiloide-beta y/o la desagregación de agregados de amiloide-beta, por ejemplo, una enfermedad cerebral neurodegenerativa.

La presente divulgación proporciona el uso del compuesto de la Fórmula 1 o el isómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo para preparar un fármaco para inhibir la agregación de amiloide-beta y/o desagregar agregados de amiloide-beta.

La presente divulgación proporciona el uso del compuesto de la Fórmula 1 o el isómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo para preparar un fármaco para inhibir la agregación de proteína tau o desagregar agregados de proteína tau y/o inhibir la fosforilación de proteína tau.

La presente divulgación también proporciona un método para prevenir o tratar una enfermedad asociada con la inhibición de agregación de amiloide-beta y/o la desagregación de agregados de amiloide-beta, el método incluye una etapa de administrar el compuesto de la Fórmula 1 o el isómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo a un sujeto en necesidad de la prevención o tratamiento de una enfermedad cerebral neurodegenerativa. El método puede incluir además, antes de la etapa de administración, una etapa de identificar un sujeto en necesidad de la prevención y/o tratamiento de una enfermedad cerebral neurodegenerativa.

La presente divulgación también proporciona un método para inhibir la agregación de amiloide-beta y/o desagregar agregados de amiloide-beta, el método incluye una etapa de administrar el compuesto de la Fórmula 1 o el isómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo a un sujeto en necesidad de la inhibición de agregación de amiloide-beta y/o la desagregación de agregados de amiloide-beta. El método puede incluir además, antes de la etapa

de administración, una etapa de identificar un sujeto en necesidad de la inhibición de agregación de amiloide-beta y/o la desagregación de agregados de amiloide-beta.

La presente divulgación proporciona un método para inhibir la agregación de proteína tau o desagregar agregados de proteína tau y/o inhibir la fosforilación de proteína tau, el método incluye una etapa de administrar el compuesto de la Fórmula 1 o el isómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo a un sujeto en necesidad de la inhibición de agregación de proteína tau y/o la desagregación de agregados de proteína tau, y/o la inhibición de fosforilación de proteína tau. El método puede incluir además, antes de la etapa de administración, una etapa de identificar un sujeto en necesidad de la inhibición de agregación de proteína tau, la desagregación de agregados de proteína tau, y/o la inhibición de fosforilación de proteína tau.

En una realización, la composición farmacéutica de acuerdo con la presente divulgación se puede administrar a un sujeto (paciente) seleccionado del grupo que consiste en:

(1) sujetos (pacientes) que tienen un mayor nivel de riesgo de agregación de amiloide-beta que los individuos normales;

(2) sujetos (pacientes) que tienen un mayor nivel de riesgo de agregación de proteína tau que los individuos normales;

(3) sujetos (pacientes) que tienen un mayor nivel de riesgo de fosforilación de proteína tau que los individuos normales; y

(4) sujetos (pacientes) que corresponden a dos o más de (1) a (3).

El nivel de agregación de la proteína amiloide-beta o tau se puede referir a la cantidad (concentración) de agregados de amiloide-beta o agregados de proteína tau, o a una relación entre el agregado de amiloide-beta o el agregado de proteína tau y el amiloide-beta total o la proteína tau total.

El nivel de fosforilación de proteína tau se puede referir a la cantidad (concentración) de proteína tau fosforilada o a la relación entre la proteína tau fosforilada y la proteína tau total.

El término “normal”, como se utiliza en el presente documento, se refiere

a un sujeto que no tiene la “enfermedad cerebral neurodegenerativa” definida anteriormente entre los individuos a los que se aplica la composición farmacéutica y los individuos de la misma especie, o un tejido o célula cerebral (neuronas cerebrales) separados y/o cultivados de los individuos.

El término “inhibición”, como se utiliza en el presente documento, se refiere a la inhibición de cualquier etapa entre la transcripción de genes, procesamiento del ARNm, traducción, translocación y maduración, o inhibición de la unión entre proteínas, activación de proteínas o transducción de señales a través de estas.

La composición farmacéutica de la presente divulgación puede incluir un portador farmacéuticamente aceptable, además del ingrediente activo. En este sentido, el portador farmacéuticamente aceptable, que se utiliza comúnmente en la formulación, puede ser, pero no se limita a, lactosa, dextrosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidón, goma arábica, fosfato de calcio, alginato, gelatina, silicato de calcio, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, celulosa, agua, jarabe, metilcelulosa, metilhidroxibenzoato, propilhidroxibenzoato, talco, estearato de magnesio y aceite mineral. Además, el portador farmacéuticamente aceptable puede incluir, además de los ingredientes anteriores, un lubricante, un agente humectante, un edulcorante, un agente aromatizante, un agente emulsionante, un agente de suspensión, un conservante y similares.

La composición farmacéutica de la presente divulgación se puede administrar por vía oral o parenteral (por ejemplo, por vía intravenosa, subcutánea, intraperitoneal o tópica) dependiendo del método deseado, y la dosificación de la misma puede variar dependiendo la condición y el peso corporal del paciente, la gravedad de la enfermedad, la forma del fármaco, las rutas de administración y el tiempo de administración, y se puede seleccionar adecuadamente por expertos con conocimientos básicos en la técnica.

La composición farmacéutica de la presente divulgación se puede administrar en una cantidad farmacéuticamente eficaz. El término “cantidad farmacéuticamente eficaz”, como se utiliza en el presente documento, se refiere a una cantidad suficiente para tratar enfermedades con una relación

beneficio/riesgo razonable aplicable al tratamiento médico, y un nivel de dosis eficaz se puede determinar de acuerdo con factores que incluyen los tipos de enfermedades de los pacientes, la gravedad de la enfermedad, la actividad de los fármacos, la sensibilidad a los fármacos, el tiempo de administración, las rutas de administración, la tasa de excreción, los períodos de tratamiento y los fármacos utilizados simultáneamente, y otros factores bien conocidos en el campo de la medicina.

La composición farmacéutica de acuerdo con la presente divulgación se puede administrar como un agente terapéutico individual o en combinación con otros agentes terapéuticos, y se puede administrar secuencial o simultáneamente con agentes terapéuticos convencionales, y se puede administrar en dosis únicas o múltiples. Es importante administrar la composición farmacéutica en la cantidad mínima que permita el logro de los máximos efectos sin efectos secundarios teniendo en cuenta todos los factores descritos anteriormente, y esto se puede determinar fácilmente por aquellos con conocimientos básicos en la técnica.

Específicamente, una cantidad efectiva de la composición farmacéutica de la presente divulgación puede variar de acuerdo con edad, género, condición y peso corporal de un paciente, la tasa de absorción, inactividad y excreción de ingredientes activos en el cuerpo, el tipo de enfermedad y los fármacos utilizados simultáneamente. En general, la composición farmacéutica se puede administrar diariamente o cada dos días a una dosis de 0,001 mg a 150 mg, preferiblemente, de 0,01 mg a 100 mg, por peso corporal (1 kg), o se puede administrar de una a tres veces al día. Sin embargo, la dosificación se puede aumentar o disminuir de acuerdo con la ruta de administración, la gravedad de la obesidad, género, peso corporal, edad y similares, y por lo tanto, la dosificación no pretende limitar el alcance de la presente divulgación de ninguna manera.

La presente divulgación también proporciona un método para prevenir, controlar o tratar una enfermedad cerebral neurodegenerativa, el método incluye una etapa de administrar la composición farmacéutica a un sujeto. El término "sujeto" como se utiliza en el presente documento se refiere a un sujeto en

necesidad del tratamiento de una enfermedad y, más específicamente, a un mamífero, tal como un primate humano o no humano, ratón, perro, gato, caballo y vaca.

La presente divulgación también proporciona un alimento funcional y saludable para prevenir y/o mejorar una enfermedad cerebral neurodegenerativa, que incluye el compuesto de la Fórmula 1 o el isómero o sal sitológicamente aceptable del mismo como ingrediente activo.

La presente divulgación proporciona un alimento funcional y saludable para inhibir la agregación de amiloide-beta y/o desagregar agregados de amiloide-beta, el alimento funcional y saludable incluye el compuesto de la Fórmula 1 o el isómero o sal sitológicamente aceptable del mismo como ingrediente activo.

La presente divulgación también proporciona un alimento funcional y saludable para inhibir la agregación de proteína tau, desagregar agregados de proteína tau, y/o inhibir la fosforilación de proteína tau, el alimento funcional y saludable incluye el compuesto de la Fórmula 1 o el isómero o sal sitológicamente aceptable del mismo como ingrediente activo.

El alimento funcional saludable se puede referir a un alimento preparado utilizando una materia prima o ingrediente que tiene un nutriente que es fácilmente deficiente en las comidas diarias o que tiene una función útil para el cuerpo humano, y también se puede referir a cualquier alimento que ayude a mantener la salud o a prevenir y/o mejorar una determinada enfermedad o síntoma y una forma del producto final no es particularmente limitada. Por ejemplo, los alimentos funcionales para la salud se pueden seleccionar del grupo que consiste en varios alimentos, composiciones de bebidas y aditivos alimentarios, pero la presente divulgación no se limita a estos.

Una cantidad del ingrediente activo (es decir, el compuesto de la Fórmula 1 o el isómero o sal sitológicamente aceptable del mismo) incluida en el alimento funcional para la salud se puede ajustar adecuadamente dependiendo del tipo de alimento, el uso previsto o similares y no es particularmente limitada.

Los alimentos funcionales saludables pueden incluir además uno o más

seleccionados del grupo que consiste en varios nutrientes, vitaminas, minerales (electrolitos), agentes aromatizantes, tales como agentes aromatizantes sintéticos o naturales, agentes colorantes, espesantes (queso, chocolate y similares), ácido péctico o sales del mismo, ácido algínico o sales del mismo, ácidos orgánicos, espesantes coloidales protectores, ajustadores de pH, estabilizadores, conservantes, glicerina, alcohol, agentes de carbonatación utilizados en bebidas carbonatadas y similares. Por lo general, se selecciona una relación de estos aditivos de 0,001 partes en peso a aproximadamente 20 partes en peso con respecto a 100 partes en peso del alimento funcional saludable total, pero la presente divulgación no se limita a esto.

Efectos Ventajosos de la Divulgación

Un derivado de indenona de acuerdo con la presente divulgación se puede utilizar efectivamente para la prevención o tratamiento de una enfermedad cerebral neurodegenerativa al (i) inhibir la agregación de amiloide-beta y/o desagregar agregados de amiloide-beta, (ii) inhibir la agregación de proteína tau y/o desagregar agregados de proteína tau, y/o (iii) inhibir la hiperfosforilación de proteína tau.

Breve Descripción de los Dibujos

La FIG. 1 ilustra gráficos que muestran los resultados de la confirmación de la desagregación de amiloide-beta ($A\beta$) de compuestos derivados de indenona 1 a 9 de acuerdo con la presente divulgación a través del ensayo de tioflavina-T.

La FIG. 2 ilustra gráficos que muestran los resultados de la confirmación de la desagregación de amiloide-beta ($A\beta$) de compuestos derivados de indenona 10 y 12 a 19 de acuerdo con la presente divulgación a través del ensayo de tioflavina-T.

La FIG. 3 ilustra gráficos que muestran los resultados de la confirmación de la desagregación de amiloide-beta ($A\beta$) de compuestos derivados de indenona 20 a 28 de acuerdo con la presente divulgación a través del ensayo de tioflavina-T.

La FIG. 4 ilustra gráficos que muestran los resultados de la confirmación

de la desagregación de amiloide-beta ($A\beta$) de compuestos derivados de indenona 29 a 37 de acuerdo con la presente divulgación a través del ensayo de tioflavina-T.

La FIG. 5 ilustra gráficos que muestran los resultados de la confirmación de la desagregación de amiloide-beta ($A\beta$) de compuestos derivados de indenona 38 a 46 de acuerdo con la presente divulgación a través del ensayo de tioflavina-T.

La FIG. 6 ilustra gráficos que muestran los resultados de la confirmación de la desagregación de amiloide-beta ($A\beta$) de compuestos derivados de indenona 47 a 50 de acuerdo con la presente divulgación a través del ensayo de tioflavina-T.

La FIG. 7 ilustra gráficos que muestran los resultados de la confirmación de la desagregación de tau de compuestos derivados de indenona 1 a 9 de acuerdo con la presente divulgación a través del ensayo de tioflavina-T.

La FIG. 8 ilustra gráficos que muestran los resultados de la confirmación de la desagregación de tau de compuestos derivados de indenona 10 y 12 a 19 de acuerdo con la presente divulgación a través del ensayo de tioflavina-T.

La FIG. 9 ilustra gráficos que muestran los resultados de la confirmación de la desagregación de tau de compuestos derivados de indenona 20 a 28 de acuerdo con la presente divulgación a través del ensayo de tioflavina-T.

La FIG. 10 ilustra gráficos que muestran los resultados de la confirmación de la desagregación de tau de compuestos derivados de indenona 29 a 37 de acuerdo con la presente divulgación a través del ensayo de tioflavina-T.

La FIG. 11 ilustra gráficos que muestran los resultados de la confirmación de la desagregación de tau de compuestos derivados de indenona 38 a 46 de acuerdo con la presente divulgación a través del ensayo de tioflavina-T.

La FIG. 12 ilustra gráficos que muestran los resultados de la confirmación de la desagregación de tau de compuestos derivados de indenona 47 a 50 de acuerdo con la presente divulgación a través del ensayo de tioflavina-T.

La FIG. 13 ilustra gráficos que muestran el efecto de reducir las placas amiloides de acuerdo con el tratamiento con compuestos derivados de indenona

en un modelo de Alzheimer de ratón TG 5xFADde acuerdo con un aspecto.

La FIG. 14 ilustra gráficos que muestran el efecto de reducir agregados de tau de acuerdo con el tratamiento con compuestos derivados de indenona en un modelo de Alzheimer en ratón TG PS19 de acuerdo con un aspecto.

Modo de Divulgación

A continuación, se describirán realizaciones de ejemplo para ayudar en la comprensión de la presente divulgación. Sin embargo, los siguientes ejemplos se proporcionarán para facilitar la comprensión de la presente divulgación y no pretenden limitar el alcance de la presente divulgación. Dado que las realizaciones pueden permitir varios cambios, estas realizaciones no están limitadas por los siguientes ejemplos y se pueden incorporar de diversas formas.

Las abreviaturas utilizadas en las presentes realizaciones son las siguientes:

LCMS	espectrometría de masas con cromatografía líquida
HPLC	cromatografía líquida de alta resolución
TLC	cromatografía en capa fina
RMN	resonancia magnética nuclear
M+	ion molecular original
Et	etilo
W	vatio
T	temperatura
Eq	equivalente
N	normal (equivalentes por litro)
N ₂	nitrógeno
Psi	Libras por pulgada cuadrada
PdCL ₂	Cloruro de paladio (II)
Pd ₂ (dba) ₃	Tris(debencilidienoacetona)dipaladio(0)
Pd(dtbpf)Cl ₂	[1,1'-bis(di-terc-butilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II)
Pd(dppf)Cl ₂	[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II)
PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	dicloropaladio (trifenilfosfina)
[(t-Bu) ₃ PH]BF ₄	[tri(terc-butil)fosfonio]tetrafluoroborato)

ACN	acetonitrilo
Ac ₂ O	anhídrido acético
AIBN	2,2-azobis(2-metilpropionitrilo)
DCM	diclorometano
DIAD	azodicarboxilato de diisopropilo
DMAP	4-dimetilaminopiridina
DMF	dimetilformamida
DMSO	sulfóxido de dimetilo
HOAc	ácido acético
TBAB	bromuro de tetrabutilamonio
MTBE	éter de metil terciario butilo
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
PEI	éter de petróleo
Py	piridina
EA	acetato de etilo= EtOAc

Método Experimental General

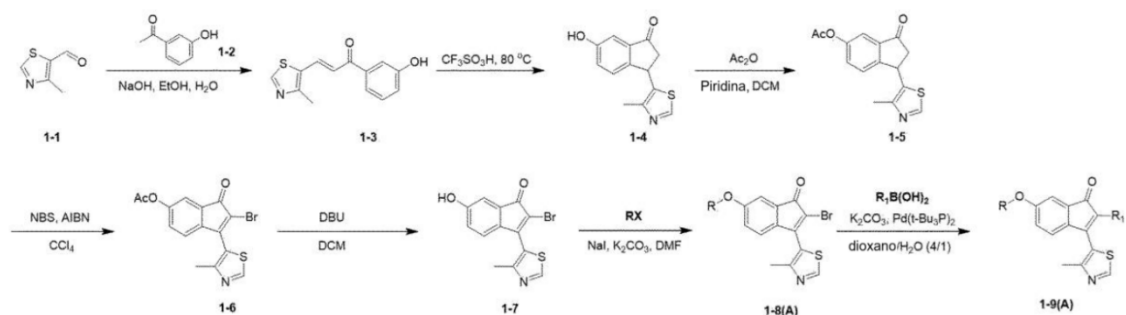
Se registraron los espectros de RMN ¹H a un Mercurio Varian de 400 MHz, y se utilizó trimetilsililo (TMS) como patrón interno.

Las mediciones de LCMS se realizaron utilizando un espectrómetro de masas cuadrupolar de la serie LC/MSD 1200 de Agilent (Columna: Ultimate XB-C18 (50 X 4,6 mm, 5 µm) que funciona en un modo de ionización ES (+) o (-): T = 30oC; caudal = 1,5 mL/min; longitud de onda detectada: 214 nm y 254 nm.

Preparación de Compuestos

Ejemplo 1. 3-(4-metiltiazol-5-il)-6-(3-fenilpropoxi)-2-(piridina-3-il)-1H-inden-1-ona (Compuesto 1)

[Esquema de Reacción 1]



Etapas 1: Síntesis de (E)-1-(3-hidroxifenil)-3-(4-metiltiazol-5-il)prop-2-en-1-ona (1-3)

El Compuesto 1-1 (5,00 g, 39,3 mmol) y el Compuesto 1-2 (5,35 g, 39,3 mmol, 4,87 mL) se mezclaron con etanol (50,0 mL), y luego se agregó NaOH (2,36 g, 58,9 mmol) en H₂O (20,0 mL) a los mismos 0 °C en atmósfera que incluye nitrógeno. La mezcla se agitó a 20 °C durante 12 horas. Se confirmó por TLC (DCM: metanol = 10/1) que los reactivos se consumieron en su totalidad. La mezcla se ajustó a pH 7 con HCl 1N, y luego se filtró y concentró al vacío para obtener de esta manera el Compuesto 1-3 (6,00 g, 24,46 mmol, rendimiento: 62,21 %) como sólido amarillo.

Etapas 2: Síntesis de 6-hidroxi-3-(4-metiltiazol-5-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona (1-4)

El Compuesto 1-3 (6,00 g, 24,5 mmol) se disolvió en ácido triflico (30,0 mL) y luego la mezcla se agitó a 80 °C durante 16 horas. Se confirmó por TLC (PE: EA= 1/1) que los reactivos se consumieron en su totalidad. La mezcla se ajustó a pH 8 con una solución acuosa de NaHCO₃, y luego se filtró y concentró al vacío para obtener de esta manera el Compuesto 1-4 (5,1 g, 20,8 mmol, rendimiento: 85,00 %) como sólido marrón.

Etapas 3: Síntesis de acetato de 1-(4-metiltiazol-5-il)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-inden-5-ilo (1-5)

El Compuesto 1-4 (2,00 g, 8,15 mmol) y el Ac₂O (4,16 g, 40,77 mmol, 3,82 mL) se mezclaron con DCM (20 mL), y luego se agregó piridina (3,22 g, 40,77 mmol, 3,29 mL) a los mismos a 0 °C en atmósfera que incluye nitrógeno. La mezcla se agitó a 20 °C durante 12 horas. Se confirmó por TLC (PE: EA= 1/1)

que los reactivos se consumieron en su totalidad. La mezcla se diluyó con DCM (100 mL) y se extrajo con solución salina (30 mL x 3). El extracto resultante se secó con Na₂SO₄ anhidro y luego se concentró al vacío para obtener de esta manera un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice para obtener de esta manera el Compuesto 1-5 (850 mg, 2,96 mmol, rendimiento: 36,28 %) como sólido amarillo.

Etapas 4: Síntesis de acetato de 2-bromo-3-(4-metiltiazol-5-il)-1-oxo-1H-inden-6-ilo (1-6)

El Compuesto 1-5 (650 mg, 2,26 mmol) y el NBS (886 mg, 4,98 mmol) se mezclaron con tetracloruro de carbono (5,00 mL), y luego se agregó AIBN (37,1 mg, 226 µmol) a los mismos en atmósfera que incluye nitrógeno. La mezcla se agitó a 80 °C durante 1 hora. A continuación, la mezcla de reacción se agitó a 400 W y 80 °C durante 1,5 horas. Se confirmó por LCMS que los reactivos se consumieron por completo y se sintetizó el Compuesto 1-6. La mezcla se diluyó con DCM (100 mL) y se extrajo con solución salina (30 mL x 3). El extracto resultante se secó con Na₂SO₄ anhidro y se filtró, y luego se concentró en el vacío para obtener de esta manera el Compuesto 1-6 (890 mg) como aceite marrón.

Etapas 5: Síntesis de 2-bromo-6-hidroxi-3-(4-metiltiazol-5-il)inden-1-ona (1-7)

El Compuesto 1-6 (780 mg, 2,14 mmol) se mezcló con DCM (4,00 mL), y luego se agregó DBU (326 mg, 2,14 mmol, 322 µL) al mismo en atmósfera que incluye nitrógeno. La mezcla se agitó a 20 °C durante 12 horas. Se confirmó por TLC (PE: EA= 1/1) que los reactivos se consumieron en su totalidad. La mezcla se diluyó con DCM (100 mL) y se extrajo con solución salina (30 mL x 3). El extracto resultante se secó con Na₂SO₄ anhidro y luego se concentró al vacío para obtener de esta manera un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice para obtener de esta manera el Compuesto 1-7 (110 mg, 341 µmol, rendimiento: 15,9 %) como aceite rojo.

Etapas 6: Síntesis de 2-bromo-3-(4-metiltiazol-5-il)-6-(3-fenilpropoxi)-1H-inden-1-ona (Compuesto 3)

El Compuesto 1-7 (110 mg, 341 μ mol) y (3-bromopropil)benceno (81,5 mg, 409 μ mol, 61,8 μ L) como RX en el Esquema de Reacción 1 a continuación se mezclaron con acetonitrilo (2,00 mL), y luego se agregó K_2CO_3 (141 mg, 1,02 mmol) a los mismos. La mezcla se agitó a 40 °C durante 12 horas. Se confirmó por LCMS que los reactivos se consumieron por completo y se sintetizó el Compuesto 3. La mezcla se diluyó con EA (50,0 mL) y se extrajo con solución salina (10 mL x 3). El extracto resultante se secó con Na_2SO_4 anhidro y se filtró, y luego se concentró al vacío para obtener de esta manera un residuo. El residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa para obtener de esta manera el Compuesto 3 (10,0 mg, 22,7 μ mol, rendimiento: 6,65%) como aceite rojo.

Etapas 7: 3-(4-metiltiazol-5-il)-6-(3-fenilpropoxi)-2-(piridina-3-il)-1H-inden-1-ona (Compuesto 1)

El Compuesto 3 (40,0 mg, 90,8 μ mol) y ácido piridina-3-ilborónico (13,4 mg, 109 μ mol) como $R_1-B(OH)_2$ en el Esquema de Reacción 1 se mezclaron con dioxano (2,00 mL) y H_2O (0,5 mL), y luego se agregaron K_3PO_4 (57,8 mg, 272 μ mol) y $Pd(dppf)Cl_2$ (5,92 mg, 9,08 μ mol) a los mismos en atmósfera que incluye nitrógeno. La mezcla se agitó con microondas a 100 °C durante 2 horas. Se confirmó por LCMS que los reactivos se habían consumido en su totalidad y se detectó un 36,1 % del Compuesto 1. La mezcla se filtró y se concentró al vacío para obtener de esta manera un residuo. El residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa para obtener de esta manera el Compuesto 1 (6,00 mg, 13,68 μ mol, rendimiento: 15,06 %) como sólido rojo.

RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD): δ 9,19 (s, 1H), 8,4-8,5 (m, 2H), 7,70-7,78 (m, 1H), 7,37-7,45 (m, 1H), 7,13-7,30 (m, 6H), 7,11 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,94 (dd, J = 2,4, 8,0 Hz, 1H), 4,03 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,81 (t, J =7,6 Hz, 2H), 2,07-2,15 (m, 2H), 2,05 (s, 3H)

Valor encontrado en MS: 439,1 $[M+H]^+$

Ejemplo 2. 2-(2-(3-(4-metiltiazol-5-il)-1-oxo-6-(3-fenilpropoxi)-1H-inden-2-il)fenil)acetonitrilo (Compuesto 2)

El Compuesto 3 (20,0 mg, 45,4 μ mol) sintetizado de acuerdo con el

Ejemplo 1, 2-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2il)fenil)acetonitrilo (13,2 mg, 54,5 μ mol) como R₁-B(OH)₂ en el Esquema de Reacción 1 anterior, y Pd₂(dba)₃ (4,16 mg, 4,54 μ mol) se mezclaron con THF (2,00 mL) y H₂O (0,50 mL), y luego KF (7,92 mg, 136 μ mol) y [(t-Bu)₃PH]BF₄ (1,32 mg, 4,54 μ mol) en atmósfera que incluye nitrógeno. La mezcla se agitó a 20 °C durante 4 horas. Se confirmó por LCMS que los reactivos se consumieron por completo, y MS confirmó que se sintetizó el Compuesto 2. La mezcla se diluyó con H₂O (20,0 mL) y se extrajo con EA (20,0 mL x 3). La fase orgánica combinada se secó con Na₂SO₄ anhidro y se filtró, y luego se concentró al vacío para obtener de esta manera un residuo. El residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa para obtener de esta manera el Compuesto 2 (3,80 mg, 7,97 μ mol, rendimiento: 17,5%) como aceite rojo.

RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 9,09 (s, 1H), 7,5-7,5 (m, 1H), 7,40 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,21-7,32 (m, 5H), 7,15-7,20 (m, 3H), 7,05 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,93-6,97 (m, 1H), 4,05 (t, J=6,4 Hz, 2H), 3,75 (s, 2H), 2,82 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,08-2,18 (m, 2H), 2,07 (s, 3H)

Valor encontrado en MS: 477,0 [M+H]⁺

Ejemplo 3. 2-bromo-3-(4-metiltiazol-5-il)-6-(3-fenilpropoxi)-1H-inden-1-ona (Compuesto 3)

El Compuesto 3 se sintetizó en el Ejemplo 1.

RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 9,20 (s, 1H), 7,24-7,30 (m, 2H), 7,13-7,22 (m, 4H), 7,00 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,88 (dd, J = 2,4, 8,4 Hz, 1H), 4,01 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,80 (t, J=7,6 Hz, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,05-2,14 (m, 2H)

Valor encontrado por MS: 439,9 [M+H]⁺

Ejemplo 4. 3-(4-metiltiazol-5-il)-2-fenil-6-(3-fenilpropoxi)-1H-inden-1-ona (Compuesto 10)

Etapa 1: Síntesis de 2-bromo-3-(4-metiltiazol-5-il)-6-(3-fenilpropoxi)-1H-inden-1-ona (10-1)

El Compuesto 1-7 (30,0 g, 1,0 eq) sintetizado de acuerdo con el Ejemplo 1 y (3-bromopropil)benceno (22,3 g, 1,2 eq) como RX en el Esquema de Reacción 1 anterior se mezclaron con DMF (300 mL), y luego se agregó K₂CO₃

(23,2 g, 1,8 eq) y NaI (1,40 g, 0,1 eq) a los mismos a 20 °C a 25 °C en atmósfera que incluye nitrógeno. La mezcla se agitó durante 2 horas. Se confirmó por TLC (PE: EA= 1/1) que los reactivos se consumieron en su totalidad. Se agregó agua (300 mL) a la mezcla, y la mezcla se ajustó a pH 3 con HCl 1 M, y luego se extrajo con EtOAc (100 mL X 2). La capa orgánica se secó con Na₂SO₄ y luego se obtuvo como un residuo en fase orgánica concentrado a 40 °C a 45 °C bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice (PE/EA = 20/1, 1/1) para obtener de esta manera el Compuesto 10-1 (25,0 g) como aceite rojo.

Etapla 2: Síntesis de 3-(4-metiltiazol-5-il)-2-fenil-6-(3-fenilpropoxi)-1H-inden-1-ona (Compuesto 10)

Se mezclaron el Compuesto 10-1 (100 mg, 220 µmol, 1 eq) y ácido fenilborónico (41,5 mg, 340 µmol, 1,5 eq) como R₁-B(OH)₂ en el Esquema de Reacción 1 anterior, y luego la mezcla se agregó a Pd(t-Bu₃P)₂ (11,0 mg, 21 µmol, 0,1 eq) y dioxano (0,8 mL) y agua (0,2 mL) a 20 °C a 25 °C en atmósfera que incluye nitrógeno. La mezcla se agitó a 80 °C a 85 °C durante 3 horas. Se confirmó por TLC (PE: EA= 1/1) que los reactivos se consumieron en su totalidad. Se agregó agua (10 mL) a la mezcla, y la mezcla se ajustó a pH 3 con HCl 1 M, y luego se extrajo con EtOAc (10 mL X 3). La capa orgánica se secó con Na₂SO₄ y luego se obtuvo como un residuo en fase orgánica concentrado a 40 °C a 45 °C bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, PE/EA = 10/1 a 1/1) para obtener de esta manera el Compuesto 10 (82,0 mg, 179 µmol, rendimiento: 79,1 %) como sólido rojo.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9,28 (s, 1H), 7,37 7,26 (m, 5H), 7,25 7,16 (m, 5H), 7,15 7,06 (m, 2H), 6,99 (dd, J = 2,4, 8,0 Hz, 1H), 4,04 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,74 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,10 1,98 (m, 2H), 1,91 (s, 3H)

Valor encontrado en MS: 438,1 [M+H]⁺

Ejemplo 5. 3-(4-metiltiazol-5-il)-6-(3-fenilpropoxi)-2-(pirimidina-5-il)-1H-inden-1-ona (Compuesto 11)

Se mezclaron El Compuesto 10-1 (100 mg, 220 µmol, 1 eq) sintetizado de acuerdo con el Ejemplo 4 y ácido pirimidina-5-ilborónico (42,2 mg, 340 µmol,

1,5 eq) como $R_1-B(OH)_2$ en el Esquema de Reacción 1 anterior, y luego se agregaron a K_2CO_3 (94,0 mg, 681 μ mol, 3,0 eq), $Pd(t-Bu_3P)_2$ (11,0 mg, 21 μ mol, 0,1 eq) y dioxano (0,8 mL) y agua (0,2 mL) a 20 °C a 25 °C en atmósfera que incluye nitrógeno. La mezcla se agitó a 80 °C a 85 °C durante 3 horas. Se confirmó por TLC (PE: EA= 1/1) que los reactivos se consumieron en su totalidad. Se agregó agua (10 mL) a la mezcla, y la mezcla se ajustó a pH 3 con HCl 1 M, y luego se extrajo con EtOAc (10 mL X 3). La capa orgánica se secó con Na_2SO_4 y luego se obtuvo como un residuo en fase orgánica concentrado a 40 °C a 45 °C bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO_2 , PE/EA = 10/1 a 1/1) para obtener de esta manera el Compuesto 11 (23,0 mg, 179 μ mol, rendimiento: 22,1 %) como sólido rojo.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9,29 (s, 1H), 9,08 (s, 1H), 8,62 (s, 2H), 7,34 7,11 (m, 7H), 7,03 (m, 1H), 4,11 (brt, $J = 6,4$ Hz, 2H), 2,77 (brt, $J = 7,6$ Hz, 2H), 2,08 (s, 3H), 2,06 (brd, $J = 7,2$ Hz, 2H)

Valor encontrado en MS: 440 $[M+H]^+$

Ejemplo 6. 3-(4-metiltiazol-5-il)-6-(3-fenilpropoxi)-2-(tiofeno-2-il)-1H-inden-1-ona (Compuesto 12)

Se mezclaron el Compuesto 10-1 (100 mg, 220 μ mol, 1 eq) sintetizado de acuerdo con el Ejemplo 4 y ácido tiofeno-2-ilborónico (43,6 mg, 340 μ mol, 1,5 eq) como $R_1-B(OH)_2$ en el Esquema de Reacción 1 anterior, y luego se agregaron a K_2CO_3 (94,0 mg, 681 μ mol, 3,0 eq), $Pd(t-Bu_3P)_2$ (11,0 mg, 21 μ mol, 0,1 eq) y dioxano (0,8 mL) y agua (0,2 mL) a 20 °C a 25 °C en atmósfera que incluye nitrógeno. La mezcla se agitó a 80 °C a 85 °C durante 3 horas. Se confirmó por TLC (PE: EA= 1/1) que los reactivos se consumieron en su totalidad. Se agregó agua (10 mL) a la mezcla, y la mezcla se ajustó a pH 3 con HCl 1 M, y luego se extrajo con EtOAc (10 mL X 3). La capa orgánica se secó con Na_2SO_4 y luego se obtuvo como un residuo en fase orgánica concentrado a 40 °C a 45 °C bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO_2 , PE/EA = 10/1 a 1/1) para obtener de esta manera el Compuesto 12 (23,0 mg, 179 μ mol, rendimiento: 22,08 %) como sólido rojo.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9,38 (s, 1H), 7,59 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H),

7,40 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 7,31 7,25 (m, 2H), 7,25 7,17 (m, 3H), 7,12 7,05 (m, 2H), 6,97 6,91 (m, 1H), 6,85 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 4,02 (brt, $J = 6,4$ Hz, 2H), 2,74 (brt, $J = 7,6$ Hz, 2H), 2,18 (s, 3H), 2,06 1,97 (m, 2H)

Valor encontrado en MS: 444,1 $[M+H]^+$

Ejemplo 7. 3-(4-metiltiazol-5-il)-2-(piridina-3-il)-6-(3-(piridina-4-il)propoxi)-1H-inden-1-ona (Compuesto 13)

Etapas 1: Síntesis de 2-bromo-3-(4-metiltiazol-5-il)-6-(3-(piridina-4-il)propoxi)-1H-inden-1-ona (13-1)

El Compuesto 1-7 (300 mg, 745 μmol , 1,00 eq) sintetizado de acuerdo con el Ejemplo 1 y 4-(3-bromopropil)piridina (557 mg, 2,24 mmol, 3,00 eq) como RX en el Esquema de Reacción 1 anterior se mezclaron con DMF (3,00 mL), y luego se agregaron K_2CO_3 (190 mg, 1,35 mmol, 1,80 eq) y NaI (13,0 mg, 85,8 μmol , 0,10 eq) a los mismos a 20 °C a 25 °C en atmósfera que incluye nitrógeno. La mezcla se agitó a 40 °C a 45 °C durante 18 horas. Se confirmó por TLC (PE: EA= 1/1) que los reactivos se consumieron en su totalidad. Se agregó agua (10,0 mL) a la mezcla, y la mezcla se ajustó a pH 3 con HCl 1 M, y luego se extrajo con EtOAc (10,0 mL X 3). El residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa bajo condiciones de HCl para obtener de esta manera el Compuesto 13-1 (47,0 mg, 97,9 μmol , rendimiento: 13,1 %) como sólido rojo.

Etapas 2: Síntesis de 3-(4-metiltiazol-5-il)-2-(piridina-3-il)-6-(3-(piridina-4-il)propoxi)-1H-inden-1-ona (Compuesto 13)

Se mezclaron el Compuesto 13-1 (45,0 mg, 93,8 μmol , 1,00 eq) y ácido piridina-3-ilborónico (18,0 mg, 145 μmol , 1,45 eq) como $\text{R}_1\text{-B(OH)}_2$ en el Esquema de Reacción 1 anterior, y luego se agregaron a K_2CO_3 (40,0 mg, 283 μmol , 3,00 eq), $\text{Pd}(\text{t-Bu}_3\text{P})_2$ (6,00 mg, 11,1 μmol , 0,10 eq) y dioxano (0,80 mL) y agua (0,20 mL) a 20 °C a 25 °C en atmósfera que incluye nitrógeno. La mezcla se agitó a 80 °C a 85 °C durante 12 horas. Se confirmó por LCMS que los reactivos se consumieron en su totalidad. Se agregó agua (10 mL) a la mezcla, y la mezcla se ajustó a pH 7 con HCl 1 M, y luego se extrajo con EtOAc (10 mL X 3). La capa orgánica se secó con Na_2SO_4 y luego se obtuvo como residuo concentrado a 40 °C a 45 °C bajo presión reducida. El residuo se purificó

mediante HPLC de preparación para obtener de esta manera el Compuesto 13 (36,0 mg, 79,4 μ mol, rendimiento: 84,7%) como sólido rojo.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9,31 (s, 1H), 8,44 8,50 (m, 3H), 8,35 (d, $J=1,2$ Hz, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,28 (d, $J=5,6$ Hz, 2H), 7,11 7,18 (m, 2H), 7,02 (m, 1H), 4,07 (t, $J=6,4$ Hz, 2H), 2,77 (br t, $J=7,6$ Hz, 2H), 2,02 2,11 (m, 2H), 1,96 (s, 3H)

Valor encontrado en MS: 440,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ejemplo 8. 3-(4-metiltiazol-5-il)-6-fenetoxi-2-(piridina-3-il)-1H-inden-1-ona (Compuesto 14)

Etapla 1: Síntesis de 2-bromo-3-(4-metiltiazol-5-il)-6-fenetoxi-1H-inden-1-ona (14-1)

El Compuesto 1-7 (3,00 g, 9,31 mmol, 1,00 eq) sintetizado de acuerdo con el Ejemplo 1 y (2-bromoetil)benceno (2,58 g, 13,97 mmol, 1,5 eq) como RX en el Esquema de Reacción 1 anterior se mezclaron con DMF (30 mL), y luego se agregaron K_2CO_3 (2,32 g, 16,76 mmol, 1,5 eq) y NaI (139 mg, 931,17 μ mol, 0,2 eq) a los mismos a 20 °C a 25 °C en atmósfera que incluye nitrógeno. La mezcla se agitó a 20 °C a 25 °C durante 12 horas. Se confirmó por TLC (PE: EA= 1/1) que los reactivos se consumieron en su totalidad. Se agregó agua (20 mL) a la mezcla, y la mezcla se ajustó a pH 3 con HCl 1 M, y luego se extrajo con EtOAc (5 mL). El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO_2 , PE/EA = 10/1 a 1/1) para obtener de esta manera el Compuesto 14-1 (2,3 mg, 508 μ mol, rendimiento: 32,76 %) como sólido rojo.

Etapla 2: Síntesis de 3-(4-metiltiazol-5-il)-6-fenetoxi-2-(piridina-3-il)-1H-inden-1-ona (Compuesto 14)

Se mezclaron el Compuesto 14-1 (500 mg, 220 μ mol, 1 eq) y ácido piridina-3-ilborónico (209 mg, 1,70 mmol, 1,5 eq) como $\text{R}_1\text{-B(OH)}_2$ en el Esquema de Reacción 1 anterior, y luego se agregaron a K_2CO_3 (470 mg, 681 μ mol, 3,0 eq), $\text{Pd}(\text{t-Bu}_3\text{P})_2$ (57,9 mg, 113 μ mol, 0,1 eq) y dioxano (8 mL) y agua (2 mL) a 20 °C a 25 °C en atmósfera que incluye nitrógeno. La mezcla se agitó a 80 °C a 85 °C durante 3 horas. Se confirmó por TLC (PE: EA= 1/1) que los reactivos se consumieron en su totalidad. Se agregó agua (10 mL) a la

mezcla, y la mezcla se ajustó a pH 3 con HCl 1 M, y luego se extrajo con EtOAc (10 mL X 3). La capa orgánica se secó con Na₂SO₄ y luego se obtuvo como residuo concentrado a 40 °C a 45 °C bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, PE/EA = 10/1 a 1/1) para obtener de esta manera el Compuesto 14 (300 mg, 692 µmol, rendimiento: 61,07 %) como sólido rojo.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9,36 (s, 1H), 8,53 (dd, J = 1,2, 4,8 Hz, 1H), 8,40 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,44 (dd, J = 4,8, 7,8 Hz, 1H), 7,41 7,34 (m, 4H), 7,31 7,26 (m, 1H), 7,21 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,10 7,05 (m, 1H), 4,34 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,10 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,00 (s, 3H)

Valor MS encontrado: 425 [M+H]⁺

Ejemplo 9. 3-(4-metiltiazol-5-il)-6-(4-fenilbutoxi)-2-(piridina-3-il)-1H-inden-1-ona (Compuesto 15)

Etapas 1: Síntesis de 2-bromo-3-(4-metiltiazol-5-il)-6-(4-fenilbutoxi)-1H-inden-1-ona (15-1)

El Compuesto 1-7 (500 mg, 1,55 mmol, 1 eq) sintetizado de acuerdo con el Ejemplo 1 y (4-bromobutil)benceno (396 mg, 1,86 mmol, 1,2 eq) como RX en el Esquema de Reacción 1 anterior se mezclaron con DMF (5 mL), y luego se agregaron K₂CO₃ (321 mg, 2,33 mmol, 1,5 eq) y NaI (46,0 mg, 310 µmol, 0,2 eq) a los mismos a 20 °C a 25 °C en atmósfera que incluye nitrógeno. La mezcla se agitó a 20 °C a 25 °C durante 12 horas. Se confirmó por TLC (PE: EA= 1/1) que los reactivos se consumieron en su totalidad. Se agregó agua (20 mL) a la mezcla, y la mezcla se ajustó a pH 3 con HCl 1 M, y luego se extrajo con EtOAc (5 mL). El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, PE/EA = 10/1 a 1/1) para obtener de esta manera el Compuesto 15-1 (231 mg, 508 µmol, rendimiento: 32,7 %) como sólido rojo.

Etapas 2: Síntesis de 3-(4-metiltiazol-5-il)-6-(4-fenilbutoxi)-2-(piridina-3-il)-1H-inden-1-ona (Compuesto 15)

Se mezclaron el Compuesto 15-1 (100 mg, 220 µmol, 1 eq) y ácido piridina-3-ilborónico (40,0 mg, 325 µmol, 1,48 eq) como R₁-B(OH)₂ en el Esquema de Reacción 1 anterior, y luego se agregaron a K₂CO₃ (91,0 mg,

658 μmol , 2,99 eq), $\text{Pd}(\text{t-Bu}_3\text{P})_2$ (11,00 mg, 21 μmol , 0,10 eq) y dioxano (0,8 mL) y agua (0,2 mL) a 20 °C a 25 °C en atmósfera que incluye nitrógeno. La mezcla se agitó a 80 °C a 85 °C durante 3 horas. Se confirmó por TLC (PE: EA= 1/1) que los reactivos se consumieron en su totalidad. Se agregó agua (10 mL) a la mezcla, y la mezcla se ajustó a pH 3 con HCl 1 M, y luego se extrajo con EtOAc (10 mL X 3). La capa orgánica se secó con Na_2SO_4 y luego se obtuvo como un residuo concentrado a 40 °C a 45 °C bajo presión reducida. El residuo se purificó **por cromatografía en columna (SiO_2 , PE/EA = 10/1 a 1/1) para obtener de esta manera el Compuesto 15 (14,9 mg, 26 μmol , rendimiento: 12,1 %) como sólido rojo.**

RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9,30 (s, 1H), 8,52 8,39 (m, 2H), 7,61 - 7,59 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,28 7,11 (m, 7H), 7,02 (s, 1H), 4,09 4,07 (t, J = 10,8, 2H), 2,66 2,62 (t, J = 14, 2H), 1,95 (s, 3H), 1,74 -1,73 (d, J = 3,6, 4H)

Valor encontrado en MS: 453,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ejemplo 10. 6-((benciloxi)metoxi)-3-(4-metiltiazol-5-il)-2-(piridin-3-il)-1H-inden-1-ona (Compuesto 16)

Etapas 1: Síntesis de 6-((benciloxi)metoxi)-2-bromo-3-(4-metiltiazol-5-il)-1H-inden-1-ona (16-1)

El Compuesto 1-7 (1,00 g, 3,10 mmol, 1,00 eq) sintetizado de acuerdo con el Ejemplo 1 y ((clorometoxi)metil)benceno (614 mg, 3,72 mmol, 1,20 eq) como RX en el Esquema de Reacción 1 anterior se mezclaron con DMF (10,0 mL), y luego K_2CO_3 (657 mg, 4,66 mmol, 1,50 eq) y NaI (94 mg, 620 μmol , 0,20 eq) se agregaron a los mismos a 20 °C a 25 °C en atmósfera que incluye nitrógeno. La mezcla se agitó a 40 °C a 45 °C durante 18 horas. Se confirmó por LCMS que los reactivos se consumieron en su totalidad. Se agregó agua (20 mL) a la mezcla, y la mezcla se ajustó a pH 3 con HCl 1 M, y luego se extrajo con EtOAc (30,0 mL X 3). El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO_2 , PE/EA = 20/1 a 5/1) para obtener de esta manera el Compuesto 16-1 (270 mg, 568 μmol , rendimiento: 18,3 %) como un sólido rojo.

Etapas 2: Síntesis de 6-((benciloxi)metoxi)-3-(4-metiltiazol-5-il)-2-(piridin-3-il)-1H-inden-1-ona (Compuesto 16)

Se mezclaron el Compuesto 16-1 (250 mg, 525 μ mol, 1,00 eq) y ácido piridin-3-ilborónico (98,0 mg, 789 μ mol, 1,50 eq) como R₁-B(OH)₂ en el Esquema de Reacción 1 anterior, y luego se agregaron a K₂CO₃ (224 mg, 4,59 mmol, 3,02 eq), Pd(t-Bu₃P)₂ (29,0 mg, 53,9 μ mol, 0,10 eq), y dioxano (2,00 mL) y agua (0,50 mL) a 20 °C a 25 °C en atmósfera que incluye nitrógeno. La mezcla se agitó a 80 °C a 85 °C durante 12 horas. Se confirmó por LCMS que los reactivos se consumieron en su totalidad. Se agregó agua (10 mL) a la mezcla, y la mezcla se ajustó a pH 3 con HCl 1 M, y luego se extrajo con EtOAc (10 mL X 3). La capa orgánica se secó con Na₂SO₄, y luego se obtuvo como un residuo concentrado at 40 °C a 45 °C bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, PE/EA = 20/1 a 1/1) para obtener de esta manera el Compuesto 16 (67,4 mg, 26 μ mol, rendimiento: 12,1 %) como un sólido rojo.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,86 (s, 1H), 8,37 8,50 (m, 2H), 7,55 7,64 (m, 1H), 7,30 (br d, J = 1,2 Hz, 3H), 7,18 7,27 (m, 4H), 6,96 7,05 (m, 2H), 5,26 (s, 2H), 4,66 (s, 2H), 2,03 (s, 3H)

Valor encontrado en MS: 441,0 [M+H]⁺

Ejemplo 11. 3-(4-metiltiazol-5-il)-6-(2-fenoxietoxi)-2-(piridin-3-il)-1H-inden-1-ona (Compuesto 17)

Etapas 1: Síntesis de 2-bromo-3-(4-metiltiazol-5-il)-6-(2-fenoxietoxi)-1H-inden-1-ona (17-1)

El Compuesto 1-7 (500 mg, 1,55 mmol, 1 eq) sintetizado de acuerdo con el Ejemplo 1 y (2-bromoetoxi)benceno (374 mg, 1,86 mmol, 1,2 eq) como RX en el Esquema de Reacción 1 anterior se mezclaron con DMF (5 mL), y luego se agregaron K₂CO₃ (321 mg, 2,33 mmol, 1,5 eq) y NaI (46,0 mg, 310 μ mol, 0,2 eq) a los mismos a 20 °C a 25 °C en atmósfera que incluye nitrógeno. La mezcla se agitó a 20 °C a 25 °C durante 12 horas. Se confirmó por LCMS que los reactivos se consumieron en su totalidad. Se agregó agua (20 mL) a la mezcla, y la mezcla se ajustó a pH 3 con HCl 1 M, y luego se extrajo con EtOAc (5 mL). El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, PE/EA = 10/1 a 1/1) para obtener de esta manera el Compuesto 16-1 (179 mg, 404 μ mol, rendimiento: 26,1 %) como un sólido rojo.

Etapla 2: Síntesis de 3-(4-metiltiazol-5-il)-6-(2-fenoxietoxi)-2-(piridin-3-il)-1H-inden-1-ona (Compuesto 17)

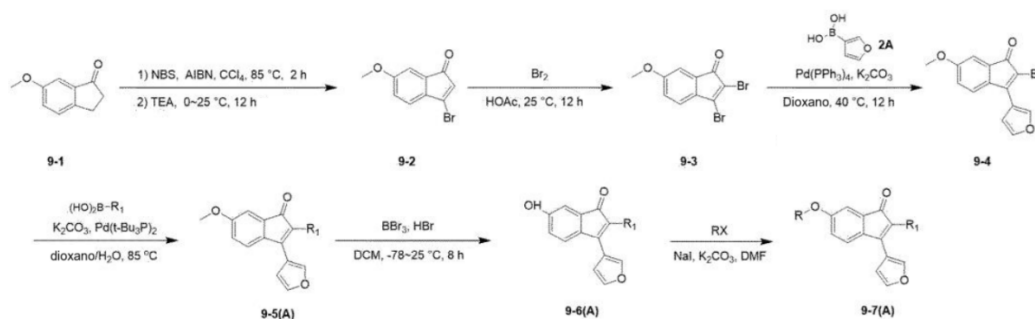
Se mezclaron el Compuesto 17-1 (100 mg, 220 μ mol, 1 eq) y ácido piridin-3-ilborónico (40,0 mg, 325 μ mol, 1,48 eq) como R_1 -B(OH)₂ en el Esquema de Reacción 1 anterior, y luego se agregaron a K_2CO_3 (91,0 mg, 658 μ mol, 2,99 eq), $Pd(t-Bu_3P)_2$ (11,00 mg, 21 μ mol, 9,78e-2 eq), y dioxano (0,8 mL) y agua (0,2 mL) a 20 °C a 25 °C en atmósfera que incluye nitrógeno. La mezcla se agitó a 80 °C a 85 °C durante 3 horas. Se confirmó por TLC (PE: EA= 1/1) que los reactivos se consumieron en su totalidad. Se agregó agua (10 mL) a la mezcla, y la mezcla se ajustó a pH 3 con HCl 1 M, y luego se extrajo con EtOAc (10 mL X 3). La capa orgánica se secó con Na_2SO_4 , y luego se obtuvo como un residuo concentrado a 40 °C a 45 °C bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO_2 , PE/EA = 10/1 a 1/1) para obtener de esta manera el Compuesto 17 (22,86 mg, 37 μ mol, rendimiento: 16,44 %) como un sólido rojo.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9,31 (s, 1H), 8,49 8,49 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,48 8,47 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,36-8,35 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,62 7,60 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,39 6,95 (m, 9H), 4,44 4,42 (m, 2H), 4,34 4,32 (m, 2H), 1,96 (s 1H)

Valor encontrado en MS: 441,3 [M+H]⁺

Ejemplo 12. 3-(furan-3-il)-6-(3-fenilpropoxi)-2-(piridin-3-il)-1H-inden-1-ona (Compuesto 9)

[Esquema de Reacción 2]



Etapla 1: Síntesis de 3-bromo-6-metoxi-1H-inden-1-ona (9-2)

El Compuesto 9-1 (50,0 g, 308 mmol, 1,00 eq), NBS (109 g, 616 mmol,

2,00 eq) y AIBN (1,02 g, 6,20 mmol, 2,01 eq) de acuerdo con el Esquema de Reacción 2 anterior se mezclaron con CCl_4 (1,00 L), y luego se agregó AIBN (1,02 g, 6,20 mmol, 2,01 eq) a los mismos a 25 °C en atmósfera que incluye nitrógeno. La mezcla se agitó a 85 °C durante 2 horas. Se confirmó por TLC (PE: EA= 1:1) que los reactivos se consumieron en su totalidad. Se agregó TEtOAc (93,5 g, 924 mmol, 128 mL, 3,00 eq) a la mezcla, seguido por agitación a 25 °C durante 12 horas. Se confirmó por LCMS que se sintetizó un compuesto deseado a partir de los reactivos. La mezcla se enfrió con agua (1000 mL) y se extrajo con DCM (800 mL X 2). La capa orgánica se lavó con NaCl (500 mL X 3), y luego se secó con Na_2SO_4 . La capa orgánica seca se filtró, y luego se concentró bajo presión reducida, y el residuo se obtuvo como el Compuesto 9-2 (70,0 g, 201 mmol, rendimiento: 65,4 %, pureza: 68,9 %) en la forma de un sólido rojo.

Etapa 2: Síntesis de 2,3-dibromo-6-metoxi-1H-inden-1-ona (9-3)

El Compuesto 9-2 (65,0 g, 271,8 mmol, 1,00 eq) se disolvió en HOAc (850 mL), y luego la mezcla se agitó a 22-25 °C. Se agregó en forma de gotas Br_2 (130 g, 815 mmol, 42,0 mL, 3,00 eq) al mismo, seguido por agitación a 22-25 °C durante 12 horas. Se confirmó por TLC (PE: EA= 3:1) que los reactivos se consumieron en su totalidad. La mezcla se extrajo con a solución acuosa de NaS_2O_3 al 10 % (1000 mL), y la fase acuosa se extrajo con MTBE (500 mL X 2). La fase orgánica se lavó con NaHCO_3 (1000 mL X 2), y luego se lavó con solución salina (500 mL X 2) y se secó con Na_2SO_4 anhidro. La capa orgánica seca se concentró en vacío para obtener de esta manera un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO_2 , PE/EA = 3:1, $P_1=0,49$) para obtener de esta manera el Compuesto 9-3 (15,0 g, 39,8 nmol, rendimiento: 14,6 %, pureza: 84,5 %) como un sólido rojo.

Etapa 3: Síntesis de 2-bromo-3-(furan-3-il)-6-metoxi-1H-inden-1-ona (9-4)

El Compuesto 9-3 (11,9 g, 37,4 mmol, 1,00 eq) y 2A (5,03 g, 44,9 mmol, 1,20 eq) en el Esquema de Reacción 2 anterior se mezclaron con dioxano (120 mL) y H_2O (30,0 mL), y luego se agregaron K_2CO_3 (15,5 g, 112 mmol, 3,00 eq) y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (4,32 g, 3,74 mmol, 0,10 eq) a los mismos a 25 °C en atmósfera

que incluye nitrógeno. La mezcla se agitó a 40 °C durante 12 horas en atmósfera que incluye nitrógeno. Mientras se agregaba en forma de gotas ACN (1 mL), se confirmó por LCMS que los reactivos se consumieron en su totalidad, y la mezcla de reacción se enfrió a 22-25 °C. Se agregó agua (200 mL) a la mezcla, y la mezcla se extrajo con EtOAc (100 mL X 2). La capa orgánica se lavó con NaCl (100 mL X 2), y luego se secó con Na₂SO₄. La mezcla se filtró y se concentró en vacío para obtener de esta manera un residuo. El residuo se filtró, y luego se concentró bajo presión reducida, para obtener de esta manera el Compuesto 9-4 (5,20 g, 4,67 mmol, rendimiento: 12,4 %, pureza: 27,4 %) como un sólido rojo.

Etapas 4: Síntesis de 3-(furan-3-il)-6-metoxi-2-(piridin-3-il)-1H-inden-1-ona (9-5)

El Compuesto 9,4 (5,00 g, 16,3 mmol, 1,00 eq) y ácido piridin-3-ilborónico (2,42 g, 19,7 mmol, 1,20 eq) como R₁-B(OH)₂ en el Esquema de Reacción 2 anterior se mezclaron con dioxano (120 mL) y H₂O (30,0 mL), y luego se agregaron K₂CO₃ (6,78 g, 49,0 mmol, 2,99 eq) y Pd(t-Bu₃P)₂ (875 mg, 1,71 mmol, 1,04 eq) a los mismos en atmósfera que incluye nitrógeno. La mezcla se agitó a 85 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se enfrió a 22-25 °C, y luego, mientras se agregaba en forma de gotas ACN (1 mL), se confirmó por LCMS que los reactivos se consumieron en su totalidad. Se agregó agua (30,0 mL) a la mezcla, y la mezcla se extrajo con EtOAc (30,0 mL X 2). La capa orgánica se lavó con NaCl (20 mL X 2), y luego se secó con Na₂SO₄. La mezcla se filtró y se concentró en vacío para obtener de esta manera un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, PE: EA = 3:1, P₁=0,20) para obtener de esta manera el Compuesto 9-5 (2,50 g, 5,17 mmol, rendimiento: 31,5 %, pureza: 62,7 %) como un sólido rojo.

Etapas 5: Síntesis de 3-(furan-3-il)-6-hidroxi-2-(piridin-3-il)-1H-inden-1-ona (9-6)

El Compuesto 9-5 (3,00 g, 9,89 mmol, 1,00 eq) se mezcló con DCM (90,0 mL) a 22-25 °C en atmósfera que incluye nitrógeno, seguido por mezclado con BBr₃ (7,44 g, 29,7 mmol, 2,86 mL, 3,00 eq) a -78 °C en atmósfera que incluye nitrógeno. La mezcla se agitó a -78 °C durante 2 horas, y luego se agitó

a 22-25 °C durante 6 horas en atmósfera que incluye nitrógeno. Mientras se agregaba en forma de gotas ACN (1 mL), se confirmó por LCMS que los reactivos se consumieron en su totalidad. Se agregó agua (100 mL) a la mezcla a 0 °C, y luego la mezcla se agitó durante 10 minutos. La mezcla se ajustó a pH 7 con 5 % de NaHCO₃/H₂O, y luego se extrajo con EtOAc (50,0 mL X 3). La capa orgánica se lavó con solución salina (100 mL), y luego se secó con Na₂SO₄, y la mezcla se filtró y se concentró. Se agregaron THF (20,0 mL) y PE (80,0 mL) a la misma, seguido por agitación a 25 °C durante 30 minutos. El resultante se filtró, se lavó con PE (50,0 mL), y luego se secó en vacío para obtener de esta manera un compuesto sólido rojo pálido. La solución se eliminó del mismo para obtener de esta manera el Compuesto 9-6 (3,30 g, 7,41 mmol, rendimiento: 74,9%, pureza: 65,0%) como un sólido rojo.

Etapas 6: Síntesis de 3-(furan-3-il)-6-(3-fenilpropoxi)-2-(piridin-3-il)-1H-inden-1-ona (Compuesto 9)

El Compuesto 9-6 (50,0 mg, 172,84 µmol, 1 eq) y (3-bromopropil)benceno (1 eq) como RX en el Esquema de Reacción 2 anterior se mezclaron con DMF (1 mL), y luego se agregaron K₂CO₃ (35,8 mg, 259,26 µmol, 1,5 eq) y NaI (5,18 mg, 34,57 µmol, 0,2 eq) a los mismos a 25 °C. La mezcla se agitó a 45 °C durante 12 horas. Se confirmó por LCMS que los reactivos se consumieron en su totalidad. La mezcla se diluyó con agua (5 mL) y se extrajo con EtOAc (5 mL X 3). La capa orgánica se lavó con solución salina (5 mL X 2), y luego se secó con Na₂SO₄, y la mezcla se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa para obtener de esta manera el Compuesto 9 (12,18 mg, 28,93 µmol, rendimiento: 16,74 %, pureza: 96,78 %) como un sólido de color naranja.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,56 (dd, *J* = 1,6, 4,8 Hz, 1H), 8,50 8,41 (m, 2H), 7,83 (t, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,72 (td, *J* = 2,0, 8,0 Hz, 1H), 7,55 7,44 (m, 2H), 7,36 7,13 (m, 6H), 7,04 (dd, *J* = 2,4, 8,0 Hz, 1H), 6,23 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 4,09 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 2,78 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H), 2,14 2,02 (m, 2H)

Valor encontrado en MS: 408,2 [M+H]⁺

Ejemplo 13. 3-(furan-3-il)-6-fenetoxi-2-(piridin-3-il)-1H-inden-1-ona

(Compuesto 38)

El Compuesto 9-6 (50,0 mg, 172 μ mol, 1 eq) sintetizado de acuerdo con el Ejemplo 12 y (2-bromoetil)benceno (31,9 mg, 172 μ mol, 23,38 μ L, 1 eq) como RX en el Esquema de Reacción 2 anterior se mezclaron con DMF (1 mL), y luego se agregaron K_2CO_3 (35,8 mg, 259 μ mol, 1,5 eq) y NaI (5,18 mg, 34,5 μ mol, 0,2 eq) a los mismos a 25 °C. La mezcla se agitó a 50 °C durante 14 horas. Mientras se agregaba en forma de gotas DCM (1,00 mL), se confirmó por TLC (PE: EA = 1/1) que los reactivos se consumieron en su totalidad. La mezcla se diluyó con agua (5 mL) y se extrajo con EtOAc (5 mL X 3). La capa orgánica se lavó con solución salina (5 mL X 2), y luego se secó con Na_2SO_4 , y la mezcla se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa para obtener de esta manera el Compuesto 38 (12 mg, 30,50 μ mol, rendimiento: 17,65 %) como un sólido rojo.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,54 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,45 (s, 2H), 7,81 (s, 1H), 7,70 (br d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,52 7,40 (m, 2H), 7,37 7,30 (m, 4H), 7,28 7,20 (m, 1H), 7,13 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,04 (dd, J = 2,0, 8,0 Hz, 1H), 6,20 (s, 1H), 4,31 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,06 (t, J = 6,8 Hz, 2H)

Valor encontrado en MS: 394,1 $[M+H]^+$

Ejemplo 14. 3-(furan-3-il)-6-(4-fenilbutoxi)-2-(piridin-3-il)-1H-inden-1-ona (Compuesto 39)

El Compuesto 9-6 (54,3 mg, 187,69 μ mol, 1 eq) sintetizado de acuerdo con el Ejemplo 12 y (4-bromobutil)benceno (40,0 mg, 187,69 μ mol, 1 eq) como RX en el Esquema de Reacción 2 anterior se mezclaron con DMF (1 mL), y luego se agregaron K_2CO_3 (38,9 mg, 281 μ mol, 1,5 eq) y NaI (5,63 mg, 37,5 μ mol, 0,2 eq) a los mismos a 25 °C. La mezcla se agitó a 50 °C durante 14 horas. Se confirmó por LCMS que se sintetizó un compuesto deseado. La mezcla se diluyó con agua (5 mL) y se extrajo con EtOAc (5 mL X 3). La capa orgánica se lavó con solución salina (5 mL X 2), y luego se secó con Na_2SO_4 , y la mezcla se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa para obtener de esta manera el Compuesto 39 (15 mg, 34,95 μ mol, rendimiento: 62 %, pureza: 98,2 %) como un sólido rojo.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,55 (dd, $J = 1,6, 4,8$ Hz, 1H), 8,46 (s, 2H), 7,83 7,80 (m, 1H), 7,71 (td, $J = 2,0, 8,0$ Hz, 1H), 7,49 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,32 7,26 (m, 2H), 7,26 7,16 (m, 3H), 7,13 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,02 (dd, $J = 2,4, 8,0$ Hz, 1H), 6,20 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 4,13 4,06 (m, 2H), 2,73 2,61 (m, 2H), 1,75 (br d, $J = 3,6$ Hz, 4H)

Valor encontrado en MS: 422,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ejemplo 15. 6-((benciloxi)metoxi)-3-(furan-3-il)-2-(piridin-3-il)-1H-inden-1-ona (Compuesto 40)

El Compuesto 9-6 (80,0 mg, 276,54 μmol , 1 eq) sintetizado de acuerdo con el Ejemplo 12 y NaH (13,3 mg, 331 μmol , pureza: 60 %, 1,2 eq) se mezclaron con DMF (1 mL), y luego ((clorometoxi)metil)benceno (86,6 mg, 553 μmol , 76,4 μL , 2 eq) como RX en el Esquema de Reacción 2 anterior se disolvió en DMF (0,1 mL) y la solución resultante se mezcló lo anterior mientras se agregaba en forma de gotas, y luego la mezcla se agitó a 25 °C durante 1 hora. Se confirmó por LCMS que se sintetizó un compuesto deseado. La mezcla se enfrió con NH_4Cl (5 mL), y luego se diluyó con agua (5 mL) y se extrajo con EtOAc (5 mL X 3). La capa orgánica se lavó con solución salina (5 mL X 2), y luego se secó con Na_2SO_4 , y la mezcla se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por prep-HPLC (SiO_2 , PE: EA = 1:2) para obtener de esta manera el Compuesto 40 (9,72 mg, 20,58 μmol , rendimiento: 7,44 %, pureza: 86,7 %) como una goma roja.

RMN ^1H (400 MHz, CLOROFORMO- d): δ 8,55 8,43 (m, 2H), 7,79 (s, 1H), 7,65 (br d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,28 (br s, 3H), 7,25 7,13 (m, 5H), 7,02 (dd, $J = 2,4, 8,0$ Hz, 1H), 6,19 (s, 1H), 5,26 (s, 2H), 4,72 4,61 (s, 2H)

Valor encontrado en MS: 410,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ejemplo 16. 3-(furan-3-il)-6-(2-fenoxietoxi)-2-(piridin-3-il)-1H-inden-1-ona (Compuesto 41)

El Compuesto 9-6 (54,7 mg, 189 μmol , 1 eq) sintetizado de acuerdo con el Ejemplo 12 y (2-bromoetoxi)benceno (38,0 mg, 189 μmol , 1 eq) como RX en el Esquema de Reacción 2 anterior se mezclaron con DMF (1 mL), y luego se agregaron K_2CO_3 (39,2 mg, 283 μmol , 1,5 eq) y NaI (5,67 mg, 37,8 μmol , 0,2 eq)

a los mismos a 25 °C. La mezcla se agitó a 45 °C durante 12 horas. Se confirmó por LCMS que se sintetizó un compuesto deseado. La mezcla se diluyó con agua (5 mL) y se extrajo con EtOAc (5 mL X 3). La capa orgánica se lavó con solución salina (5 mL X 2), y luego se secó con Na₂SO₄, y la mezcla se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa para obtener de esta manera el Compuesto 41 (20 mg, 48,26 µmol, rendimiento: 25,54 %, pureza: 98,8 %) como un sólido rojo.

RMN ¹H (400 MHz, METANOL-d): δ 8,53 8,47 (m, 2H), 8,18 (s, 1H), 7,85 (td, J = 2,0, 8,0 Hz, 1H), 7,66 (t, J = 1,6 Hz, 1H), 7,51 7,41 (m, 2H), 7,31 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 7,24 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,08 (dd, J = 2,4, 8,0 Hz, 1H), 7,03 6,94 (m, 3H), 6,30 (dd, J = 0,8, 2,0 Hz, 1H), 4,49 4,31 (m, 4H)

Valor encontrado en MS: 410,1 [M+H]⁺

Ejemplo 17. 3-(furan-3-il)-6-(2-(4-metoxifenoxi)etoxi)-2-(piridin-3-il)-1H-inden-1-ona (Compuesto 42)

El Compuesto 9-6 (50,0 mg, 172 µmol, 1 eq) sintetizado de acuerdo con el Ejemplo 12 y 1-(2-bromoetoxi)-4-metoxibenceno (40,7 mg, 176 µmol, 1,02 eq) como RX en el Esquema de Reacción 2 anterior se mezclaron con DMF (3,00 mL), y luego se agregaron K₂CO₃ (36,0 mg, 260 µmol, 1,51 eq) y NaI (5,00 mg, 33,3 µmol, 1,93 eq) a los mismos a 25 °C. La mezcla se agitó a 45-50 °C durante 12 horas. Se confirmó por TLC (PE: EA= 3:1) que los reactivos se consumieron en su totalidad. La mezcla se enfrió con agua (10,0 mL). La mezcla se extrajo con EtOAc (10,0 mL X 2). La capa orgánica se lavó con NaCl (10,0 mL X 2), y luego se secó con Na₂SO₄, y la mezcla se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa para obtener de esta manera el Compuesto 42 (11,0 mg, 24,6 µmol, rendimiento: 14,2 %, pureza: 98,4 %).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 3,70 (s, 3 H), 4,24-4,32 (m, 2 H), 4,38-4,44 (m, 2 H), 6,20 (d, J=1,2 Hz, 1 H), 6,84-6,89 (m, 2 H), 6,90-6,96 (m, 2 H), 7,06-7,11 (m, 1 H), 7,17-7,22 (m, 1 H), 7,45 (dd, J=8,0, 4,8 Hz, 1 H), 7,51 (d, J=8,0 Hz, 1 H), 7,67-7,74 (m, 1 H), 7,77-7,86 (m, 1 H), 8,44-8,50 (m, 2 H), 8,54 (dd, J=4,8, 1,2 Hz, 1 H)

Valor encontrado en MS: 440,1 (M+1)

Ejemplo 18. 6-(2-(3,4-dimetoxifenoxi)etoxi)-3-(furan-3-il)-2-(piridin-3-il)-1H-inden-1-ona (Compuesto 43)

El Compuesto 9-6 (20,0 mg, 69,1 μ mol, 1,00 eq) sintetizado de acuerdo con el Ejemplo 12 y 4-(2-bromoetoxi)-1,2-dimetoxibenceno (18,4 mg, 70,5 μ mol, 1,02 eq) como RX en el Esquema de Reacción 2 anterior se mezclaron con DMF (3,00 mL), y luego se agregaron K_2CO_3 (14,4 mg, 104 μ mol, 1,51 eq) y NaI (20,0 mg, 133 μ mol, 1,93 eq) a los mismos a 25 °C. La mezcla se agitó a 40 °C durante 12 horas. Mientras se agregaba en forma de gotas EtOAc (1 mL), se confirmó por TLC (PE: EA = 1:0) que los reactivos se consumieron en su totalidad. La mezcla se enfrió a 22-25 °C. La mezcla se diluyó con agua (30,0 mL) y se extrajo con EtOAc (10,0 mL X 3). La capa orgánica se lavó con solución salina (15,0 mL), y luego se secó con Na_2SO_4 , y la mezcla se filtró y se concentró bajo presión reducida. Compuesto 43 (12,1 mg, 25,33 μ mol, rendimiento: 36,64 %, pureza: 98,3 %) se obtuvo como un sólido rojo.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 8,54 (s, 1 H), 8,46 (s, 2 H) 7,81 (s, 1 H), 7,71 (s, 1 H), 7,48 (d, $J=21,6$ Hz, 2 H), 7,19 (s, 1 H), 7,11 (s, 1 H), 6,86 (d, $J=4,8$ Hz, 1 H) 6,62 (s, 1 H), 6,50 (s, 1 H), 6,20 (s, 1 H), 4,21 4,48 (d, $J=52$ Hz, 4 H) 3,71 (d, $J=19,2$ Hz, 6 H)

Valor encontrado en MS: 470,2 $[M+H]^+$

Ejemplo 19. 6-(2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-iloxi)etoxi)-3-(furan-3-il)-2-(piridin-3-il)-1H-inden-1-ona (Compuesto 44)

El Compuesto 9-6 (50,0 mg, 172 μ mol, 1,00 eq) sintetizado de acuerdo con el Ejemplo 12 y 5-(2-bromoetoxi)benzo[d][1,3]dioxol (40,7 mg, 176 μ mol, 1,02 eq) como RX en el Esquema de Reacción 2 anterior se mezclaron con DMF (3,0 mL), y luego se agregaron K_2CO_3 (36,0 mg, 260 μ mol, 1,51 eq) y NaI (5,00 mg, 33,3 μ mol, 1,93 eq) a los mismos a 25 °C. La mezcla se agitó a 45-50 °C durante 12 horas. Se confirmó por LCMS que se sintetizó un compuesto deseado. La mezcla se enfrió con agua (10,0 mL). La mezcla se extrajo con EtOAc (10,0 mL X 2). La capa orgánica se lavó con NaCl (10,0 mL X 2), y luego se secó con Na_2SO_4 , y la mezcla se filtró y se concentró bajo presión reducida.

El residuo se purificó por HPLC de fase inversa para obtener de esta manera el Compuesto 44 (15,9 mg, 31,4 μ mol, rendimiento: 18,1 %, pureza: 89,6 %) como un sólido rojo.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 8,54 (dd, $J=4,8, 1,6$ Hz, 1 H), 8,45-8,49 (m, 2 H), 7,82 (t, $J=2,0$ Hz, 1 H), 7,71 (dt, $J=8,0, 2,0$ Hz, 1 H), 7,51 (d, $J=8,4$ Hz, 1 H), 7,42-7,47 (m, 1 H), 7,19 (d, $J=2,4$ Hz, 1 H), 7,09 (dd, $J=8,4, 2,4$ Hz, 1 H), 6,82 (d, $J=8,0$ Hz, 1 H), 6,69 (d, $J=2,4$ Hz, 1 H), 6,43 (dd, $J=8,4, 2,8$ Hz, 1 H), 6,20 (dd, $J=2,0, 0,8$ Hz, 1 H), 5,96 (s, 2 H), 4,38-4,40 (m, 2 H), 4,21-4,30 (m, 2 H)

Valor encontrado en MS: 454 (M+1)

Ejemplo 20. 3-(furan-3-il)-2-(piridin-3-il)-6-(2-(piridin-4-iloxi)etoxi)-1H-inden-1-ona (Compuesto 45)

El Compuesto 9-6 (50,0 mg, 172 μ mol, 1,00 eq) sintetizado de acuerdo con el Ejemplo 12 y 4-(2-bromoetoxi)piridina (35,6 mg, 176 μ mol, 1,02 eq) como RX en el Esquema de Reacción 2 anterior se mezclaron con DMF (3,00 mL), y luego se agregaron K_2CO_3 (60,0 mg, 434 μ mol, 2,51 eq) y NaI (5,18 mg, 34,5 μ mol, 0,20 eq) a los mismos a 25 °C. La mezcla se agitó a 40 °C durante 12 horas. Mientras se agregaba en forma de gotas EtOAc (1 mL), se confirmó por TLC (PE: EA = 1:0) que los reactivos se consumieron en su totalidad. La mezcla se enfrió a 22-25 °C. La mezcla se diluyó con agua (30,0 mL) y se extrajo con EtOAc (10,0 mL X 3). La capa orgánica se lavó con solución salina (15,0 mL), y luego se secó con Na_2SO_4 , y la mezcla se filtró y se concentró bajo presión reducida. Se obtuvo el Compuesto 45 (8 mg, 18,7 μ mol, rendimiento: 10,8 %, pureza: 96,2 %) como un sólido rojo.

RMN ^1H (400 MHz, CLOROFORMO- d): δ ppm 8,58 (s, 2 H), 8,50 (s, 1 H), 7,88 (s, 1 H), 7,74 (d, $J=8,4$ Hz, 1 H), 7,50 (s, 1 H), 7,31 7,34 (m, 1 H), 7,30 (s, 1 H), 6,89-6,98 (m, 3 H), 6,27 (s, 1 H), 4,43 (s, 4 H)

Valor encontrado en MS: 411,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ejemplo 21. 6-(2-(3,4-diclorofenoxi)etoxi)-3-(furan-3-il)-2-(piridin-3-il)-1H-inden-1-ona (Compuesto 46)

El Compuesto 9-6 (50,0 mg, 173 μ mol, 1,00 eq) sintetizado de acuerdo

con el Ejemplo 12 y 4-(2-bromoetoxi)-1,2-diclorobenceno (46,0 mg, 194 μmol , 1,12 eq) como RX en el Esquema de Reacción 2 anterior se mezclaron con DMF (3,0 mL), y luego se agregaron K_2CO_3 (36,0 mg, 260 μmol , 1,51 eq) y NaI (5,00 mg, 33,4 μmol , 0,20 eq) a los mismos a 25 °C. La mezcla se agitó a 40 °C durante 12 horas. Mientras se agregaba en forma de gotas MeOH (1,00 mL), se confirmó por LCMS que se sintetizó un compuesto deseado. La mezcla se enfrió a 25 °C. La mezcla se diluyó con agua (30,0 mL) y se extrajo con EtOAc (10,0 mL X 3). La capa orgánica se lavó con solución salina (15,0 mL), y luego se secó con Na_2SO_4 , y la mezcla se filtró y se concentró en vacío. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa para obtener de esta manera el Compuesto 46 (34,0 mg, pureza: 90,1 %) como un sólido rojo.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 8,54 (dd, $J=4,8$, 1,6 Hz, 1 H), 8,48 (s, 1 H), 8,46 (d, $J=2,0$ Hz, 1 H), 7,82 (t, $J=2,0$ Hz, 1 H), 7,71 (dt, $J=8,0$, 2,0 Hz, 1 H), 7,53 (dd, $J=11,6$, 9,2 Hz, 2 H), 7,45 (dd, $J=7,6$, 4,8 Hz, 1 H), 7,33 (d, $J=3,2$ Hz, 1 H), 7,19 (d, $J=2,4$ Hz, 1 H), 7,08 (dd, $J=8,4$, 2,4 Hz, 1 H), 7,04 (dd, $J=9,2$, 3,2 Hz, 1 H), 6,20 (d, $J=1,2$ Hz, 1 H), 4,41 (dd, $J=16,0$, 1,2 Hz, 4 H)

Valor encontrado en MS: 478,1 (M)

Ejemplo 22. 6-(2-(3,4-difluorofenoxi)etoxi)-3-(furan-3-il)-2-(piridin-3-il)-1H-inden-1-ona (Compuesto 47)

El Compuesto 9-6 (50,0 mg, 172 μmol , 1,00 eq) sintetizado de acuerdo con el Ejemplo 12 y 4-(2-bromoetoxi)-1,2-difluorobenceno (46,0 mg, 194 μmol , 1,12 eq) como RX en el Esquema de Reacción 2 anterior se mezclaron con DMF (3,00 mL), y luego se agregaron K_2CO_3 (36,0 mg, 260 μmol , 1,51 eq) y NaI (5,00 mg, 33,3 μmol , 0,20 eq) a los mismos a 25 °C. La mezcla se agitó a 40 °C durante 12 horas. Mientras se agregaba en forma de gotas MeOH (1,00 mL), se confirmó por LCMS que se sintetizó un compuesto deseado. La mezcla se enfrió a 25 °C. La mezcla se diluyó con agua (50,0 mL) y se extrajo con EtOAc (30,0 mL X 3). La capa orgánica se lavó con solución salina (15,0 mL), y luego se secó con Na_2SO_4 , y la mezcla se filtró y se concentró en vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ($P_1=0,30$) para obtener de esta manera el Compuesto 47 (21,0 mg, pureza: 98,5 %) como un sólido rojo.

RMN ^1H (400 MHz, METANOL- d): δ ppm 8,54 (d, $J=4,4$ Hz, 1 H), 8,46 (s, 2 H), 7,81 (s, 1 H), 7,71 (d, $J=8,0$ Hz, 1 H), 7,51 (d, $J=8,0$ Hz, 1 H), 7,44 (dd, $J=8,0, 5,2$ Hz, 1 H), 7,36 (q, $J=9,6$ Hz, 1 H), 7,11-7,24 (m, 2 H), 7,08 (dd, $J=8,0, 2,4$ Hz, 1 H), 6,83 (d, $J=8,8$ Hz, 1 H), 6,20 (s, 1 H), 4,39-4,49 (m, 2 H), 4,34 (d, $J=4,4$ Hz, 2 H)

Valor encontrado en MS: 446,1 (M)

Ejemplo 23. 6-(2-(4-(dimetilamino)fenoxi)etoxi)-3-(furan-3-il)-2-(piridin-3-il)-1H-inden-1-ona (Compuesto 48)

El Compuesto 9-6 (50,0 mg, 172 μmol , 1,00 eq) sintetizado de acuerdo con el Ejemplo 12 y 4-(2-bromoetoxi)- N,N -dimetilanilina (43,0 mg, 176 μmol , 1,02 eq) como RX en el Esquema de Reacción 2 anterior se mezclaron con DMF (3,00 mL), y luego se agregaron K_2CO_3 (36,0 mg, 260 μmol , y 1,51 eq) y NaI (5,00 mg, 33,3 μmol , 1,93 eq) a los mismos a 25 $^\circ\text{C}$. La mezcla se agitó a 45-50 $^\circ\text{C}$ durante 12 horas. Se confirmó por LCMS que se sintetizó un compuesto deseado. La mezcla se enfrió con agua (10,0 mL) y se extrajo con EtOAc (10,0 mL X 2). La capa orgánica se lavó con NaCl (10,0 mL X 2), y luego se secó con Na_2SO_4 , y la mezcla se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa para obtener de esta manera el Compuesto 48 (7,00 mg, 13,8 μmol , rendimiento: 8,03 % pureza: 89,7 %) como una goma roja.

RMN ^1H (400 MHz, CLOROFORMO- d): δ ppm 8,52-8,61 (m, 2 H), 7,88 (s, 1 H), 7,74 (d, $J=8,0$ Hz, 1 H), 7,49 (s, 1 H), 7,31-7,42 (m, 2 H), 6,87-7,01 (m, 3 H), 6,76 (d, $J=9,2$ Hz, 2 H), 6,27 (s, 1 H), 4,28-4,42 (m, 4 H), 2,89 (s, 6 H)

Valor encontrado en MS: 453,2 (M+1)

Ejemplo 24. 3-(furan-3-il)-6-(2-(4-isopropilfenoxi)etoxi)-2-(piridin-3-il)-1H-inden-1-ona (Compuesto 49)

El Compuesto 9-6 (50,0 mg, 172 μmol , 1 eq) sintetizado de acuerdo con el Ejemplo 12 y 1-(2-bromoetoxi)-4-isopropilbenceno (43,0 mg, 176 μmol , 1,02 eq) como RX en el Esquema de Reacción 2 anterior se mezclaron con DMF (3,00 mL), y luego se agregaron K_2CO_3 (36,0 mg, 260 μmol , 1,51 eq) y NaI (5,00 mg, 33,3 μmol , 1,93 eq) a los mismos a 25 $^\circ\text{C}$. La mezcla se agitó a 45-

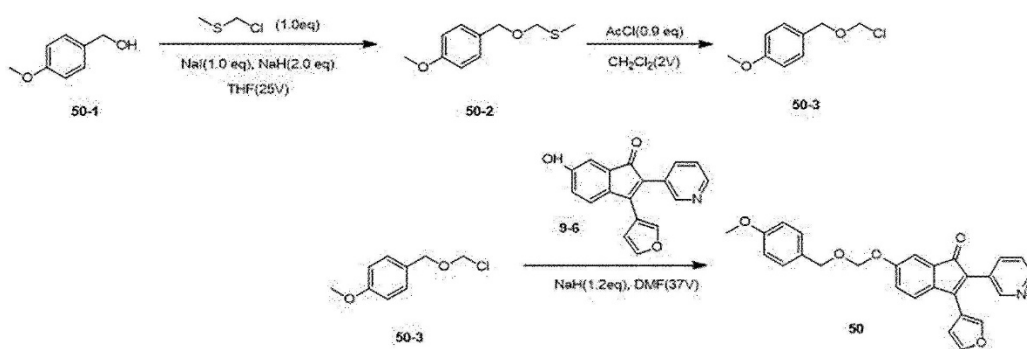
50 °C durante 12 horas. Mientras se agregaba en forma de gotas MeOH (1,00 mL), se confirmó por LCMS que se sintetizó un compuesto deseado. La mezcla se enfrió con agua (10,0 mL) y se extrajo con EtOAc (10,0 mL X 2). La capa orgánica se lavó con NaCl (10,0 mL X 2), y luego se secó con Na₂SO₄, y la mezcla se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa para obtener de esta manera el Compuesto 49 (13,00 mg, 26,1 µmol, rendimiento: 15,11 % pureza: 90,7 %) como una goma roja.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 8,53-8,60 (m, 2 H), 7,88 (s, 1 H), 7,74 (d, J=8,0 Hz, 1 H), 7,49 (s, 1 H), 7,30-7,39 (m, 2 H), 6,88-7,00 (m, 3 H), 6,76 (d, J=9,2 Hz, 2 H), 6,27 (s, 1 H), 4,25-4,48 (m, 4 H), 2,89 (s, 6 H), 1,23 (br s, 3 H), 1,16 (s, 3 H)

Valor encontrado en MS: 452,2 (M+1)

Ejemplo 25. 3-(furan-3-il)-6-(((4-metoxibencil)oxi)metoxi)-2-(piridin-3-il)-1H-inden-1-ona (Compuesto 50)

[Esquema de Reacción 2-1]



Etapas 1: Síntesis de (((4-metoxibencil)oxi)metil)(metil)sulfano (50-2)

Se mezclaron THF (100 mL), NaI (10,8 g, 72,4 mmol, 1 eq), y NaH (5,79 g, 144,76 mmol, pureza: 60 %, 2 eq) a 25 °C. La mezcla se enfrió a 0 °C, y luego se mezcló con el Compuesto 50-1 (10,0 g, 72,4 mmol, 9,03 mL, 1 eq) del Esquema de Reacción 2-1 anterior, y luego se permitió que ocurriera una reacción entre los reactivos a 25-30 °C. La mezcla se agitó a 25-30 °C durante 1 hora. Se agregó cloro(metilsulfanil)metano (6,99 g, 72,38 mmol, 6,06 mL, 1 eq) a la misma, y se permitió que se produjera una reacción entre ambos a 25-30 °C. La mezcla de reacción se agitó a 25-30 °C durante 12 horas en atmósfera que incluye nitrógeno. Mientras se agregaba en forma de gotas DCM (0,5 mL), se

confirmó por TLC (PE/EA = 3/1) que se sintetizó un compuesto deseado. La mezcla se enfrió a 0 °C con NH₄Cl (300 mL), y se diluyó con agua (100 mL) y se extrajo con EtOAc (100 mL X 3). La capa orgánica se lavó con solución salina (100 mL X 2), y luego se secó con Na₂SO₄, y la mezcla se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, PE: EA = 50:1 a 10:1 P₁=0,20) para obtener de esta manera el Compuesto 50-2 (9,2 g, 46,40 mmol, rendimiento: 64,11 %) como aceite blanco.

Etapas 2: Síntesis de 1-((clorometoxi)metil)-4-metoxibenceno (50-3)

El Compuesto 50-2 (500 mg, 2,52 mmol, 1 eq) se disolvió en DMF (1 mL), seguido por mezclado con acetilcloruro (178 mg, 2,27 mmol, 161 µL, 0,9 eq), y la mezcla se agitó a 25-30 °C durante 12 horas en atmósfera que incluye nitrógeno. Mientras se agregaba en forma de gotas DCM (1,00 mL), se confirmó por TLC (PE: EA = 5:1) que se sintetizó un compuesto deseado. La mezcla se concentró en vacío y se extrajo con EA (5 mL). El extracto resultante se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con EtOAc (10 mL X 2), el orgánico se lavó con agua (10 mL X 3), seguido por secado con Na₂SO₄, y la mezcla se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se obtuvo como el Compuesto 50-3 (400 mg, 2,14 mmol, rendimiento: 84,99 %) en la forma de aceite blanco.

Etapas 3: Síntesis de 3-(furan-3-il)-6-(((4-metoxibencil)oxi)metoxi)-2-(piridin-3-il)-1H-inden-1-ona (Compuesto 50)

El Compuesto 9-6 (60,0 mg, 207 µmol, 1 eq) sintetizado de acuerdo con el Ejemplo 12 y NaH (5,97 g, 248 µmol, 1,2 eq) se mezclaron con DMF (1 mL). Se agregó el Compuesto 50-3 (77,4 mg, 414 µmol, 2 eq) a DMF (0,2 mL), y la solución resultante se agregó en forma de gotas a la mezcla. La mezcla se agitó a 25-30 °C durante 2 horas en atmósfera que incluye nitrógeno. Mientras se agregaba en forma de gotas una mezcla de DCM (1,00 mL) y agua (1,00 mL), se confirmó por TLC (PE: EA =1:1) que los reactivos se consumieron en su totalidad. La mezcla se enfrió a 0 °C con NH₄Cl (30 mL), y se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con EtOAc (10 mL X 3). La capa orgánica se lavó con solución salina (5,00 mL X 2), y luego se secó con Na₂SO₄, y la mezcla se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por prep-HPLC (SiO₂, PE: EA = 1:1)

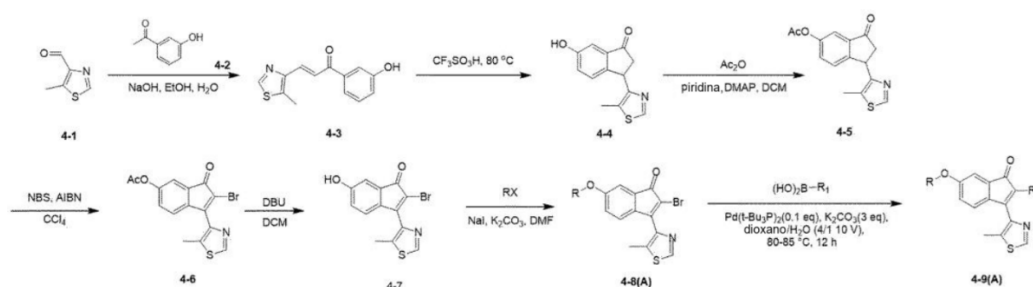
para obtener de esta manera el Compuesto 50 (11,0 mg, 34,9 μ mol, rendimiento: 11,1 %, pureza: 92,1 %) como un sólido rojo.

RMN ^1H (400 MHz, CLOROFORMO- d): δ 8,50 (br s, 2H), 7,80 (s, 1H), 7,68 (br d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,31 7,23 (m, 2H), 7,22 7,15 (m, 4H), 7,02 (dd, J = 8,0, 2,4 Hz, 1H), 6,81 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,19 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,59 (s, 2H), 3,73 (s, 3H)

Valor encontrado en MS: 440,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ejemplo 26. 3-(5-metiltiazol-4-il)-6-(3-morfolinopropoxi)-2-(piridin-3-il)-1H-inden-1-ona (Compuesto 4)

[Esquema de Reacción 3]



Etapas 1: Síntesis de (E)-1-(3-hidroxifenil)-3-(5-metiltiazol-4-il)prop-2-en-1-ona (4-3)

El Compuesto 4-1 (500 mg, 3,93 mmol) del Esquema de Reacción 3 anterior y el Compuesto 4-2 (535 mg, 3,93 mmol, 486 μ L) del Esquema de Reacción 3 anterior se mezclaron con etanol (5,00 mL), y luego se agregó NaOH (235 mg, 5,90 mmol) en H_2O (2,00 mL) a los mismos a 0°C en atmósfera que incluye nitrógeno. La mezcla se agitó a 20°C durante 12 horas. Se confirmó por TLC (DCM: metanol = 10/1) que los reactivos se consumieron en su totalidad. Se confirmó por LCMS que los reactivos se consumieron en su totalidad, y se confirmó por MS que se sintetizó el Compuesto 4-3. La mezcla se ajustó a pH 7 con HCl 1N, y luego se filtró y se concentró en vacío para obtener de esta manera el Compuesto 4-3 (700 mg, 2,85 mmol, rendimiento: 72,5 %) como un sólido amarillo.

Etapas 2: Síntesis de 6-hidroxi-3-(5-metiltiazol-4-il)indan-1-ona (4-4)

El Compuesto 4-3 (700 mg, 2,85 mmol) se disolvió en ácido triflico

(10 mL), y luego la mezcla se agitó a 80 °C durante 16 horas. Se confirmó por TLC (PE: EA= 1/1) que los reactivos se consumieron en su totalidad. Se agregó agua (30,0 mL) a la mezcla, se agregó una solución acuosa de NaHCO₃ a la misma, la solución resultante se ajustó a pH 8, y luego la mezcla se filtró y se concentró en vacío para obtener de esta manera el Compuesto 4-4 (700 mg, 2,85 mmol, rendimiento: 100,00 %) como un sólido marrón.

Etapas 3: Síntesis de acetato de [1-(5-metiltiazol-4-il)-3-oxo-indan-5-ilo] (4-5)

El Compuesto 4-4 (200 mg, 815 µmol) se disolvió en DCM (10,0 mL), y luego se agregaron Ac₂O (416,18 mg, 4,08 mmol, 381,82 µL, 5 eq), piridina (322 mg, 4,08 mmol, 329 µL, 5 eq), y DMAP (99,6 mg, 815 µmol) al mismo a 0 °C. La mezcla se agitó a 20 °C durante 24 horas. Se confirmó por TLC (PE: EA= 1/1) que los reactivos se consumieron en su totalidad. La mezcla se diluyó con DCM (100 mL) y se extrajo con solución salina (30,0 mL x 3). El extracto resultante se secó con Na₂SO₄ anhidro, y luego se concentró en vacío para obtener de esta manera un residuo. El residuo se purificó por cromatografía flash en gel de sílice para obtener de esta manera el Compuesto 4-5 (130 mg, 452 µmol, rendimiento: 55,4 %) como un sólido blanco.

Etapas 4: Síntesis de acetato de [2-bromo-1-(5-metiltiazol-4-il)-3-oxo-inden-5-ilo] (4-6)

El Compuesto 4-5 (130 mg, 452 µmol) y NBS (177 mg, 995 µmol) se mezclaron con tetracloruro de carbono (5,00 mL), y se agregó luego AIBN (7,43 mg, 45,2 µmol) a los mismos en atmósfera que incluye nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 400 W y 80 °C durante 2 horas. Se confirmó por TLC (PE: EA= 2/1) que los reactivos se consumieron en su totalidad. La mezcla se diluyó con DCM (100 mL) y se extrajo con solución salina (30 mL x 3). El extracto resultante se secó con Na₂SO₄ anhidro y se filtró, y luego se concentró en vacío para obtener de esta manera el Compuesto 4-6 (200 mg) como aceite marrón.

Etapas 5: Síntesis de 2-bromo-6-hidroxi-3-(5-metiltiazol-4-il)inden-1-ona (4-7)

El Compuesto 4-6 (200 mg, 549 μmol) se mezcló con DCM (4,00 mL), y se agregó luego DBU (83,6 mg, 549 μmol , 82,7 μL) a los mismos. La mezcla se agitó a 20 °C durante 12 horas. Se confirmó por TLC (PE: EA= 1/1) que los reactivos se consumieron en su totalidad. La mezcla se diluyó con DCM (100 mL) y se extrajo con solución salina (30 mL x 3). El extracto resultante se secó con Na_2SO_4 anhidro y se filtró, y luego se concentró en vacío para obtener de esta manera un residuo. El residuo se purificó por cromatografía flash en gel de sílice para obtener de esta manera el Compuesto 4-7 (50,0 mg, 155 μmol , rendimiento: 28,26 %) como aceite rojo.

Etapas 6: Síntesis de 2-bromo-3-(5-metiltiazol-4-il)-6-(3-morfolinopropoxi)-1H-inden-1-ona (Compuesto 5)

El Compuesto 4-7 (50,0 mg, 155 μmol) y 4-(3-cloropropil)morfolina (30,5 mg, 186 μmol , 61,7 μL) como RX en el Esquema de Reacción 3 anterior se mezclaron con acetonitrilo (2,00 mL), y luego se agregaron K_2CO_3 (64,3 mg, 465 μmol) y KI (25,7 mg, 155 μmol) a los mismos. La mezcla se agitó a 60 °C durante 2 horas. Se confirmó por LCMS que los reactivos se consumieron en su totalidad, y se confirmó por MS que se sintetizó el Compuesto 5. La mezcla se diluyó con EtOAc (50,0 mL) y se extrajo con solución salina (10 mL x 3). El extracto resultante se secó con Na_2SO_4 anhidro, y luego se concentró en vacío para obtener de esta manera un residuo. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa para obtener de esta manera el Compuesto 5 (5,60 mg, 11,7 μmol , rendimiento: 7,58 %) como un sólido rojo.

Etapas 7: Síntesis de 3-(5-metiltiazol-4-il)-6-(3-morfolinopropoxi)-2-(piridin-3-il)-1H-inden-1-ona (Compuesto 4)

El Compuesto 5 (30,0 mg, 66,7 μmol) y ácido piridin-3-ilborónico (8,21 mg, 66,7 μmol) como $\text{R}_1\text{-B(OH)}_2$ en el Esquema de Reacción 3 anterior se mezclaron con dioxano (2,00 mL) y H_2O (0,50 mL), y luego se agregaron K_3PO_4 (42,5 mg, 200 μmol) y Pd(dtbpf)Cl_2 (4,35 mg, 6,68 μmol) a los mismos en atmósfera que incluye nitrógeno. La mezcla se agitó con microondas a 100 °C durante 2 horas. Se confirmó por LCMS que los reactivos se consumieron en su totalidad, y se confirmó por MS que se sintetizó el Compuesto 4. La mezcla se

filtró y se concentró en vacío para obtener de esta manera un residuo. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa para obtener de esta manera el Compuesto 4 (5,40 mg, 12,1 μ mol, rendimiento: 18,0 %) como un sólido rojo.

RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD): δ 9,13 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,76 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 8,38 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,03 (dd, J = 6,0, 8,4 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,06 (dd, J = 2,54, 8,4 Hz, 1H), 4,23 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 4,06-4,11 (m, 2H), 3,83 (t, J = 12,0 Hz, 2H), 3,58 (d, J = 12,4 Hz, 2H), 3,38-3,44 (m, 2H), 3,17-3,26 (m, 2H), 2,29-2,36 (m, 2H), 2,24 (s, 3H)

Valor encontrado en MS: 448,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ejemplo 27. 2-bromo-3-(5-metiltiazol-4-il)-6-(3-morfolinopropoxi)-1H-inden-1-ona (Compuesto 5)

El Compuesto 5 se sintetizó de acuerdo con el Ejemplo 26.

RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD): δ 9,04 (s, 1H), 7,14 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,95-7,01 (m, 1H), 6,89 (dd, J = 2,4, 8,0 Hz, 1H), 4,09 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,72 (t, J = 4,8 Hz, 4H), 2,52-2,65 (m, 9H), 1,96-2,08 (m, 2H)

Valor encontrado en MS: 448,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ejemplo 28. 3-(5-metiltiazol-4-il)-6-(3-fenilpropoxi)-2-(piridin-3-il)-1H-inden-1-ona (Compuesto 8)

Etapas 1: Síntesis de 2-bromo-3-(5-metiltiazol-4-il)-6-(3-fenilpropoxi)-1H-inden-1-ona (8-1)

El Compuesto 4-7 (100 mg, 1,00 eq) sintetizado de acuerdo con el Ejemplo 26 y (3-bromopropil)benceno (88,0 mg, 1,5 eq) como RX en el Esquema de Reacción 3 anterior se mezclaron con DMF (1,00 mL), y luego se agregaron K_2CO_3 (70,0 mg, 1,83 eq) y NaI (5,00 mg, 0,01 eq) a los mismos a 20 °C a 25 °C en atmósfera que incluye nitrógeno. La mezcla se agitó a 40 °C a 45 °C durante 12 horas. Se confirmó por LCMS que los reactivos se consumieron en su totalidad. Se agregó agua (10,0 mL) a la mezcla, y la mezcla se ajustó a pH 3 con HCl 1 M, y luego se extrajo con EtOAc (10,0 mL X 3). La mezcla se lavó con solución salina (10,0 mL), se secó con Na_2SO_4 , y se filtró y se concentró a 45 °C bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO_2 , PE/EA = 50/1 a 20/1) para obtener de esta manera el Compuesto 8-1 (78,0 mg,

rendimiento: 61,5 %, pureza: 97,4 %) como un gel rojo.

Etapla 2: Síntesis de 3-(5-metiltiazol-4-il)-6-(3-fenilpropoxi)-2-(piridin-3-il)-1H-inden-1-ona (Compuesto 8)

Se mezclaron el Compuesto 8-1 (78,0 mg, 1,00 eq) y ácido piridin-3-ilborónico (32,0 mg, 1,5 eq) como $R_1-B(OH)_2$ en el Esquema de Reacción 3 anterior, y luego se agregaron a K_2CO_3 (73,0 mg, 3,01 eq), $Pd(t-Bu_3P)_2$ (10,0 mg, 0,01 eq), y dioxano (0,80 mL) y agua (0,20 mL) a 20 °C a 25 °C en atmósfera que incluye nitrógeno. La mezcla se agitó a 80 °C a 85 °C durante 12 horas. Se confirmó por LCMS que los reactivos se consumieron en su totalidad. Se agregó agua (10,0 mL) a la mezcla, y la mezcla se ajustó a pH 7 con HCl 1 M, y luego se extrajo con EtOAc (1,00 mL X 3). La capa orgánica se lavó con solución salina (10,0 mL) y se secó con Na_2SO_4 , para obtener de esta manera un residuo en fase orgánica concentrado a 45 °C bajo presión reducida. El residuo se purificó por prep-HPLC para obtener de esta manera el Compuesto 8 (21,0 mg, rendimiento: 26,2 %, pureza: 94,2 %) como una goma roja.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 9,23 (s, 1H), 8,72 (br d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 8,61 (s, 1H), 7,98 8,07 (m, 1H), 7,77 7,85 (m, 1H), 7,18 7,30 (m, 7H), 7,00 7,04 (m, 1 H), 4,07 (br t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 2,75 (br t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 2,07 (s, 2H), 1,98 (s, 3H)

Valor encontrado en MS: 439,2 $[M+H]^+$

Ejemplo 29. 2-(4-metoxifenil)-3-(5-metiltiazol-4-il)-6-fenetoxi-1H-inden-1-ona (Compuesto 18)

Etapla 1: Síntesis de 2-bromo-3-(5-metiltiazol-4-il)-6-fenetoxi-1H-inden-1-ona (18-1)

El Compuesto 4-7 (1,5 g, 1,00 eq) sintetizado de acuerdo con el Ejemplo 26 y (2-bromoetil)benceno (9,00 g, 6,58 mL, 11,0 eq) como RX en el Esquema de Reacción 3 anterior se mezclaron con DMF (15,0 mL), y luego se agregaron K_2CO_3 (1,83 g, 3,00 eq) y NaI (133 mg, 0,20 eq) a los mismos a 15 °C a 20 °C en atmósfera que incluye nitrógeno. La mezcla se agitó a 65 °C a 70 °C durante 37 horas. Se confirmó por TLC (PE: EA = 3:1) que se sintetizó un compuesto deseado. La mezcla se enfrió con agua (45,0 mL) a 15 °C a 20 °C, y se diluyó y

se extrajo con EtOAc (40,0 mL X 3). La mezcla se lavó con solución salina (40,0 mL), se secó con Na₂SO₄, y se filtró y se concentró a 45 °C bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, PE/EA = 50/1 a 10/1) para obtener de esta manera el Compuesto 18-1 como un sólido rojo.

Etapas 2: Síntesis de 2-(4-metoxifenil)-3-(5-metiltiazol-4-il)-6-fenetoxi-1H-inden-1-ona (Compuesto 18)

Se mezclaron el Compuesto 18-1 (100,0 mg, 1,00 eq) y ácido (4-metoxifenil)borónico (67,0 mg, 2,05 eq) como R₁-B(OH)₂ en el Esquema de Reacción 3 anterior, y luego se agregaron a K₂CO₃ (90,0 mg, 3,02 eq), Pd(t-Bu₃P)₂ (11,0 mg, 0,10 eq), y dioxano (2,0 mL) y agua (0,5 mL) a 20 °C a 25 °C en atmósfera que incluye nitrógeno. La mezcla se agitó a 80 °C a 85 °C durante 19 horas. Se confirmó por LCMS que los reactivos se consumieron en su totalidad. La mezcla se enfrió con agua (10,0 mL) a 15 °C a 20 °C, y se diluyó y se extrajo con EtOAc (10,0 mL X 3). La capa orgánica se lavó con solución salina (10,0 mL), se secó con Na₂SO₄, y se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por prep-HPLC para obtener de esta manera el Compuesto 18 como un sólido rojo.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 1,85 (s, 3 H) 3,05 (t, J = 6,8 Hz, 2 H) 3,75 (s, 3 H) 4,27 (t, J = 6,8 Hz, 2 H) 6,91 (d, J = 8,8 Hz, 2 H) 6,96 (dd, J = 8,0, 2,38 Hz, 1 H) 7,06 (d, J = 8,0 Hz, 1 H) 7,09 (d, J = 2,4 Hz, 1 H) 7,13 (d, J = 8,8 Hz, 2 H) 7,21 7,25 (m, 1 H) 7,31 7,35 (m, 4 H) 9,17 (s, 1 H)

Valor encontrado en MS: 454,2 [M+H]⁺

Ejemplo 30. 2-(4-metoxifenil)-3-(5-metiltiazol-4-il)-6-(4-fenilbutoxi)-1H-inden-1-ona (Compuesto 19)

Etapas 1: Síntesis de 2-bromo-3-(5-metiltiazol-4-il)-6-(4-fenilbutoxi)-1H-inden-1-ona (19-1)

El Compuesto 4-7 (300 mg, 1,00 eq) sintetizado de acuerdo con el Ejemplo 26 y (4-bromobutil)benceno (239 mg, 1,20 eq) como RX en el Esquema de Reacción 3 anterior se mezclaron con DMF (3,00 mL), y luego se agregaron K₂CO₃ (194 mg, 1,51 eq) y NaI (28,0 mg, 0,02 eq) a los mismos a 20 °C a 25 °C

en atmósfera que incluye nitrógeno. La mezcla se agitó a 40 °C a 45 °C durante 12 horas. Se confirmó por TLC (PE: EA = 1:1) que se sintetizó un compuesto deseado. La mezcla se diluyó con agua (20,0 mL), se ajustó a pH 3 con HCl 1 M, y luego se extrajo con EtOAc (30,0 mL X 3). La mezcla se separó, la capa orgánica se lavó con solución salina (30,0 mL), se secó con Na₂SO₄, y luego se filtró y se concentró a 45 °C bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, PE/EA = 100/1 a 20/1) para obtener de esta manera el Compuesto 19-1 (275 mg, rendimiento: 64,0 %, pureza: 97,9 %) como una goma roja.

Etapla 2: Síntesis de 2-(4-metoxifenil)-3-(5-metiltiazol-4-il)-6-(4-fenilbutoxi)-1H-inden-1-ona (Compuesto 19)

Se mezclaron el Compuesto 19-1 (130 mg, 1,00 eq) y ácido (4-metoxifenil)borónico (66,0 mg, 1,52 eq) como R₁-B(OH)₂ en el Esquema de Reacción 3 anterior, y luego se agregaron a K₂CO₃ (118 mg, 3,01 eq), Pd(t-Bu₃P)₂ (15,0 mg, 0,10 eq), y dioxano (0,8 mL) y agua (0,2 mL) a 20 °C a 25 °C en atmósfera que incluye nitrógeno. La mezcla se agitó a 80 °C a 85 °C durante 12 horas. Se confirmó por LCMS que los reactivos se consumieron en su totalidad. Se agregó agua (10,0 mL) a la mezcla, y la mezcla se ajustó a pH 7 con HCl 1 M, y luego se extrajo con EtOAc (10,0 mL X 3). La capa orgánica se lavó con solución salina (10,0 mL), se secó con Na₂SO₄, y se filtró y se concentró a 45 °C bajo presión reducida. El residuo se purificó por prep-HPLC para obtener de esta manera el Compuesto 19 (58,0 mg, rendimiento: 42,0 %, pureza: 97,5 %) como una goma roja.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9,11 9,23 (m, 1H), 7,04 7,30 (m, 9H), 6,85 6,97 (m, 3H), 4,00 4,11 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 2,61 2,68 (m, 2H), 1,85 (s, 3H), 1,73 (br s, 4H)

Valor encontrado en MS: 482,2 [M+H]⁺

Ejemplo 31. 6-((benciloxi)metoxi)-2-(4-metoxifenil)-3-(5-metiltiazol-4-il)-1H-inden-1-ona (Compuesto 20)

Etapla 1: Síntesis de 6-((benciloxi)metoxi)-2-bromo-3-(5-metiltiazol-4-il)-1H-inden-1-ona (20-1)

El Compuesto 4-7 (500 mg, 1,00 eq) sintetizado de acuerdo con el Ejemplo 26 y ((clorometoxi)metil)benceno (1,16 g, 5,02 eq) como RX en el Esquema de Reacción 3 anterior se mezclaron con DMF (5,0 mL), y luego se agregaron K_2CO_3 (618 mg, 3,03 eq) y NaI (48 mg, 0,20 eq) a los mismos a 25 °C en atmósfera que incluye nitrógeno. La mezcla se agitó a 40 °C a 45 °C durante 12 horas. Se confirmó por TLC (PE: EA = 3:1) que se sintetizó un compuesto deseado. Agua (5,00 mL) se agregó a la mezcla, y la mezcla se extrajo con EtOAc (2 mL X 1). El extracto resultante se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO_2 , PE/EA = 20/1 a 10/1) para obtener de esta manera el Compuesto 20-1 (300 mg, rendimiento: 34,0 %, pureza: 74,4 %) como un sólido rojo.

Etapla 2: Síntesis de 6-((benciloxi)metoxi)-2-(4-metoxifenil)-3-(5-metiltiazol-4-il)-1H-inden-1-ona (Compuesto 20)

Se mezclaron el Compuesto 20-1 (100,0 mg, 1,00 eq) y ácido (4-metoxifenil)borónico (52,0 mg, 1,51 eq) como $R_1-B(OH)_2$ en el Esquema de Reacción 3 anterior, y luego se agregaron a K_2CO_3 (94,0 mg, 3,01 eq), $Pd(t-Bu_3P)_2$ (12,0 mg, 0,10 eq), y dioxano (0,80 mL) y agua (0,20 mL) a 25 °C en atmósfera que incluye nitrógeno. La mezcla se agitó a 80 °C a 85 °C durante 12 horas en atmósfera que incluye nitrógeno. Se confirmó por LCMS que los reactivos se consumieron en su totalidad. La mezcla se diluyó con agua (3,0 mL) y se extrajo con EtOAc (1,00 mL), se secó con Na_2SO_4 , y luego se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por prep-HPLC para obtener de esta manera el Compuesto 20 (36,87 mg, rendimiento: 34,5 %, pureza: 99,5 %) como una goma roja.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9,06 9,31 (m, 1 H), 7,25 7,41 (m, 5 H), 7,23 (s, 1 H), 7,04 7,18 (m, 4 H), 6,91 (d, J = 8,8 Hz, 2 H) 5,40 (s, 2 H), 4,70 (s, 2 H), 3,75 (s, 3 H), 1,86 (s, 3 H)

Valor encontrado en MS: 470,1 (M+1)

Ejemplo 32. 2-(4-metoxifenil)-3-(5-metiltiazol-4-il)-6-(2-fenoxietoxi)-1H-inden-1-ona (Compuesto 21)

Etapla 1: Síntesis de 2-bromo-3-(5-metiltiazol-4-il)-6-(2-fenoxietoxi)-

1H-inden-1-ona (21-1)

El Compuesto 4-7 (500 mg, 1,00 eq) sintetizado de acuerdo con el Ejemplo 26 y (2-bromoetoxi)benceno (1,78 g, 6,00 eq) como RX en el Esquema de Reacción 3 anterior se mezclaron con DMF (5,00 mL), y luego se agregaron K_2CO_3 (306 mg, 1,50 eq) y NaI (45,0 mg, 0,20 eq) a los mismos a 15 °C a 20 °C en atmósfera que incluye nitrógeno. La mezcla se agitó a 55-60 °C durante 37 horas. Se confirmó por TLC (PE: EA = 3:1) que se sintetizó un compuesto deseado. La mezcla se enfrió con agua (20,0 mL) a 15 °C a 20 °C, y se diluyó y se extrajo con EtOAc (20,0 mL X 3). La capa orgánica se lavó con solución salina (20 mL), se secó con Na_2SO_4 , y luego se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO_2 , PE/EA = 50/1 a 2/1) para obtener de esta manera el Compuesto 21-1 como un sólido rojo.

Etapla 2: 2-(4-metoxifenil)-3-(5-metiltiazol-4-il)-6-(2-fenoxietoxi)-1H-inden-1-ona (Compuesto 21)

Se mezclaron el Compuesto 21-1 (100,0 mg, 1,00 eq) y ácido (4-metoxifenil)borónico (61,0 mg, 2,01 eq) como $R_1-B(OH)_2$ en el Esquema de Reacción 3 anterior, y luego se agregaron a K_2CO_3 (83,0 mg, 3,01 eq), $Pd(t-Bu_3P)_2$ (11,0 mg, 0,10 eq), y dioxano (1,60 mL) y agua (0,40 mL) a 20 °C a 25 °C en atmósfera que incluye nitrógeno. La mezcla se agitó a 80 °C a 85 °C durante 18 horas en atmósfera que incluye nitrógeno. Se confirmó por LCMS que los reactivos se consumieron en su totalidad. La mezcla se enfrió con agua (10,0 mL) a 15 °C a 20 °C, y se diluyó y se extrajo con EtOAc (10,0 mL X 3). La capa orgánica se lavó con solución salina (10,0 mL), se secó con Na_2SO_4 , y se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por prep-HPLC para obtener de esta manera el Compuesto 21 como un sólido rojo.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 1,85 (s, 3 H) 3,05 (t, J = 6,8 Hz, 2 H) 3,75 (s, 3 H) 4,27 (t, J = 6,8 Hz, 2 H) 6,91 (d, J = 8,8 Hz, 2 H) 6,96 (dd, J = 8,0, 2,4 Hz, 1 H) 7,06 (d, J = 8,0 Hz, 1 H) 7,09 (d, J = 2,4 Hz, 1 H) 7,13 (d, J = 8,8 Hz, 2 H) 7,21 7,25 (m, 1 H) 7,31 7,35 (m, 4 H) 9,17 (s, 1 H)

Valor encontrado en MS: 454,2 $[M+H]^+$

Ejemplo 33. 6-(2-(3,4-diclorofenoxi)etoxi)-3-(5-metiltiazol-4-il)-2-

(pirimidin-5-il)-1H-inden-1-ona (Compuesto 26)

Etapas 1: Síntesis de 2-bromo-6-(2-(3,4-diclorofenoxi)etoxi)-3-(5-metiltiazol-4-il)-1H-inden-1-ona (26-1)

El Compuesto 4-7 (0,50 g, 1,00 eq) sintetizado de acuerdo con el Ejemplo 26 y 4-(2-bromoetoxi)-1,2-diclorobenceno (503 mg, 1,20 eq) como RX en el Esquema de Reacción 3 anterior se mezclaron con DMF (5 mL), y luego K₂CO₃ (322 mg, 1,50 eq) y NaI (47 mg, 2,02 e-1 eq) a 15 °C a 20 °C en atmósfera que incluye nitrógeno. La mezcla se agitó a 40 °C a 45 °C durante 18 horas. Se confirmó por TLC (PE: EA = 3:1) que se sintetizó un compuesto deseado. Se agregó agua (20 mL) a la mezcla, y la mezcla se ajustó a pH 3 con HCl 1 M, y luego se extrajo con EtOAc (30 mL X 3). La capa orgánica se lavó con solución salina (30 mL), se secó con Na₂SO₄, y se filtró y se concentró a 45 °C bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, PE/EA = 10/1 a 3/1) para obtener de esta manera el Compuesto 26-1 (401 mg, rendimiento: 43,3 %, pureza: 85,7 %) como un sólido rojo.

Etapas 2: Síntesis de 6-(2-(3,4-diclorofenoxi)etoxi)-3-(5-metiltiazol-4-il)-2-(pirimidin-5-il)-1H-inden-1-ona (Compuesto 26)

Se mezclaron el Compuesto 26-1 (100 mg, 1,00 eq) y ácido pirimidin-5-ilborónico (37 mg, 1,53 eq) como R₁-B(OH)₂ en el Esquema de Reacción 3 anterior, y luego se agregaron a K₂CO₃ (81,0 mg, 586,08 µmol, 3 eq), Pd(t-Bu₃P)₂ (10,0 mg, 0,10 eq), y dioxano (2 mL) y agua (0,5 mL) a 15 °C a 25 °C en atmósfera que incluye nitrógeno. La mezcla se agitó a 80 °C a 85 °C durante 12 horas en atmósfera que incluye nitrógeno. Se confirmó por LCMS que se sintetizó un compuesto deseado. Se agregó agua (20 mL) a la mezcla, y la mezcla se extrajo con EtOAc (30 mL X 3). La capa orgánica se lavó con solución salina (30 mL), se secó con Na₂SO₄, y se filtró y se concentró a 45 °C bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa para obtener de esta manera el Compuesto 26 (17,04 mg, rendimiento: 19,17 %, pureza: 95,2 %) como un sólido de color naranja.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9,22 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,60 (s, 2H), 7,54 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,26-7,20 (m, 2H), 7,06 (ddd, J

= 2,8, 8,4, 17,2 Hz, 2H), 4,41 (br dd, $J = 5,2, 14,4$ Hz, 4H), 2,00 (s, 3H)

Valor encontrado en MS: 510,1 (M+1)

Ejemplo 34. 6-(2-(3,4-difluorofenoxi)etoxi)-3-(5-metiltiazol-4-il)-2-(pirimidin-5-il)-1H-inden-1-ona (Compuesto 27)

Etapas 1: Síntesis de 2-bromo-6-(2-(3,4-difluorofenoxi)etoxi)-3-(5-metiltiazol-4-il)-1H-inden-1-ona (27-1)

El Compuesto 4-7 (1,00 g, 3,10 mmol, 1,00 eq) sintetizado de acuerdo con el Ejemplo 26 y 4-(2-bromoetoxi)-1,2-diclorobenceno (883 mg, 1,20 eq) como RX en el Esquema de Reacción 3 anterior se mezclaron con DMF (10 mL), y luego K_2CO_3 (644 mg, 1,50 eq) y NaI (94 mg, 0,20 eq) a 15 °C a 20 °C en atmósfera que incluye nitrógeno. La mezcla se agitó a 40 °C a 45 °C durante 18 horas. Se confirmó por TLC (PE: EA = 3:1) que se sintetizó un compuesto deseado. Se agregó agua (20 mL) a la mezcla, y la mezcla se ajustó a pH 3 con HCl 1 M, y luego se extrajo con EtOAc (30 mL X 3). La capa orgánica se lavó con solución salina (30 mL), se secó con Na_2SO_4 , y luego se filtró y se concentró a 45 °C bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO_2 , PE/EA = 10/1 a 3/1) para obtener de esta manera el Compuesto 27-1 (690 mg, rendimiento: 42,8 %, pureza: 92,1 %) como un sólido rojo.

Etapas 2: Síntesis de 6-(2-(3,4-difluorofenoxi)etoxi)-3-(5-metiltiazol-4-il)-2-(pirimidin-5-il)-1H-inden-1-ona (Compuesto 27)

Se mezclaron el Compuesto 27-1 (100 mg, 1,00 eq) y ácido pirimidin-5-ilborónico (39,0 mg, 1,51 eq) como $R_1-B(OH)_2$ en el Esquema de Reacción 3 anterior, y luego se agregaron a K_2CO_3 (87,0 mg, 3,01 eq), $Pd(t-Bu_3P)_2$ (11 mg, 1,03 e-1 eq), y dioxano (2 mL) y agua (0,5 mL) a 15 °C a 25 °C en atmósfera que incluye nitrógeno. La mezcla se agitó a 80 °C a 85 °C durante 12 horas en atmósfera que incluye nitrógeno. Se confirmó por TLC (PE: EA = 1:1) que se sintetizó un compuesto deseado. Se agregó agua (20 mL) a la mezcla, y la mezcla se extrajo con EtOAc (30 mL X 3). La capa orgánica se lavó con solución salina (30 mL), se secó con Na_2SO_4 , y luego se filtró y se concentró a 45 °C bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO_2 , PE/EA = 10/1 a 2/1) para obtener de esta manera el Compuesto 27 (31,0 mg,

rendimiento: 28,5 %, pureza: 91,9 %) como un sólido marrón-rojo.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9,22 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,60 (s, 2H), 7,42-7,32 (m, 1H), 7,27-7,20 (m, 2H), 7,16 (ddd, J = 2,8, 6,8, 12,8 Hz, 1H), 7,07 (dd, J = 2,4, 8,0 Hz, 1H), 6,87-6,80 (m, 1H), 4,46-4,31 (m, 4H), 2,00 (s, 3H)

Valor encontrado en MS: 478,1 (M+1)

Ejemplo 35. 6-(2-(4-metoxifenoxi)etoxi)-3-(5-metiltiazol-4-il)-2-(4-(trifluorometil)fenil)-1H-inden-1-ona (Compuesto 32)

Etapas 1: Síntesis de 2-bromo-6-(2-(4-metoxifenoxi)etoxi)-3-(5-metiltiazol-4-il)-1H-inden-1-ona (32-1)

El Compuesto 4-7 (200 mg, 1,00 eq) sintetizado de acuerdo con el Ejemplo 26 y 1-(2-bromoetoxi)-4-metoxibenceno (164 mg, 1,20 eq) como RX en el Esquema de Reacción 3 anterior se mezclaron con DMF (1,00 mL), y luego K₂CO₃ (124 mg, 1,52 eq) y NaI (19,0 mg, 0,02 eq) a 20 °C a 25 °C en atmósfera que incluye nitrógeno. La mezcla se agitó a 40 °C a 45 °C durante 18 horas. Se confirmó por TLC (PE: EA = 3:1) que se sintetizó un compuesto deseado. Agua (10,0 mL) se agregó a la mezcla, y la mezcla se ajustó a pH 3 con HCl 1 M, y luego se extrajo con EtOAc (20,0 mL X 2). El extracto resultante se secó con Na₂SO₄, y luego se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, PE/EA = 30/1 a 3/1) para obtener de esta manera el Compuesto 32-1 (199 mg, rendimiento: 70 %, pureza: 100 %) como un sólido rojo.

Etapas 2: Síntesis de 6-(2-(4-metoxifenoxi)etoxi)-3-(5-metiltiazol-4-il)-2-(4-(trifluorometil)fenil)-1H-inden-1-ona (Compuesto 32)

Se mezclaron el Compuesto 32-1 (90,0 mg, 1,00 eq) y ácido ((4-(trifluorometil)fenil)borónico (54,0 mg, 1,49 eq) como R₁-B(OH)₂ en el Esquema de Reacción 3 anterior, y luego se agregaron a K₂CO₃ (79,0 mg, 3,00 eq), Pd(t-Bu₃P)₂ (10,0 mg, 0,02 eq), y dioxano (2,00 mL) y agua (0,5 mL) a 20 °C a 25 °C en atmósfera que incluye nitrógeno. La mezcla se agitó a 80 °C a 85 °C durante 8 horas en atmósfera que incluye nitrógeno. Se confirmó por LCMS que se sintetizó un compuesto deseado. Se agregó agua (20 mL) a la mezcla, y la mezcla se extrajo con EtOAc (10,0 mL X 2). La capa orgánica se lavó con solución salina (10,0 mL X 2), se secó con Na₂SO₄, y luego se filtró y se

concentró en vacío. La mezcla se tituló con ACN/MeOH = 5/1 (3,00 mL) a 20 °C a 25 °C durante 30 minutos y se filtró para obtener de esta manera un residuo. El residuo se obtuvo como el Compuesto 32 (26,4 mg, rendimiento: 24,54 %, pureza: 95,2 %) en la forma de un sólido rojo.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 9,21 (s, 1 H), 8,40 (br d, J = 6,0 Hz, 2 H), 7,72 (br d, J = 8,0 Hz, 2 H), 7,40 (br d, J = 8,0 Hz, 2 H), 7,12 7,29 (m, 2 H), 6,94 7,11 (m, 3 H), 4,44 (s, 4 H), 1,85 (s, 3 H)

Valor encontrado en MS: 509,3 (M+1)

Ejemplo 36. 2-(4-fluorofenil)-6-(2-(4-metoxifenoxi)etoxi)-3-(5-metiltiazol-4-il)-1H-inden-1-ona (Compuesto 22)

Se mezclaron el Compuesto 32-1 (100 mg, 1,00 eq) sintetizado de acuerdo con el Ejemplo 35 y ácido (4-fluorofenil)borónico (45,0 mg, 1,52 eq) como R₁-B(OH)₂ en el Esquema de Reacción 3 anterior, y luego se agregaron a K₂CO₃ (88,0 mg, 3,01 eq), Pd(t-Bu₃P)₂ (11,0 mg, 0,1 eq), y dioxano (2 mL) y agua (0,5 mL) a 15 °C a 20 °C en atmósfera que incluye nitrógeno. La mezcla se agitó a 80 °C a 85 °C durante 14 horas en atmósfera que incluye nitrógeno. Se confirmó por LCMS que se sintetizó un compuesto deseado. Se agregó agua (20 mL) a la mezcla, y la mezcla se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con solución salina, se secó con Na₂SO₄, y luego se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía flash en gel de sílice para obtener de esta manera el Compuesto 22 (12,05 mg, rendimiento: 11,59 %, pureza: 99,3 %) como un sólido rojo.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 9,20 (s, 1 H), 7,18 7,24 (m, 5 H), 7,12 7,16 (m, 1 H), 7,01 7,06 (m, 1 H), 6,91 6,95 (m, 2 H), 6,85 6,90 (m, 2 H), 4,36 4,41 (m, 2 H), 4,24 4,29 (m, 2 H), 3,71 (s, 3 H), 1,86 (s, 3 H)

Valor encontrado en MS: 488,3 (MS+1)

Ejemplo 37. 6-(2-(3,4-dimetoxifenoxi)etoxi)-3-(5-metiltiazol-4-il)-2-(4-(trifluorometil)fenil)-1H-inden-1-ona (Compuesto 33)

Etapas 1: Síntesis de 2-bromo-6-(2-(3,4-dimetoxifenoxi)etoxi)-3-(5-metiltiazol-4-il)-1H-inden-1-ona (33-1)

El Compuesto 4-7 (500 mg, 1,00 eq) sintetizado de acuerdo con el

Ejemplo 26 y 4-(2-bromoetoxi)-1,2-dimetoxibenceno (642 mg, 1,50 eq) como RX en el Esquema de Reacción 3 anterior se mezclaron con DMF (5,00 mL), y luego se agregaron K_2CO_3 (306 mg, 1,50 eq) y NaI (44,0 mg, 0,02 eq) a los mismos a 20 °C a 25 °C en atmósfera que incluye nitrógeno. La mezcla se agitó a 40 °C a 45 °C durante 18 horas. Se confirmó por LCMS que se sintetizó un compuesto deseado. Se agregó agua (10,0 mL) a la mezcla, y la mezcla se ajustó a pH 3 con HCl 1 M, y luego se extrajo con EtOAc (20,0 mL X 2). El extracto resultante se secó con Na_2SO_4 , y luego se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO_2 , EA/DCM = 0/1 a 1/20), y luego se concentró para obtener de esta manera el Compuesto 33-1 (172 mg, rendimiento: 22,0 %, pureza: 95,0 %) como un sólido rojo.

Etapla 2: Síntesis de 6-(2-(3,4-dimetoxifenoxi)etoxi)-3-(5-metiltiazol-4-il)-2-(4-(trifluorometil)fenil)-1H-inden-1-ona (Compuesto 33)

Se mezclaron el Compuesto 33-1 (80,0 mg, 1,00 eq) y ácido ((4-(trifluorometil)fenil)borónico (45,0 mg, 1,49 eq) como $R_1-B(OH)_2$ en el Esquema de Reacción 3 anterior, y luego se agregaron a una solución obtenida al disolver K_2CO_3 (66,0 mg, 3,00 eq) en agua (0,25 mL), $Pd(t-Bu_3P)_2$ (16,0 mg, 0,02 eq), y dioxano (1,00 mL) a 20 °C a 25 °C en atmósfera que incluye nitrógeno. La mezcla se agitó a 80 °C a 85 °C durante 8 horas en atmósfera que incluye nitrógeno. Se confirmó por LCMS que se sintetizó un compuesto deseado. Se agregó agua (20,0 mL) a la mezcla, y la mezcla se extrajo con EtOAc (10,0 mL X 2). La capa orgánica se lavó con solución salina (10,0 mL X 2), se secó con Na_2SO_4 , y luego se filtró y se concentró en vacío. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa bajo 0,10 % de condiciones de HCl para obtener de esta manera el Compuesto 33 (17,3 mg, rendimiento: 18,6 %, pureza: 97,4 %) como un sólido rojo.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 9,21 (s, 1 H), 7,72 (d, J = 8,4 Hz, 2 H), 7,41 (d, J = 8,0 Hz, 2 H), 7,15 7,25 (m, 2 H), 7,06 (dd, J = 8,4, 2,4 Hz, 1 H), 6,86 (d, J = 9,2 Hz, 1 H), 6,62 (d, J = 2,8 Hz, 1 H), 6,48 (dd, J = 8,8, 3,2 Hz, 1 H), 4,40 (dd, J = 5,6 2,8 Hz, 2 H), 4,20 4,33 (m, 2 H), 3,74 (s, 3 H), 3,69 (s, 3 H), 1,85 (s, 3 H)

Valor encontrado en MS: 568,3 (M+1)

Ejemplo 38. 6-(2-(3,4-dimetoxifenoxi)etoxi)-2-(4-fluorofenil)-3-(5-metiltiazol-4-il)-1H-inden-1-ona (Compuesto 23)

Se mezclaron el Compuesto 33-1 (80,0 mg, 1,00 eq) sintetizado de acuerdo con el Ejemplo 37 y ácido (4-fluorofenil)borónico (34,0 mg, 1,53 eq) como $R_1-B(OH)_2$ en el Esquema de Reacción 3 anterior, y luego se agregaron a K_2CO_3 (67,0 mg, 3,04 eq), $Pd(t-Bu_3P)_2$ (10,0 mg, 0,12 eq), y dioxano (2 mL) y agua (0,5 mL) a 15 °C a 20 °C en atmósfera que incluye nitrógeno. La mezcla se agitó a 80 °C a 85 °C durante 14 horas en atmósfera que incluye nitrógeno. Se confirmó por LCMS que se sintetizó un compuesto deseado. Se agregó agua (20 mL) a la mezcla, y la mezcla se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con solución salina, se secó con Na_2SO_4 , y luego se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por prep-HPLC para obtener de esta manera el Compuesto 23 (13,60 mg, pureza: 95,4 %) como un sólido rojo.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 9,20 (s, 1 H), 7,17 7,27 (m, 5 H), 7,15 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,04 (dd, J = 8,0, 2,4 Hz, 1 H), 6,86 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 6,63 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 6,49 (dd, J = 8,8, 2,75 Hz, 1 H), 4,38 (br d, J = 4,4 Hz, 2 H), 4,27 (br d, J = 2,4 Hz, 2 H), 3,74 (s, 3 H), 3,69 (s, 3 H), 1,86 (s, 3 H)

Valor encontrado en MS: 518,3 (MS+1)

Ejemplo 39. 6-(2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-iloxi)etoxi)-3-(5-metiltiazol-4-il)-2-(4-(trifluorometil)fenil)-1H-inden-1-ona (Compuesto 34)

Etapas 1: Síntesis de 6-(2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-iloxi)etoxi)-2-bromo-3-(5-metiltiazol-4-il)-1H-inden-1-ona (34-1)

El Compuesto 4-7 (200 mg, 1,00 eq) sintetizado de acuerdo con el Ejemplo 26 y 5-(2-bromoetoxi)benzo[d][1,3]dioxol (173 mg, 1,19 eq) como RX en el Esquema de Reacción 3 anterior se mezclaron con DMF (1,00 mL), y luego se agregaron K_2CO_3 (124 mg, 1,52 eq) y NaI (18,0 mg, 0,02 eq) a los mismos a 20 °C a 25 °C en atmósfera que incluye nitrógeno. La mezcla se agitó a 40 °C a 45 °C durante 18 horas. Se confirmó por TLC (PE/EA = 3/1) que se sintetizó un compuesto deseado. Se agregó agua (10,0 mL) a la mezcla, y la mezcla se ajustó a pH 3 con HCl 1 M, y luego se extrajo con EtOAc (20,0 mL X 2). El

extracto resultante se secó con Na_2SO_4 , y luego se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO_2 , PE/EA = 30/1 a 3/1), y luego se concentró para obtener de esta manera el Compuesto 34-1 (150 mg, rendimiento: 48,0 %, pureza: 91,8 %) como un sólido rojo.

Etapas 2: Síntesis de 6-(2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-iloxi)etoxi)-3-(5-metiltiazol-4-il)-2-(4-(trifluorometil)fenil)-1H-inden-1-ona (Compuesto 34)

Se mezclaron el Compuesto 34-1 (40,0 mg, 1,00 eq) y ácido ((4-(trifluorometil)fenil)borónico (24,0 mg, 1,54 eq) como $\text{R}_1\text{-B(OH)}_2$ en el Esquema de Reacción 3 anterior, y luego se agregaron a una solución obtenida al disolver K_2CO_3 (34,0 mg, 2,99 eq) en agua (0,25 mL), $\text{Pd}(\text{t-Bu}_3\text{P})_2$ (5,00 mg, 0,02 eq), y dioxano (1,00 mL) a 20 °C a 25 °C en atmósfera que incluye nitrógeno. La mezcla se agitó a 80 °C a 85 °C durante 8 horas en atmósfera que incluye nitrógeno. Se confirmó por LCMS que se sintetizó un compuesto deseado. Se agregó agua (20,0 mL) a la mezcla, y la mezcla se extrajo con EtOAc (10,0 mL X 2). La capa orgánica se lavó con solución salina (10,0 mL X 2), se secó con Na_2SO_4 , y luego se filtró y se concentró en vacío. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa bajo 0,10 % de condiciones de HCl para obtener de esta manera el Compuesto 34 (24,1 mg, rendimiento: 53,1 %, pureza: 99,6 %) como un sólido rojo.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 9,21 (s, 1 H), 7,72 (d, J = 8,4 Hz, 2 H), 7,41 (d, J = 8,0 Hz, 2 H), 7,15 7,25 (m, 2 H), 7,06 (dd, J = 8,4, 2,4 Hz, 1 H), 6,86 (d, J = 9,2 Hz, 1 H), 6,62 (d, J = 2,8 Hz, 1 H), 6,48 (dd, J = 8,8, 3,2 Hz, 1 H), 4,40 (dd, J = 5,6 2,8 Hz, 2 H), 4,20 4,33 (m, 2 H), 3,74 (s, 3 H), 3,69 (s, 3 H), 1,85 (s, 3 H)

Valor encontrado en MS: 552,3 (M+1)

Ejemplo 40. 6-(2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-iloxi)etoxi)-2-(4-fluorofenil)-3-(5-metiltiazol-4-il)-1H-inden-1-ona (Compuesto 24)

Se mezclaron el Compuesto 34-1 (90,0 mg, 1,00 eq) sintetizado de acuerdo con el Ejemplo 39 y ácido (4-fluorofenil)borónico (40,0 mg, 1,54 eq) como $\text{R}_1\text{-B(OH)}_2$ en el Esquema de Reacción 3 anterior, y luego se agregaron a K_2CO_3 (78,0 mg, 3,05 eq), $\text{Pd}(\text{t-Bu}_3\text{P})_2$ (10,0 mg, 0,1 eq), y dioxano (2 mL) y agua

(0,5 mL) a 15 °C a 20 °C en atmósfera que incluye nitrógeno. La mezcla se agitó a 80 °C a 85 °C durante 14 horas en atmósfera que incluye nitrógeno. Se confirmó por LCMS que se sintetizó un compuesto deseado. Se agregó agua (20 mL) a la mezcla, y la mezcla se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con solución salina, se secó con Na₂SO₄, y luego se filtró y se concentró bajo presión reducida para obtener de esta manera un residuo. El residuo se purificó por cromatografía flash en gel de sílice para obtener de esta manera el Compuesto 24 (14,72 mg, rendimiento: 15,8 %, pureza: 99,8 %) como un sólido rojo.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 9,20 (s, 1 H), 7,17 7,24 (m, 5 H), 7,14 (d, J=8,0 Hz, 1 H), 7,03 (dd, J=8,0, 2,4 Hz, 1 H), 6,83 (d, J=8,4 Hz, 1 H), 6,69 (d, J=2,8 Hz, 1 H), 6,43 (dd, J=8,8, 2,8 Hz, 1 H), 5,97 (s, 2 H), 4,37 (m, 2 H), 4,23 4,28 (m, 2 H), 1,86 (s, 3 H)

Valor encontrado en MS: 502,2 (MS+1)

Ejemplo 41. 3-(5-metiltiazol-4-il)-6-(2-(piridin-4-iloxi)etoxi)-2-(4-(trifluorometil)fenil)-1H-inden-1-ona (Compuesto 35)

Etapas 1: Síntesis de 2-bromo-6-(2-((t-butildimetilsilyl)oxi)etoxi)-3-(5-metiltiazol-4-il)-1H-inden-1-ona (35-1)

El Compuesto 4-7 (1,00 g, 1,00 eq) sintetizado de acuerdo con el Ejemplo 26 y (2-bromoetoxi)(terc-butil)dimetilsilano (1,06 g, 1,50 eq) se mezclaron con DMF (10,0 mL), y luego se agregaron K₂CO₃ (613 mg, 1,50 eq) y NaI (89,0 mg, 0,02 eq) a los mismos a 20 °C a 25 °C en atmósfera que incluye nitrógeno. La mezcla se agitó a 40 °C a 45 °C durante 18 horas. Se confirmó por LCMS que se sintetizó un compuesto deseado. Se agregó agua (50,0 mL) a la mezcla, y la mezcla se ajustó a pH 3 con HCl 1 M, y luego se extrajo con EtOAc (50,0 mL X 2). El extracto resultante se secó con Na₂SO₄, y luego se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, PE/EA = 30/1 a 3/1), y luego se concentró para obtener de esta manera el Compuesto 35-1 (723 mg, rendimiento: 50,9 %) como un sólido rojo.

Etapas 2: Síntesis de 2-bromo-6-(2-hidroxietoxi)-3-(5-metiltiazol-4-il)-1H-inden-1-ona (Compuesto 35-2)

El Compuesto 35-1 (723 mg, 1,00 eq) y HCl (2,00 M, 1,50 mL, 2,00 eq) se agregaron a THF (4,00 mL), seguido por agitación a 20 °C a 25 °C durante 12 horas. Se confirmó por TLC (PE/EA = 1/1) que se sintetizó un compuesto deseado. Se agregó agua (10,0 mL) a la mezcla, y la mezcla se ajustó a pH 8-9 con NaHCO₃, y luego se extrajo con EtOAc (20,0 mL X 2). El extracto resultante se concentró, y luego no se purificó, para obtener de esta manera el Compuesto 35-2 (521 mg, rendimiento: 94,5 %) como un sólido rojo.

Etapa 3: Síntesis de 6-(2-hidroxietoxi)-3-(5-metiltiazol-4-il)-2-(4-(trifluorometil)fenil)-1H-inden-1-ona (Compuesto 35-3)

Se mezclaron el Compuesto 35-2 (270 mg, 1,00 eq) y ácido ((4-(trifluorometil)fenil)borónico (210 mg, 1,50 eq) como R₁-B(OH)₂ en el Esquema de Reacción 3 anterior, y luego se agregaron a una solución obtenida al disolver K₂CO₃ (307 mg, 3,01 eq) en agua (0,7 mL), Pd(t-Bu₃P)₂ (75,0 mg, 0,02 eq), y dioxano (2,70 mL) a 20 °C a 25 °C en atmósfera que incluye nitrógeno. La mezcla se agitó a 80 °C a 85 °C durante 8 horas en atmósfera que incluye nitrógeno. Se confirmó por TLC que se sintetizó un compuesto deseado. Se agregó agua (20,0 mL) a la mezcla, y la mezcla se extrajo con EtOAc (10,0 mL X 2). La capa orgánica se lavó con solución salina (10,0 mL X 2), se secó con Na₂SO₄ anhidro, y luego se filtró y se concentró en vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, PE/EA = 10/1 a 0/1), y luego se concentró para obtener de esta manera el Compuesto 35-3 (219 mg, rendimiento: 62,4 %, pureza: 90,6 %) como un sólido rojo.

Etapa 4: Síntesis de 3-(5-metiltiazol-4-il)-6-(2-(piridin-4-iloxi)etoxi)-2-(4-(trifluorometil)fenil)-1H-inden-1-ona (Compuesto 35)

El Compuesto 35-3 (110 mg, 1,00 eq) y piridin-4-ol (29,0 mg, 1,50 eq) en lugar de RX en el Esquema de Reacción 3 se mezclaron con DCM (0,50 mL), y luego se agregó PPh₃ (118 mg, 1,76 eq) a los mismos a 20 °C a 25 °C en atmósfera que incluye nitrógeno. La mezcla se enfrió a 0-5 °C, y luego se agregó DIAD (91,0 mg, 1,77 eq) a la misma, seguido por agitación durante 2 horas en atmósfera que incluye nitrógeno. Se confirmó por TLC (PE/EA = 1/2) que se sintetizó un compuesto deseado. Se agregó agua (20,0 mL) a la mezcla, y la

mezcla se extrajo con EtOAc (50,0 mL X 3). El extracto resultante se secó con Na₂SO₄, y luego se concentró. El residuo se purificó por prep-TLC (EA: THF = 1:1), y se tituló con 3 mL de PE/MTBE = 10/1 a 20 °C a 25 °C durante 30 minutos. El residuo se filtró y se concentró, para obtener de esta manera el Compuesto 35 como un sólido de color naranja.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 9,21 (s, 1 H), 8,40 (br d, J = 6,0 Hz, 2 H), 7,72 (br d, J = 8,0 Hz, 2 H), 7,40 (br d, J = 8,0 Hz, 2 H), 7,12 7,29 (m, 2 H), 6,94 7,11 (m, 3 H), 4,44 (s, 4 H), 1,85 (s, 3 H)

Valor encontrado en MS: 509,3 (M+1)

Ejemplo 42. 2-(4-fluorofenil)-3-(5-metiltiazol-4-il)-6-(2-(piridin-4-iloxi)etoxi)-1H-inden-1-ona (Compuesto 25)

Etapas 1: Síntesis de 2-(4-fluorofenil)-6-(2-hidroxietoxi)-3-(5-metiltiazol-4-il)-1H-inden-1-ona (25-1)

Se mezclaron el Compuesto 35-2 (250 mg, 1,00 eq) sintetizado de acuerdo con el Ejemplo 41 y ácido (4-fluorofenil)borónico (146 mg, 1,53 eq) como R₁-B(OH)₂ en el Esquema de Reacción 3 anterior, y luego se agregaron a una solución obtenida al disolver K₂CO₃ (287 mg, 3,04 eq) en agua (1 mL), Pd(t-Bu₃P)₂ (43,0 mg, 0,12 eq), y dioxano (4 mL) a 15 °C a 20 °C en atmósfera que incluye nitrógeno. La mezcla se agitó a 80 °C a 85 °C durante 14 horas en atmósfera que incluye nitrógeno. Se confirmó por LCMS que se sintetizó un compuesto deseado. Se agregó agua (20,0 mL) a la mezcla, y la mezcla se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con solución salina, se secó con Na₂SO₄, y luego se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, PE/EA = 10/1 a 3/1), y luego se concentró para obtener de esta manera el Compuesto 25-1 (103 mg, rendimiento: 35,9 %, pureza: 90,8 %) como un sólido rojo.

Etapas 2: Síntesis de 2-(4-fluorofenil)-3-(5-metiltiazol-4-il)-6-(2-(piridin-4-iloxi)etoxi)-1H-inden-1-ona (Compuesto 25)

El Compuesto 25-1 (100,0 mg, 1,00 eq) y piridin-4-ol (25,0 mg, 1,00 eq) en lugar de RX en el Esquema de Reacción 3 anterior se mezclaron con THF (5 mL), y luego se agregaron PPh₃ (103 mg, 1,50 eq) y DIAD (80,0 mL, 1,51 eq)

a los mismos a 0-10 °C en atmósfera que incluye nitrógeno. La mezcla se agitó a 15 °C a 25 °C durante 14 horas en atmósfera que incluye nitrógeno. Se confirmó por LCMS que se sintetizó un compuesto deseado. Se agregó agua (20,0 mL) a la mezcla, y la mezcla se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con solución salina, se secó con Na₂SO₄, y luego se filtró y se concentró bajo presión reducida. El extracto resultante se secó con Na₂SO₄, y luego se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, PE/EA = 10/1 a 3/1) para obtener de esta manera el Compuesto 25 (27,58 mg, rendimiento: 20,72 %, pureza: 90,3 %) como una goma roja.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 9,20 (s, 1 H), 8,39 8,43 (m, 2 H), ppm 7,13 7,25 (m, 6 H), 7,02 7,06 (m, 3 H), 4,44 (s, 4 H), 1,87 (s, 3 H)

Valor encontrado en MS: 459,1 (MS+1)

Ejemplo 43. 3-(5-metiltiazol-4-il)-6-fenetoxi-2-(tiofen-2-il)-1H-inden-1-ona (Compuesto 28)

Se mezclaron el Compuesto 18-1 (150 mg, 1,00 eq) sintetizado de acuerdo con el Ejemplo 29 y tributil(tiofen-2-il)estanato (157 mg, 1,30 eq) en lugar de R₁-B(OH)₂ en el Esquema de Reacción 3 anterior, y luego se agregaron a Pd₂(dba)₃ (60,0 mg, 0,20 eq) y dioxano (4,00 mL) a 20 °C a 25 °C en atmósfera que incluye nitrógeno. La mezcla se agitó a 115-120 °C durante 2 horas en atmósfera que incluye nitrógeno. Se confirmó por LCMS que los reactivos se consumieron en su totalidad. La mezcla se enfrió con agua (15,0 mL) a 15 °C a 20 °C, y se extrajo con EtOAc (15,0 mL X 3). La capa orgánica se lavó con solución salina (15,0 mL), se secó con Na₂SO₄, y luego se filtró y se concentró bajo presión reducida para obtener de esta manera un residuo. El residuo se purificó por prep-HPLC para obtener de esta manera el Compuesto 28 como un sólido marrón oscuro.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 2,17 (s, 3 H) 3,04 (t, J = 6,8 Hz, 2 H) 4,26 (t, J = 6,8 Hz, 2 H) 6,85 6,89 (m, 1 H) 6,92 6,96 (m, 1H) 7,04 7,10 (m, 2 H) 7,26 7,36 (m, 6 H) 7,56 (m, 1 H) 9,21 (s, 1 H)

Valor encontrado en MS: 430,1 [M+H]⁺

Ejemplo 44. 3-(5-metiltiazol-4-il)-6-(4-fenilbutoxi)-2-(tiofen-2-il)-1H-

inden-1-ona (Compuesto 29)

Se mezclaron el Compuesto 19-1 (50,0 mg, 1,00 eq) sintetizado de acuerdo con el Ejemplo 30 y tributil(tiofen-2-il)estanano (55,0 mg, 1,31 eq) en lugar de R₁-B(OH)₂ en el Esquema de Reacción 3 anterior, y luego se agregaron a Pd₂(dba)₃ (20,0 mg, 0,02 eq) y dioxano (1,50 mL) a 25-30 °C en atmósfera que incluye nitrógeno. La mezcla se agitó con microondas a 115-120 °C durante 2 horas. Se confirmó por LCMS que los reactivos se consumieron en su totalidad. Se agregó agua (10,0 mL) a la mezcla a 15 °C a 20 °C, y la mezcla se extrajo con EtOAc (10,0 mL X 3). La capa orgánica se lavó con solución salina (10,0 mL), se secó con Na₂SO₄, y luego se filtró y se concentró a 45 °C bajo presión reducida, para obtener de esta manera un residuo. El residuo se purificó por prep-HPLC para obtener de esta manera el Compuesto 29 (58,0 mg, rendimiento: 58,7 %, pureza: 99,5 %) como aceite rojo.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9,22 (s, 1H), 7,55 7,57 (m, 1H), 7,18 7,31 (m, 6H), 7,05 7,10 (m, 2H), 6,85 6,94 (m, 2H), 4,03 4,07 (m, 2H), 2,62 2,67 (m, 2H), 2,18 (s, 3H), 1,70 1,75 (m, 4H)

Valor encontrado en MS: 458,1 [M+H]⁺

Ejemplo 45. 6-((benciloxi)metoxi)-3-(5-metiltiazol-4-il)-2-(tiofen-2-il)-1H-inden-1-ona (Compuesto 30)

Se mezclaron El Compuesto 20-1 (100 mg, 1,00 eq) sintetizado de acuerdo con el Ejemplo 31 y tributil(tiofen-2-il)estanano (110 mg, 1,30 eq) en lugar de R₁-B(OH)₂ en el Esquema de Reacción 3 anterior, y luego se agregaron a Pd₂(dba)₃ (42,0 mg, 0,20 eq) y dioxano (1,00 mL) a 20 °C a 25 °C en atmósfera que incluye nitrógeno. La mezcla se agitó a 120 °C durante 2 horas en atmósfera que incluye nitrógeno. Se confirmó por LCMS que los reactivos se consumieron en su totalidad. Se agregó agua (3,0 mL) a la mezcla, y la mezcla se extrajo con EtOAc (1,0 mL X 1). El extracto resultante se secó con Na₂SO₄, y luego se filtró y se concentró bajo presión reducida, para obtener de esta manera un residuo. El residuo se purificó por prep-HPLC para obtener de esta manera el Compuesto 30 (51,82 mg, rendimiento: 51,0 %, rendimiento: 99,3 %) como un sólido de color morado oscuro.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9,23 (s, 1 H), 7,58 (dd, $J = 5,2, 1,2$ Hz, 1 H), 7,26 7,39 (m, 6 H), 7,23 (d, $J = 2,4$ Hz, 1 H), 7,02 7,14 (m, 2 H), 6,91 (d, $J = 8,0$ Hz, 1 H), 5,40 (s, 2 H), 4,70 (s, 2 H), 2,12 2,28 (m, 3 H)

Valor encontrado en MS: 446,0 (M+1)

Ejemplo 46. 3-(5-metiltiazol-4-il)-6-(2-fenoxietoxi)-2-(tiofen-2-il)-1H-inden-1-ona (Compuesto 31)

Se mezclaron el Compuesto 21-1 (150 mg, 1,00 eq) sintetizado de acuerdo con el Ejemplo 32 y tributil(tiofen-2-il)estanano (146 mg, 1,30 eq) en lugar de $\text{R}_1\text{-B(OH)}_2$ en el Esquema de Reacción 3 anterior, y luego se agregaron a $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (55,0 mg, 0,20 eq) y dioxano (4,50 mL) a 20 °C a 25 °C en atmósfera que incluye nitrógeno. La mezcla se agitó a 115-120 °C durante 2 horas en atmósfera que incluye nitrógeno. Se confirmó por LCMS que los reactivos se consumieron en su totalidad. La mezcla se enfrió con agua (15,0 mL) a 15 °C a 20 °C, y se extrajo con EtOAc (15,0 mL X 3). La capa orgánica se lavó con solución salina (15,0 mL), se secó con Na_2SO_4 , y luego se filtró y se concentró bajo presión reducida para obtener de esta manera un residuo. El residuo se purificó por prep-HPLC para obtener de esta manera el Compuesto 31 como un sólido marrón oscuro.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 2,19 (s, 3 H) 4,29 4,34 (m, 2 H) 4,40 (dd, $J = 5,6, 2,8$ Hz, 2 H) 6,89 7,02 (m, 5 H) 7,07 (m, 1 H) 7,17 (d, $J=2,4$ Hz, 1 H) 7,27 7,33 (m, 3 H) 7,57 (dd, $J = 5,2, 1,2$ Hz, 1 H) 9,23 (s, 1 H)

Valor encontrado en MS: 446,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ejemplo 47. 6-(2-(3,4-diclorofenoxi)etoxi)-3-(5-metiltiazol-4-il)-2-(tiofen-2-il)-1H-inden-1-ona (Compuesto 36)

Se mezclaron el Compuesto 26-1 (100 mg, 1,00 eq) sintetizado de acuerdo con el Ejemplo 33 y tributil(tiofen-2-il)estanano (96,0 mg, 1,32 eq) en lugar de $\text{R}_1\text{-B(OH)}_2$ en el Esquema de Reacción 3 anterior, y luego se agregaron a $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (36,0 mg, 39,31 μmol , 0,20 eq) y dioxano (3 mL) a 15 °C a 25 °C en atmósfera que incluye nitrógeno. La mezcla se agitó a 145-150 °C durante 2 horas en atmósfera que incluye nitrógeno. Se confirmó por LCMS que se sintetizó un compuesto deseado. Se agregó agua (20 mL) a la mezcla, y la

mezcla se extrajo con EtOAc (30 mL X 3). La capa orgánica se lavó con solución salina (30 mL), se secó con Na₂SO₄, y luego se filtró y se concentró a 45 °C bajo presión reducida, para obtener de esta manera un residuo. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa para obtener de esta manera el Compuesto 36 (50,2 mg, rendimiento: 49,5 %, pureza: 99,4 %) como un sólido de color morado oscuro.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9,23 (s, 1H), 7,64 7,48 (m, 2H), 7,36-7,25 (m, 2H), 7,16 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,09-6,97 (m, 3H), 6,90 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,38 (br d, J = 2,8 Hz, 4H), 2,19 (s, 3H)

Valor encontrado en MS: 514,0 (M+1)

Ejemplo 48. 6-(2-(3,4-difluorofenoxi)etoxi)-3-(5-metiltiazol-4-il)-2-(tiofen-2-il)-1H-inden-1-ona (Compuesto 37)

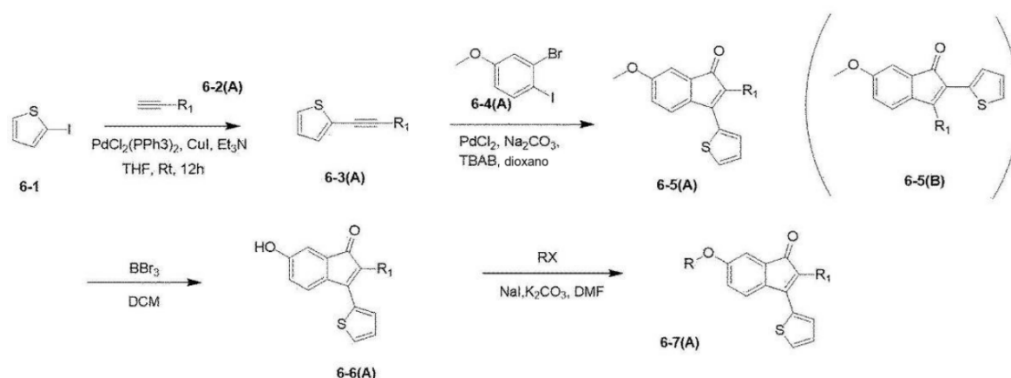
Se mezclaron el Compuesto 27-1 (100 mg, 1,00 eq) sintetizado de acuerdo con el Ejemplo 34 y tributil(tiofen-2-il)estano (103 mg, 1,32 eq) en lugar de R₁-B(OH)₂ en el Esquema de Reacción 3 anterior, y luego se agregaron a Pd₂(dba)₃ (39 mg, 0,20 eq) y dioxano (3 mL) a 15 °C a 25 °C en atmósfera que incluye nitrógeno. La mezcla se agitó a 145-150 °C durante 2 horas en atmósfera que incluye nitrógeno. Se confirmó por LCMS que se sintetizó un compuesto deseado. Se agregó agua (20 mL) a la mezcla, y la mezcla se extrajo con EtOAc (30 mL X 3). La capa orgánica se lavó con solución salina (30 mL), se secó con Na₂SO₄, y luego se filtró y se concentró a 45 °C bajo presión reducida, para obtener de esta manera un residuo. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa para obtener de esta manera el Compuesto 37 (30,4 mg, rendimiento: 29,9 %, pureza: 99,0 %) como un sólido de color morado oscuro.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9,22 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,60 (s, 2H), 7,42-7,32 (m, 1H), 7,27-7,20 (m, 2H), 7,16 (ddd, J = 2,8, 6,8, 12,8 Hz, 1H), 7,07 (dd, J = 2,4, 8,0 Hz, 1H), 6,87-6,80 (m, 1H), 4,46-4,31 (m, 4H), 2,00 (s, 3H)

Valor encontrado en MS: 478,1 (M+1)

Ejemplo 49. 6-(3-fenilpropoxi)-2-(piridin-3-il)-3-(tiofen-2-il)-1H-inden-1-ona (Compuesto 6)

[Esquema de Reacción 4]



Etapas 1: Síntesis de 3-(tiofen-2-iletinil)piridina (6-3)

El Compuesto 6-1 (1,70 g, 8,08 mmol, 823 μ L) del Esquema de Reacción 4 anterior y piridina como R_1 y 3-etinilpiridina (1,00 g, 9,70 mmol, 558 μ L) como el Compuesto 6-2(A) en el Esquema de Reacción 4 anterior se mezclaron con THF (10,0 mL), y luego se agregaron Et_3N (2,45 g, 24,2 mmol, 3,37 mL), CuI (769 mg, 4,04 mmol), y $PdCl_2(PPh_3)_2$ (567 mg, 808 μ mol) a los mismos a 25 °C en atmósfera que incluye nitrógeno. La mezcla se agitó a 25 °C durante 12 horas. Se confirmó por LCMS que se sintetizó el Compuesto 6-3, y se confirmó por TLC (PE: EA = 3/1) que los reactivos se consumieron en su totalidad. El residuo se diluyó con EtOAc (200 mL). La capa de fase orgánica combinada se extrajo con solución salina (20 mL x 3). El extracto resultante se secó con Na_2SO_4 anhidro y se filtró, y luego se concentró bajo presión reducida para obtener de esta manera un residuo. El residuo se purificó por cromatografía flash en gel de sílice para obtener el Compuesto 6-3, es decir, 3-(tiofen-2-iletinil)piridina (1,16 g, 6,26 mmol, rendimiento: 77,49 %) como aceite amarillo.

Etapas 2: Síntesis de 6-metoxi-2-(piridin-3-il)-3-(tiofen-2-il)-1H-inden-1-ona (6-5)

3-(tiofen-2-iletinil)piridina (600 mg, 3,24 mmol) como el Compuesto 6-3 sintetizado de acuerdo con la etapa 1 y el Compuesto 6-4A (2,03 g, 6,48 mmol) se mezclaron con dioxano (5,00 mL), y luego se agregaron TBAB (1,04 g, 3,24 mmol), Na_2CO_3 (686 mg, 6,48 mmol), y $PdCl_2$ (57,4 mg, 323 μ mol) a los mismos a 25 °C bajo condiciones de monóxido de carbono (15 psi). La mezcla se agitó a 100 °C durante 12 horas. Se confirmó por TLC (PE: EA= 1/1) que los

reactivos se consumieron en su totalidad. El residuo se diluyó con EtOAc (200 mL). La capa de fase orgánica combinada se extrajo con solución salina (20,0 mL x 3). El extracto resultante se secó con Na₂SO₄ anhidro y se filtró, y luego se concentró bajo presión reducida para obtener de esta manera un residuo. El residuo se purificó por cromatografía flash en gel de sílice, y luego se purificó por prep-HPLC, para obtener de esta manera el Compuesto 6-5 como un sólido rojo (6-metoxi-2-(piridin-3-il)-3-(tiofen-2-il)-1H-inden-1-ona, 100 mg, 313 µmol, rendimiento: 9,67 %) y 6-metoxi-3-(piridin-3-il)-2-(tiofen-2-il)-1H-inden-1-ona (140 mg, 438,35 µmol, rendimiento: 13,53 %) como el Compuesto 6-5(B) de tipo sólido morado.

Etapas 3: Síntesis de 6-hidroxi-2-(piridin-3-il)-3-(tiofen-2-il)-1H-inden-1-ona (6-6)

Se mezcló 6-metoxi-2-(piridin-3-il)-3-(tiofen-2-il)-1H-inden-1-ona (70,0 mg, 219,18 µmol) como el Compuesto 6-5 con DCM (2,00 mL), y luego se agregó BBr₃ (55,0 mg, 219 µmol, 21,1 µL) al mismo a 0 °C en atmósfera que incluye nitrógeno. La mezcla se agitó a 25 °C durante 12 horas. Se confirmó por TLC (PE: EA= 1/1) que los reactivos se consumieron en su totalidad. La mezcla de reacción se enfrió con una solución acuosa de NaHCO₃ (10,0 mL), no se realizó ninguna reacción adicional (evaluación), y el Compuesto 6-6 (6-hidroxi-2-(piridin-3-il)-3-(tiofen-2-il)-1H-inden-1-ona, 150 mg) se obtuvo como aceite rojo.

Etapas 4: Síntesis de 6-(3-fenilpropoxi)-2-(piridin-3-il)-3-(tiofen-2-il)-1H-inden-1-ona (Compuesto 6)

6-hidroxi-2-(piridin-2-il)-3-(tiofen-2-il)-1H-inden-1-ona (70,0 mg, 229 µmol) como el Compuesto 6-6 y (3-bromopropil)benceno (68,5 mg, 343 µmol, 51,8 µL) como RX en el Esquema de Reacción 4 anterior se mezclaron con acetonitrilo (3,00 mL), y luego se agregó K₂CO₃ (79,2 mg, 573 µmol) a los mismos a 25 °C en atmósfera que incluye nitrógeno. La mezcla se agitó a 60 °C durante 12 horas. Se confirmó por LCMS que los reactivos se consumieron en su totalidad. El residuo se diluyó con EtOAc (200 mL). La capa de fase orgánica combinada se extrajo con solución salina (20,0 mL x 3). El extracto resultante se secó con Na₂SO₄ anhidro y se filtró, y luego se concentró

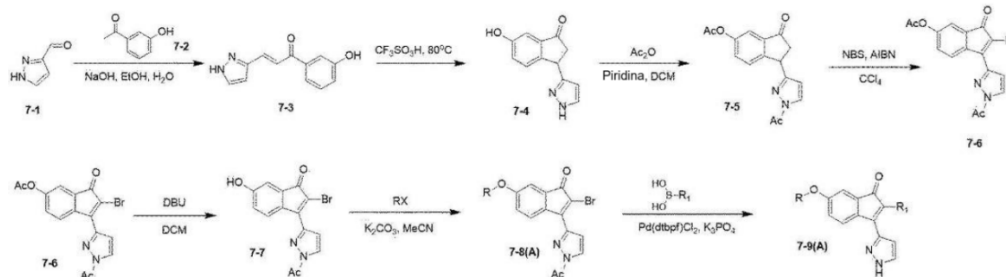
bajo presión reducida para obtener de esta manera un residuo. El residuo se purificó por prep-HPLC para obtener de esta manera el Compuesto 6 (5,00 mg, 11,6 μ mol, rendimiento: 5,05 %, pureza: 98,15 %) como un sólido rojo.

RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD): δ 8,53-8,56 (m, 2H), 7,97-8,0 (m, 1H), 7,74 (dd, J = 8,0, 5,2 Hz, 1H), 7,59-7,62 (m, 1H), 7,48-7,55 (m, 2H), 7,15-7,33 (m, 7H), 6,97 (dd, J = 2,4, 8,0 Hz, 1H), 4,04 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,82 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,04-2,18 (m, 2H)

Valor encontrado en MS: 424,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ejemplo 50. 6-(3-fenilpropoxi)-3-(1H-pirazol-3-il)-2-(piridin-3-il)-1H-inden-1-ona (Compuesto 7)

[Esquema de Reacción 5]



Etapas 1: Síntesis de (E)-1-(3-hidroxifenil)-3-(1H-pirazol-5-il)prop-2-en-1-ona (7-3)

El Compuesto 7-1 (5,00 g, 52,0 mmol) del Esquema de Reacción 5 anterior y el Compuesto 7-2 (7,08 g, 52,0 mmol) del Esquema de Reacción 5 anterior se mezclaron con etanol (75,0 mL), y luego se agregó NaOH (3,12 g, 78,05 mmol) en H_2O (30,0 mL) a los mismos a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 16 horas. Se confirmó por TLC (PE: EA= 3/1) que los reactivos se consumieron en su totalidad. El residuo se diluyó con H_2O (50 mL) y se extrajo con EtOAc (50,0 mL x 2). La capa de fase orgánica combinada se extrajo con solución salina (50 mL x 2). El extracto resultante se secó con Na_2SO_4 y se filtró, y luego se concentró bajo presión reducida para obtener de esta manera un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO_2 , PE/EA = 1/0 a 3/1) para obtener de esta manera el Compuesto 7-3 (1,25 g) como un sólido amarillo.

Etapla 2: Síntesis de 6-hidroxi-3-(1H-pirazol-5-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona (7-4)

El Compuesto 7-3 (1,10 g, 5,13 mmol) se mezcló con ácido triflico (10,0 mL), y luego la mezcla se agitó a 80 °C durante 16 horas. Se confirmó por TLC (PE: EA= 1/1) que los reactivos se consumieron en su totalidad. El residuo se diluyó con H₂O (50,0 mL) y se extrajo con EtOAc (50,0 mL x 2). La capa de fase orgánica combinada se extrajo con solución salina (50,0 mL x 2). El extracto resultante se secó con Na₂SO₄ y se filtró, y luego se concentró bajo presión reducida para obtener de esta manera un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, PE/EA = 1/0 a 1/1) para obtener de esta manera el Compuesto 7-4 (0,80 g, 3,73 mmol, rendimiento: 72,7 %) como un sólido marrón oscuro.

Etapla 3: Síntesis de acetato de [1-(1-acetilpirazol-3-il)-3-oxo-indan-5-ilo] (7-5)

El Compuesto 7-4 (500 mg, 2,33 mmol) y Ac₂O (1,19 g, 11,6 mmol) se mezclaron con DCM (10 mL), y luego) se agregaron piridina (923 mg, 11,6 mmol) y DMAP (285 mg, 2,33 mmol) a los mismos a 0 °C en atmósfera que incluye nitrógeno. La mezcla se agitó a 20 °C durante 12 horas. Se confirmó por TLC (PE: EA= 1/1) que los reactivos se consumieron en su totalidad. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (100 mL) y se extrajo con solución salina (30,0 mL x 3). El extracto resultante se secó con Na₂SO₄ anhidro, y luego se concentró en vacío para obtener de esta manera un residuo. El residuo se purificó por cromatografía flash en gel de sílice para obtener de esta manera el Compuesto 7-5 (540 mg, 1,81 mmol, rendimiento: 77,5 %) como un sólido amarillo.

Etapla 4: Síntesis de acetato de [1-(1-acetilpirazol-3-il)-2-bromo-3-oxo-inden-5-ilo] (7-6)

El Compuesto 7-5 (540 mg, 1,81 mmol) y NBS (708 mg, 3,98 mmol) se disolvieron en tetracloruro de carbono (10,0 mL), y luego se agregó AIBN (29,7 mg, 181 µmol) a los mismos en atmósfera que incluye nitrógeno. La mezcla se agitó a 400 W y 80 °C durante 2 horas. Se confirmó por TLC (PE: EA= 1/1)

que los reactivos se consumieron en su totalidad. La mezcla se diluyó con DCM (100 mL) y se extrajo con solución salina (30,0 mL x 3). El extracto resultante se secó con Na₂SO₄ anhidro y se filtró, y luego se concentró en vacío para obtener de esta manera el Compuesto 7-6 (800 mg) como aceite rojo.

Etapas 5: Síntesis de 3-(1-acetilpirazol-3-il)-2-bromo-6-hidroxi-inden-1-ona (7-7)

El Compuesto 7-6 (800 mg, 2,13 mmol) se disolvió en DCM (10,0 mL), y luego se agregó DBU (324 mg, 2,13 mmol) al mismo a 0 °C. La mezcla se agitó a 20 °C durante 12 horas. Se confirmó por TLC (PE: EA= 2/1) que los reactivos se consumieron en su totalidad. La mezcla se ajustó a pH 6 con HCl 1N, y luego la mezcla se extrajo con DCM (50,0 mL x 3). La capa de fase orgánica combinada se secó con Na₂SO₄ anhidro y se filtró, y luego se concentró en vacío para obtener de esta manera un residuo. El residuo se purificó por cromatografía flash en gel de sílice para obtener de esta manera el Compuesto 7-7 (40,0 mg, 120 µmol, rendimiento: 5,63 %) como un sólido rojo.

Etapas 6: Síntesis de 3-(1-acetil-1H-pirazol-3-il)-2-bromo-6-(3-fenilpropoxi)-1H-inden-1-ona (Compuesto 7-8)

El Compuesto 7-7 (40,0 mg, 120 µmol) y (3-bromopropil)benceno (35,8 mg, 180 µmol) como RX en el Esquema de Reacción 5 anterior se mezclaron con acetonitrilo (3,00 mL), y luego se agregó K₂CO₃ (49,8 mg, 360 µmol) al mismo a 20 °C, y la mezcla se agitó a 20 °C durante 3 horas. Se confirmó por TLC (PE: EA= 2/1) que los reactivos se consumieron en su totalidad. La mezcla se diluyó con EtOAc (50,0 mL) y se extrajo con solución salina (20,0 mL x 3). El extracto resultante se secó con Na₂SO₄ anhidro, y luego se concentró en vacío para obtener de esta manera un residuo. El residuo se purificó por cromatografía flash en gel de sílice para obtener de esta manera el Compuesto 7-8 (3-(1-acetil-1H-pirazol-3-il)-2-bromo-6-(3-fenilpropoxi)-1H-inden-1-ona, 6,00 mg, 12,37 µmol, rendimiento: 10,30 %) como aceite amarillo.

Etapas 7: Síntesis de 6-(3-fenilpropoxi)-3-(1H-pirazol-3-il)-2-(piridin-3-il)-1H-inden-1-ona (Compuesto 7)

El Compuesto 7-8 (6,00 mg, 12,37 µmol) y ácido piridin-3-ilborónico

(1,82 mg, 14,8 μ mol) en el que se utilizó piridina como R_1 en $B(OH)_2-R_1$ del Esquema de Reacción 5 anterior se mezclaron con dioxano (1,50 mL) y H_2O (0,50 mL), y luego se agregaron K_3PO_4 (7,88 mg, 37,11 μ mol) y $Pd(dtbpf)Cl_2$ (806 μ g, 1,24 μ mol) a los mismos. La mezcla se agitó a 100 °C durante 10 horas en atmósfera que incluye nitrógeno. Se confirmó por TLC (DCM: metanol = 10/1) que los reactivos se consumieron en su totalidad. La mezcla se diluyó con H_2O (10,0 mL) y se extrajo con EtOAc (20,0 mL x 3). La capa de fase orgánica combinada se secó con Na_2SO_4 anhidro y se filtró, y luego se concentró en vacío para obtener de esta manera un residuo. El residuo se purificó por prep-TLC (SiO_2 , DCM: metanol = 10/1) para obtener de esta manera el Compuesto 7 (3,50 mg, 8,59 μ mol, rendimiento: 64,61 %, pureza: 89,36 %) como un sólido rojo.

RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD): δ 8,45-8,52 (m, 2H), 7,80-7,90 (m, 2H), 7,63 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,41-7,49 (m, 1H), 7,26-7,33 (m, 2H), 7,13-7,22 (m, 3H), 7,00 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,83 (dd, J = 2,4, 8,0 Hz, 1H), 6,18 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 4,24 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,63 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,18-2,25 (m, 2H)

Valor encontrado en MS: 452,8 $[M+H]^+$

Ejemplos Experimentales

Ejemplo Experimental 1. Prueba de desagregación de amiloide-beta ($A\beta$)

1.1. Preparación de la muestra

Cada compuesto se disolvió en DMSO a una concentración de 10 mM. Posteriormente, el compuesto se diluyó con DMSO al 6 % (en DW) y se utilizó.

Específicamente, las soluciones de amiloide-beta y tau se prepararon al disolver el monómero $A\beta_{1-42}$ o Tau-RD3 (dominio de repetición Tau 3) en DMSO a una concentración de 10 mM. A partir de entonces, cada solución se diluyó con DW a una concentración de 100 μ M y se almacenó en hielo. Mientras tanto, la tioflavina-T se disolvió en un tampón de glicina 50 mM (pH 8,5) a una concentración de 5 mM. A continuación, la solución resultante se diluyó con tampón de glicina 50 mM (pH 8,5) hasta una concentración de 5 μ M y se almacenó en una habitación oscura mientras se bloqueaba la luz.

1.2. Ensayo de desagregación de amiloide-beta y tau mediante ensayo de tioflavina-T

Cada una de las soluciones de amiloide-beta y tau preparadas de acuerdo con el Ejemplo Experimental 1.1 se agregó a un tubo de microcentrífuga de 1,5 mL a una concentración de 50 μ M o 35 μ M, y luego se permitió que ocurriera una reacción entre ellas a 37 °C durante 24 horas. Cada uno de los tubos de microcentrífuga de 1,5 mL en los que se había completado la agregación de amiloide-beta y la agregación de tau se trató con cada compuesto a una concentración de 500 μ M a 0 μ M a través de dilución en serie, y luego se permitió que ocurriera una reacción adicional entre ellos a 37 °C durante 48 horas. Se agregaron 25 μ L de la solución de reacción en la que se había completado la reacción a cada pocillo de una placa de 96 pocillos para el análisis de fluorescencia, y se agregaron 75 μ L de la solución de tioflavina-T previamente preparada a cada pocillo. Después de permitir que ocurriera una reacción a temperatura ambiente en la oscuridad durante 5 minutos, los valores de fluorescencia se midieron a 450 nm de excitación y 485 nm de emisión al utilizar un lector de microplacas multimodo.

El valor de fluorescencia de un grupo (control) tratado con amiloide-beta o tau solo, seguido de agregación durante 72 horas, se convirtió en un valor porcentual y se expresó como 100, y los agregados de amiloide-beta y tau, en los que la agregación se había completado tras la reacción durante 24 horas, se trataron con cada compuesto a cada concentración y se permitió que ocurriera una reacción adicional durante 48 horas. y luego se midieron los valores de fluorescencia de los mismos y se convirtieron en valores relativos. Los resultados se ilustran en las FIGS. 1 a 6 y 7 a 12. Además, en el Cuadro 1 se resumen los valores EC₅₀ de los compuestos de la presente divulgación para el amiloide-beta y la tau, respectivamente.

Tabla 1

Compuesto No.	EC ₅₀ (μ M)		Compuesto No.	EC ₅₀ (μ M)	
	Amiloide-beta	Tau		Amiloide-beta	Tau
1	8,2	19,2	27	236,8	>500
2	92,9	321,1	28	8,3	310,4
3	3,8	8,5	29	7,5	>500
4	75	156,3	30	3,7	410,5

5	65,6	344,1	31	12,8	165,6
6	3,2	16,2	32	160,8	>500
7	194,5	132,7	33	10,4	145,2
8	1,9	4,2	34	31,2	426,3
9	19,1	53,6	35	1,0	>500
10	5,6	349,7	36	26,0	>500
12	4,3	154,5	37	46,3	469,6
13	110,4	1,5	38	3,0	120,4
14	177,2	>500	39	2,6	10,7
15	2,5	59,8	40	2,1	67,1
16	12,5	96,5	41	1,1	4,8
17	5,7	19,2	42	31,2	124,0
18	26,1	241,7	43	1,8	2,8
19	11,6	337,8	44	1,8	2,7
20	11,9	478,1	45	9,1	11,9
21	5,2	173,4	46	1,4	2,1
22	18,5	60,3	47	1,7	57,0
23	4,1	5,2	48	2,3	4,1
24	99,6	>500	49	1,5	1,9
25	7,6	>500	50	2,3	19,9
26	2,4	4,8			

Las FIGS. 1 a 6 ilustran: el efecto de disgregación del amiloide-beta de cada uno de los compuestos derivados de la indenona 1 a 50 de acuerdo con la concentración de tratamiento (0-500 μ M) (control: grupo tratado con A β ₁₋₄₂ 50 μ M con agregación durante 72 horas; y grupos tratados: agregación de A β ₁₋₄₂ 50 μ M durante 24 horas + tratados con compuestos derivados en cada concentración y reacción durante 48 horas); y una concentración (EC₅₀) en la que, tras el tratamiento con cada compuesto, el amiloide-beta se puede desagregar en un 50 % en comparación con el control. Esto significa que cada compuesto exhibe un efecto de desagregación de una manera dependiente de la concentración.

Las FIGS. 7 a 12 ilustran: el efecto de desagregación de tau de cada compuesto de acuerdo con la concentración de tratamiento (0-500 μ M) (control: grupo tratado con Tau-RD3 de 35 μ M con agregación durante 72 horas; y grupos tratados: agregación de Tau-RD3 35 μ M durante 24 horas + tratados con compuestos derivados en cada concentración y reacción durante 48 horas); y una concentración (EC₅₀) en la que, tras el tratamiento con cada compuesto, la tau se puede desagregar en un 50 % en comparación con el control. Esto

significa que cada compuesto exhibe un efecto de desagregación de una manera dependiente de la concentración.

Ejemplo Experimental 2. Confirmación del efecto de la reducción de las placas amiloides mediante tratamiento compuesto en ratones 5xFAD TG

2.1. Preparación del modelo de ratón TG 5xFAD

Ratones transgénicos (5xFAD TG; Modelo animal de enfermedad de Alzheimer; B6SJL-Tg (APP^{SwFLon}, PSEN1^{*M146L*L286V})6799Vas/Mmjax) y ratones de tipo silvestre se obtuvieron del Jackson Laboratory (Bar Harbor, Maine, EE. UU.). Los ratones TG 5xFAD se cruzaron con ratones de tipo silvestre y se mantuvieron como hemicigotos dobles. Todos los genotipos se confirmaron a través de análisis de PCR utilizando ADN de cola de acuerdo con las condiciones de PCR estándar del Jackson Laboratory. Se sabe que los ratones TG utilizados en el presente experimento, que son un modelo en el que el deterioro cognitivo se produce debido a la deposición de amiloide-beta en el cerebro, tienen un patrón de deposición de amiloide-beta, que es una sustancia depositada en el cerebro de pacientes reales con Alzheimer, que es similar a la de los pacientes, y por lo tanto se seleccionaron debido a que facilita la interpretación y evaluación de los resultados experimentales. Se alojó 1 ratón por jaula de plástico en una sala de cría de animales, se mantuvo a 21±1 °C bajo ciclos de 12 h de luz/12 h de oscuridad, y se alimentó libremente con comida y agua.

2.2. Administración de compuestos en un modelo de ratón

Cada compuesto se administró diariamente por vía oral en cada concentración a ratones 5xFAD TG de 10 meses de edad.

Un total de 6 grupos experimentales consistieron en un grupo de tipo silvestre (WT) y 5 grupos 5xFAD (TG), y los grupos de ratones TG consistieron en un grupo administrado por un vehículo como control negativo y grupos administrados con 3 mg/kg, 10 mg/kg, 30 mg/kg y 100 mg/kg de Compuesto 1.

2.3. Preparación de la muestra de tejido cerebral

Después de la administración durante 4 semanas, los ratones se

anestesiaron con avertina al 2 % (20 mg/g, i.p.). Los ratones se perfundieron con NaCl al 0,9 % y se extirparon los cerebros de los mismos, y los hemiserebros se fijaron durante la noche a 4 °C en paraformaldehído al 4 % (pH 7,4).

2.4. Tinción inmunohistoquímica

Los tejidos cerebrales fijos preparados en el Ejemplo Experimental 2.3 se seccionaron a un grosor de 30 µm para realizar la tinción inmunohistoquímica. Los tejidos fijados se hicieron reaccionar con una solución de tioflavina-S al 0,5 % durante 10 minutos para teñir las placas amiloides. Después de lavar dos veces con etanol al 50 % y lavar una vez con DPBS, los tejidos teñidos se montaron en portaobjetos de vidrio y se observaron con un microscopio confocal de barrido láser. Además, la inmunotinción se realizó utilizando el anticuerpo 6E10, que es un anticuerpo específico contra el amiloide-beta.

La FIG. 13 ilustra gráficos que muestran el efecto de la reducción de las placas amiloides de acuerdo con el tratamiento con compuestos derivados de la indenona en un modelo de ratón con Alzheimer TG 5xFAD de acuerdo con un aspecto.

Como se muestra en los grupos de la FIG. 13 que muestran los valores obtenidos calculando el área total de agregación de amiloide-beta en el hemisferio cerebral, se confirmó que, en comparación con los ratones control (vehículo), el área de placas se redujo significativamente en los grupos administrados con el compuesto de manera dependiente de dosis.

Ejemplo Experimental 3. Confirmación del efecto de la reducción de agregados de tau mediante tratamiento compuesto en ratones 19 TG PS

3.1. Preparación del modelo de ratón TG PS19

Ratones transgénicos (TG PS19; Modelo animal de enfermedad de Alzheimer; B6; C3-Tg (Prnp-MAPT*P301S)PS19Vle/J) y ratones de tipo silvestre se obtuvieron del Jackson Laboratory (Bar Harbor, Maine, EE. UU.). Los ratones TG PS19 se cruzaron con ratones de tipo silvestre y se mantuvieron como hemicigotos dobles. Todos los genotipos se confirmaron a través de análisis de PCR utilizando ADN de cola de acuerdo con las condiciones estándar de PCR del Jackson Laboratory. Se sabe que los ratones TG utilizados en el presente

experimento, que son un modelo en el que se produce un deterioro cognitivo debido a la deposición de agregados de tau en el cerebro, tienen un patrón de deposición de agregados de tau, que son una sustancia depositada en el cerebro de pacientes reales con Alzheimer, que es similar a la de los pacientes, y por lo tanto se seleccionaron debido a que facilita la interpretación y evaluación de los resultados experimentales. Se alojó 1 ratón por jaula de plástico en una sala de cría de animales, se mantuvo a 21 ± 1 °C bajo ciclos de 12 h de luz/12 h de oscuridad, y se alimentó libremente con comida y agua.

3.2. Administración de compuesto en un modelo de ratón

El compuesto se administró diariamente por vía oral en cada concentración a ratones TG PS19 de 6 meses de edad.

Un total de 4 grupos experimentales consistieron en un grupo de tipo silvestre (WT) y 3 grupos de PS19 (TG), y los grupos de ratones TG consistieron en un grupo administrado por un vehículo como control negativo y grupos administrados con 3 mg/kg y 10 mg/kg del Compuesto 1.

3.3. Preparación de la muestra de tejido cerebral

Después de la administración durante 12 semanas, los ratones se anestesiaron con avertina al 2 % (20 mg/g, i.p.). Los ratones se perfundieron con NaCl al 0,9 % y se extirparon los cerebros de los mismos, y los hemisferios se fijaron durante la noche a 4 °C en paraformaldehído al 4 % (pH 7,4).

3.4. Tinción inmunohistoquímica

Los tejidos cerebrales fijos preparados en el Ejemplo Experimental 3.3 se seccionaron a un grosor de 30 μ m para realizar la tinción inmunohistoquímica. Los tejidos fijados se hicieron reaccionar con una solución de tioflavina-S al 0,5 % durante 10 minutos para teñir los agregados de tau. Después de lavar dos veces con etanol al 50 % y lavar una vez con DPBS, los tejidos teñidos se montaron en portaobjetos de vidrio y se observaron con un microscopio confocal de barrido láser. Además, la inmunotinción se realizó utilizando el anticuerpo de ovillos neurofibrilares (NFT), que es un anticuerpo específico contra los agregados de tau.

La FIG. 14 ilustra gráficos que muestran el efecto de la reducción de las

placas amiloides de acuerdo con el tratamiento con compuestos derivados de la indenona en un modelo de ratón con Alzheimer TG PS19 de acuerdo con un aspecto.

Como se muestra en los grupos de la FIG. 14 que muestran los valores obtenidos mediante el cálculo del área total de agregación de tau en el hemisferio cerebral, se confirmó que, en comparación con los ratones control (vehículo), el área de agregados de tau se redujo significativamente en los ratones a los que se les administró el compuesto de manera dependiente de la dosis.

La descripción anterior de la presente divulgación se proporciona solo con fines ilustrativos, y se entenderá por un experto con conocimientos básicos en la técnica a la que pertenece la presente divulgación que la divulgación se puede incorporar en varias formas modificadas sin apartarse del espíritu técnico o las características esenciales de la misma. Por lo tanto, las realizaciones descritas en el presente documento se deben considerar solo en un sentido ilustrativo y no con fines de limitación.