

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 849 998**

(51) Int. Cl.:

C07D 403/14 (2006.01) **C07D 239/95** (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01) **C07D 471/14** (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01) **C07D 471/04** (2006.01)
C07D 239/24 (2006.01) **C07D 473/32** (2006.01)
C07D 239/70 (2006.01) **C07D 417/14** (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61K 31/517 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
C07F 9/6558 (2006.01)
C07D 403/04 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **21.09.2015 PCT/US2015/051143**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **31.03.2016 WO16048861**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.09.2015 E 15844487 (7)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.11.2020 EP 3197885**

(54) Título: **Compuestos heterocíclicos y su uso**

(30) Prioridad:

22.09.2014 US 201462053389 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
24.08.2021

(73) Titular/es:

NATIONAL HEALTH RESEARCH INSTITUTES (100.0%)
Technology Transfer Center (A-3160), No. 36
Keyan Road, Zhunan Town
Miaoli County, Taiwan 35053, TW

(72) Inventor/es:

SHIA, KAK-SHAN;
JAN, JIING-JYH;
TSOU, LUN, KELVIN y
CHEN, CHIUNG-TONG

(74) Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 849 998 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos heterocíclicos y su uso

Antecedentes

Las quimioquinas regulan el tráfico de diversos tipos de células mononucleares. Se clasifican en cuatro subfamilias, CC, CXC, CX3C y C, basándose en las posiciones de restos cisteína conservados en sus extremos N-terminales.

El factor derivado del estroma de tipo 1 ("stromal-derived factor-1", SDF-1), una quimioquina CXC, desempeña papeles clave en el alojamiento y la movilización de células madre hematopoyéticas, células progenitoras endoteliales y células progenitoras hematopoyéticas. La función fisiológica del SDF-1 está mediada por el receptor de quimioquinas CXC de tipo 4 (CXCR4).

- 10 La interacción entre CXCR4 y SDF-1 contribuye a múltiples trastornos patológicos, tales como VIH, artritis reumatoide, asma, y metástasis tumorales. Por ejemplo, la activación de la vía de CXCR4/SDF-1 en tumores conduce a la sobreregulación del factor de crecimiento endotelial vascular ("vascular endothelial growth factor", VEGF) angiogénico. Por otra parte, la alteración de la interacción entre CXCR4 y SDF-1 por antagonistas de CXCR4 suprime el crecimiento y la angiogénesis de tumores dependientes de VEGF. Los compuestos que alteran la interacción entre CXCR4 y SDF-1 pueden usarse para tratar diversas enfermedades, que incluyen lesiones en tejidos, cáncer, una enfermedad inflamatoria y una enfermedad autoinmunológica.
- 15

La solicitud de patente internacional WO2014/074517 describe métodos para transformar epigenéticamente células madre con compuestos de quinazolina.

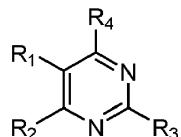
- 20 Wu *et al.*, Journal of Medicinal Chemistry, 2015, 58(5):2315-2325, describen movilizadores de células madre que se unen a CXCR4.

Es necesario desarrollar nuevos compuestos que puedan alterar con eficacia la interacción entre CXCR4 y SDF-1.

Sumario

- 25 La presente invención se basa en el descubrimiento inesperado de que ciertos compuestos heterocíclicos se unen con eficacia a CXCR4 y alteran la interacción entre CXCR4 y SDF-1. En un aspecto, esta invención se refiere a compuestos heterocíclicos, según se reivindica.

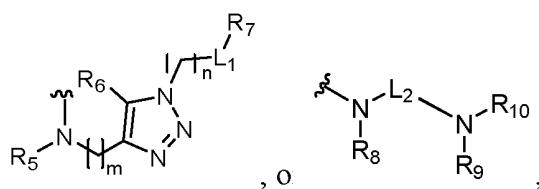
Los compuestos heterocíclicos de fórmula (I) se describen más en general en la presente descripción:



(I).

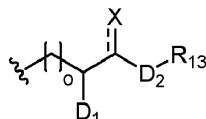
- 30 En esta fórmula, cada R₁ y R₂ es, independientemente, H, halo, nitro, ciano, amino, alquilo C₁₋₆, alcoxilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterocicloalquilo C₁₋₁₀, arilo, o heteroarilo; o R₁ y R₂, junto con los dos átomos de carbono a los cuales están unidos, son cicloalquilo C₅₋₁₀, heterocicloalquilo C₃₋₁₀, arilo, o heteroarilo, cada uno de alquilo C₁₋₆, alcoxilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterocicloalquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₅₋₁₀, heterocicloalquilo C₃₋₁₀, arilo, y heteroarilo está opcionalmente sustituido con halo, nitro, ciano, amino, alquilo C₁₋₆, alcoxilo C₁₋₆, arilo, heteroarilo, o C(O)OR_a, en la que R_a es H, alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterocicloalquilo C₃₋₁₀, arilo, o heteroarilo; y

cada uno de R₃ y R₄ es, independientemente, NR_bR_c,



- 35 en las que cada uno de R_b y R_c es, independientemente, H o alquilo C₁₋₆; R₅ es H, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterocicloalquilo C₁₋₁₀, arilalquilo, heteroarilalquilo, arilo, o heteroarilo, cada uno de alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterocicloalquilo C₁₋₁₀, arilalquilo, heteroarilalquilo, arilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido con halo, nitro, ciano, amino, alquilo C₁₋₆, alcoxilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterocicloalquilo C₁₋₁₀, arilo, o heteroarilo; R₆ es H, alquilo

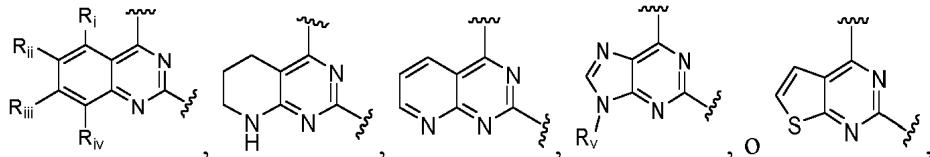
5 C_{1-6} , alcoxilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} , heterocicloalquilo C_{1-10} , arilo, o heteroarilo; L_1 es heteroarilo, heterocicloalquilo C_{1-10} , NH , o NR_d , en la que R_d es $C(O)(CH_2)_2CHNH_2CO_2R_e$, siendo R_e H , alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} , heterocicloalquilo C_{3-10} , arilo, o heteroarilo; R_7 es H , alquilo C_{1-6} , alcoxilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} , heterocicloalquilo C_{1-10} , arilo, o heteroarilo, cada uno de alquilo C_{1-6} , alcoxilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} , heterocicloalquilo C_{1-10} , arilo, y heteroarilo está opcionalmente sustituido con hidroxi, hidroxialquilo C_{1-6} , halo, nitro, ciano, amino, aminoalquilo C_{1-6} , aminocicloalquilo C_{3-10} , aminoheterocicloalquilo C_{1-10} , cicloalquilo C_{3-10} , heterocicloalquilo C_{1-10} , arilo, o heteroarilo; m es $1-6$; n es $1-6$; cada uno de R_8 y R_9 es, independientemente, H , alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} , heterocicloalquilo C_{1-10} , arilo, o heteroarilo, cada uno de alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} , heterocicloalquilo C_{1-10} , arilo, y heteroarilo está opcionalmente sustituido con $C(O)OR_f$, en la que R_f es H , alquilo C_{1-10} , cicloalquilo C_{3-20} , heterocicloalquilo C_{3-20} , arilo, o heteroarilo; o R_8 y R_9 , junto con los átomos de nitrógeno a los cuales están unidos, son heterocicloalquilo C_{3-10} ; L_2 es alquilo C_{1-6} ; o L_2 , junto con R_8 o R_9 y el átomo de nitrógeno al cual están unidos, es heterocicloalquilo C_{4-10} o heteroarilo; y R_{10} es H , alquilo C_{1-6} , alcoxilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} , heterocicloalquilo C_{1-10} , arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, $C(O)OR_g$, $C(S)NR_hR_i$, $C(O)NR_jR_k$, o $C(O)R_p$, cada uno de alquilo C_{1-6} , alcoxilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} , heterocicloalquilo C_{1-10} , arilo, heteroarilo, arilalquilo, y heteroarilalquilo está opcionalmente sustituido con hidroxi, halo, nitro, ciano, amino, $C(O)OR_{11}$, o $P(O)(OR_{12})_2$, en las que cada uno de R_{11} y R_{12} es, independientemente, H o alquilo C_{1-6} ; o R_{10} , junto con R_9 y el átomo de nitrógeno al cual están unidos, es heterocicloalquilo C_{4-10} o heteroarilo; cada uno de R_g , R_h , R_i , R_j , y R_k es, independientemente, H , alquilo C_{1-6} , alcoxilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} , arilalquilo, heteroarilalquilo, arilo, o heteroarilo; y R_p es H , alquilo C_{1-6} , alcoxilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} , heterocicloalquilo C_{1-10} , arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, o



20 en la que cada uno de alquilo C_{1-6} , alcoxilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} , heterocicloalquilo C_{1-10} , arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo está opcionalmente sustituido con halo, $P(O)(OH)_2$, o $P(O)(O\text{-}alquilo C_{1-6})_2$; o es $0-2$; D_1 es OH o $NR_{14}R_{15}$, cada uno de R_{14} y R_{15} es, independientemente, H , $C(O)CH(NH_2)CH_2OH$, o $C(NH)NH_2$; D_2 es O o NR_{16} , siendo R_{16} H , alquilo C_{1-6} , $S(O)_2R_q$, NHR_r , o $CH_2CO_2R_s$, en la que cada uno de R_q y R_r es, independientemente, arilo opcionalmente sustituido con halo o alcoxilo, y R_s es H , alquilo C_{1-6} , alcoxilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} , arilalquilo, heteroarilalquilo, arilo, o heteroarilo; R_{13} es H , alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} , heterocicloalquilo C_{3-10} , arilalquilo, heteroarilalquilo, arilo, o heteroarilo, cada uno de alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} , heterocicloalquilo C_{3-10} , arilaquito, heteroarilaquito, arilo, o heteroarilo está opcionalmente sustituido con hidroxi, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} , heterocicloalquilo C_{3-10} , arilaquito, heteroarilaquito, arilo, heteroarilo, $P(O)(OH)_2$, $P(O)(O\text{-}alquilo C_{1-6})_2$, hidroxi, o $C(O)OR_t$, en la que R_t es H , alquilo C_{1-6} , alcoxilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} , arilalquilo, heteroarilalquilo, arilo, o heteroarilo; y $=X$ es $=O$ o $-arilo$.

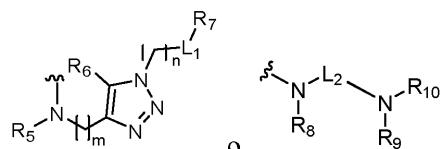
25 Un subconjunto de los compuestos heterocíclicos descritos anteriormente incluye los compuestos en los que cada uno de R_1 y R_2 es, independientemente, H , amino, o heterocicloalquilo C_{1-10} (por ejemplo, morfolina, piperidina, o piperazina) opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-6} o $C(O)OR_a$, en la que R_a es H o alquilo C_{1-10} .

30 35 Otro subconjunto de los compuestos heterocíclicos de esta invención incluye los compuestos en los que R_1 y R_2 , junto con los dos átomos de carbono a los cuales están unidos, son cicloalquilo C_{5-10} , heterocicloalquilo C_{3-10} , arilo, o heteroarilo. Los ejemplos de heteroarilo incluyen:

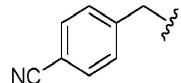


40 45 en las que cada uno de R_i , R_{ii} , R_{iii} , R_{iv} , y R_v es, independientemente, H , halo, alquilo C_{1-10} , alcoxilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} , heterocicloalquilo C_{3-10} , arilo, o heteroarilo.

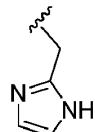
En otro subconjunto de los compuestos heterocíclicos de esta invención incluye los compuestos en los que cada uno de R_3 y R_4 es, independientemente,



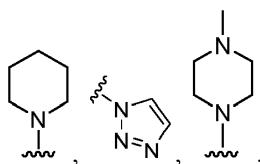
R₅ es preferiblemente H, arilaquito sustituido con ciano (por ejemplo,



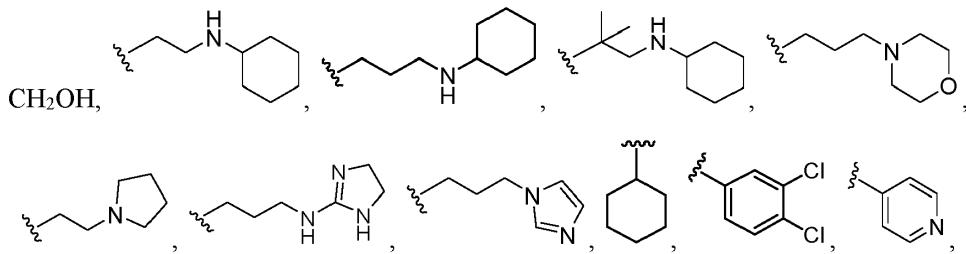
), o heteroarilalquito no sustituido (por ejemplo,



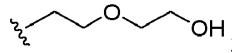
5); R₆ es preferiblemente, H, arilo (por ejemplo, fenilo), heteroarilo (por ejemplo, piridinilo); L₁ es preferiblemente NH,



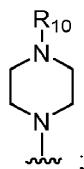
o -NC(O)(CH₂)₂CHNH₂CO₂H; R₇ es preferiblemente H,



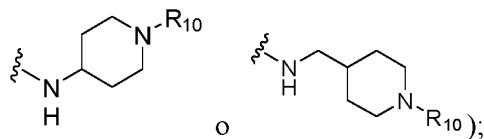
10 o



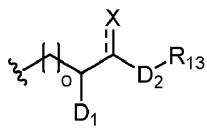
cada uno de R₈ y R₉ es, independientemente, H o alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con C(O)OR_f, en la que R_f es H o alquilo C₁₋₁₀, o R₈ y R₉, junto con los átomos de nitrógeno a los cuales están unidos, son preferiblemente



15 L₂, junto con R₈ o R₉ y el átomo de nitrógeno al cual están unidos, es preferiblemente heterocicloalquito C₄₋₁₀ (por ejemplo,



20 R₁₀ es, preferiblemente, H, alquilo C₁₋₆, alcoxilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterocicloalquilo C₁₋₁₀, arilo, heteroarilo, arilaquito, heteroarilalquito, C(O)OR_g, C(S)NR_hR_i, o C(O)NR_jR_k, cada uno de alquilo C₁₋₆, alcoxilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterocicloalquilo C₁₋₁₀, arilo, heteroarilo, arilaquito, y heteroarilalquito está opcionalmente sustituido con hidroxi, halo, C(O)OR₁₁, o P(O)(OR₁₂)₂; o R₁₀, junto con R₉ y el átomo de nitrógeno al cual están unidos, es preferiblemente heterocicloalquilo C₄₋₁₀ o heteroarilo; o R₁₀ es preferiblemente C(O)R_p, siendo R_p alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, arilo, heteroarilo, o



en la cada uno de alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, arilo, y heteroaril(alquilo C₁₋₆) está opcionalmente sustituido con halo o P(O)(OH)₂.

El término "alquilo" en la presente se refiere a un resto hidrocarbonado saturado lineal o ramificado, tal como -CH₃ o -C₃H₇ ramificado. El término "cicloalquilo" se refiere a un resto hidrocarbonado no aromático monocíclico, bicíclico, tricíclico o tetracíclico, tal como ciclohexilo, ciclohexen-3-ilo, o adamantilo. El término "alcoxilo" se refiere a un radical -O-alquilo. Los ejemplos de alcoxi incluyen, pero no se limitan a metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, sec-butoxi y terc-butoxi. El término "heterocicloalquilo" se refiere a un resto no aromático monocíclico, bicíclico, tricíclico o tetracíclico que tiene uno o más heteroátomos en el anillo (por ejemplo, N, O, o S), tal como 4-tetrahidropiranilo o 4-piranilo. El término "arilo" se refiere a un resto hidrocarbonado que tiene uno o más anillos aromáticos. Los ejemplos de restos arilo incluyen fenilo (Ph), fenileno, naftilo, naftileno, pirenilo, antrilo y fenantrilo. El término "heteroarilo" se refiere a un resto que tiene uno o más anillos aromáticos que contienen al menos un heteroátomo (por ejemplo, N, O, o S). Los ejemplos de restos heteroarilo incluyen furilo, furileno, fluorenilo, pirrolilo, tienilo, oxazolilo, imidazolilo, tiazolilo, piridilo, pirimidinilo, quinazolinilo, quinolilo, isoquinolilo e indolilo. El término "arilalquilo" se refiere a un alquilo que está sustituido con al menos un grupo arilo. Los ejemplos de arilalquilo incluyen bencilo (Bn) y 1-naftilmetilo. El término "heteroarilalquilo" se refiere a un alquilo que está sustituido con al menos un grupo heteroarilo. Los ejemplos de heteroarilalquilo incluyen 2-furanilmetilo y 2-tienilmelito. El término "aminoalquilo" se refiere a un alquilo que está sustituido con al menos un grupo amino. Los ejemplos de aminoalquilo incluyen aminometilo y 2-aminoetilo. El término "aminocicloalquilo" se refiere a un cicloalquilo que está sustituido con al menos un grupo amino. Los ejemplos de aminocicloalquilo incluye aminociclopropilo y aminociclopentilo. El término "hidroxilalquilo" se refiere a un alquilo que está sustituido con al menos un grupo hidroxilo. Los ejemplos de hidroxilalquilo incluyen hidroxilmetilo e hidroxiletilo.

El alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, y heteroarilalquilo mencionados en la presente incluyen restos sustituidos y no sustituidos, a menos que se especifique lo contrario. Los posibles sustituyentes sobre cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, y heteroarilo incluyen alquilo C₁₋₁₀, alquenilo C₂₋₁₀, alquinilo C₂₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₂₀, cicloalquenilo C₃₋₂₀, heterocicloalquilo C₁₋₂₀, heterocicloalquenilo C₁₋₂₀, alcoxi C₁₋₁₀, arilo, ariloxi, heteroarilo, heteroariloxi, amino, alquilamino C₁₋₁₀, dialquilamino C₁₋₂₀, arilamino, diarilamino, hidroxilo, halógeno, tio, alquilitio C₁₋₁₀, ariltio, alquilsulfonilo C₁₋₁₀, arilsulfonilo, acilamino, aminoacilo, aminotioacilo, amidino, guanidina, ureido, ciano, nitro, acilo, tioacilo, aciloxi, carboxilo, y éster carboxílico. Por otra parte, los posibles sustituyentes sobre alquilo incluyen todos los sustituyentes mencionados anteriormente excepto alquilo C₁₋₁₀, alquenilo C₂₋₁₀, y alquinilo C₂₋₁₀. El cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo también pueden estar condensados entre sí.

Los compuestos heterocíclicos descritos anteriormente incluyen los propios compuestos, así como sus sales, profármacos y solvatos, si procede. Puede formarse una sal, por ejemplo, entre un anión y un grupo cargado positivamente (por ejemplo, amino) sobre un compuesto heterocíclico. Los aniones adecuados incluyen cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, nitrato, fosfato, citrato, metansulfonato, trifluoroacetato, acetato, malato, tosilato, tartrato, fumurato, glutamato, glucuronato, lactato, glutarato, y maleato. De modo similar, también puede formarse una sal entre un catión y un grupo cargado negativamente (por ejemplo, carboxilato) sobre un compuesto heterocíclico. Los cationes adecuados incluyen ion sodio, ion potasio, ion magnesio, ion calcio e ion amonio, tal como ion tetrametilamonio. Los compuestos heterocíclicos también incluyen las sales que contiene átomos de nitrógeno cuaternario. Los ejemplos de profármacos incluyen ésteres y otros derivados farmacéuticamente aceptables que, tras ser administrados a un sujeto, son capaces de proporcionar compuestos heterocíclicos activos. Un solvato se refiere a un complejo formado entre un compuesto heterocíclico activo y un disolvente farmacéuticamente aceptable. Los ejemplos de un disolvente farmacéuticamente aceptable incluyen agua, etanol, isopropanol, acetato de etilo, ácido acético, y etanolamina.

Los compuestos heterocíclicos pueden contener dobles enlaces no aromáticos, que pueden aparecer como formas isoméricas cis o trans. Se contemplan estas formas isoméricas.

En la presente también se describe un método para movilizar células madre hematopoyéticas ("hematopoietic stem cells", HSC) y células progenitoras endoteliales ("endothelial progenitor cells", EPC) hacia la circulación periférica. El método incluye poner en contacto HSC y EPC con una cantidad eficaz de uno o más de los compuestos heterocíclicos de fórmula (I) descritos anteriormente.

Otro aspecto de esta descripción se refiere a un método para tratar lesiones en tejidos, cáncer, una enfermedad inflamatoria y una enfermedad autoinmunológica. El método incluye administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad eficaz de uno o más de los compuestos heterocíclicos de fórmula (I) descritos anteriormente. Los ejemplos de lesiones en tejidos incluyen una enfermedad neurodegenerativa, disfunción del epitelio pigmentario retiniano, infarto cardíaco y miocárdico, una enfermedad isquémica (por ejemplo, ictus isquémico e isquemia de extremidades), heridas, fracturas óseas, lesiones pancreáticas, lesiones renales, lesiones intestinales y lesiones

pulmonares. Los ejemplos de cáncer incluyen leucemia mieloide aguda, cáncer de pulmón no microcítico, mieloma múltiple, y cáncer pancreático. Los ejemplos de una enfermedad inflamatoria incluyen la enfermedad inflamatoria intestinal, el asma alérgico y la uveítis ocular. Un ejemplo de una enfermedad autoinmunológica es la artritis reumatoide.

- 5 En un ejemplo concreto, el método se realiza para tratar una lesión renal (por ejemplo, una lesión renal aguda). El método incluye administrar a un sujeto que padece una lesión renal una cantidad eficaz de uno o más de los compuestos heterocíclicos descritos anteriormente.

10 También dentro del alcance de esta invención se encuentra una composición farmacéutica que contiene uno o más de los compuestos heterocíclicos de fórmula (I) descritos anteriormente. La composición farmacéutica puede usarse para tratar lesiones en tejidos (por ejemplo, una lesión renal aguda), cáncer, una enfermedad inflamatoria y una enfermedad autoinmunológica.

Esta descripción también incluye el uso de uno o más de los compuestos heterocíclicos de fórmula (I) descritos anteriormente para la fabricación de un medicamento para tratar lesiones en tejidos (por ejemplo, una lesión renal aguda), cáncer, una enfermedad inflamatoria y una enfermedad autoinmunológica.

- 15 15 El término "tratar" o "tratamiento" se refiere a administrar uno o más de los compuestos heterocíclicos a un sujeto, que padece una enfermedad descrita anteriormente, un síntoma de dicha enfermedad, o una predisposición hacia una enfermedad, con el objetivo de conferir un efecto terapéutico, por ejemplo, para curar, aliviar, alterar, afectar, mejorar o prevenir la enfermedad descrita anteriormente, su síntoma o su predisposición hacia ella. "Una cantidad eficaz" se refiere a la cantidad de un compuesto activo necesaria para conferir el efecto terapéutico. Las dosis eficaces variarán, según reconocen los expertos en la técnica, dependiendo de los tipos de enfermedad tratada, la vía de administración, el uso de excipientes, y la posibilidad de utilizarlas con otro tratamiento terapéutico.

20 Para practicar el método descrito en la presente, una composición que contiene uno o más de los compuestos heterocíclicos descritos anteriormente puede administrarse por vía parenteral, oral, nasal, rectal, tópica o bucal. El término "parenteral", tal como se emplea en la presente, se refiere a una inyección subcutánea, intracutánea, intravenosa, intraperitoneal, intramuscular, intraarticular, intraarterial, intrasinovial, intraesternal, intratecal, intralesional, o intracraneal, así como a cualquier técnica de infusión adecuada.

25 Una composición inyectable estéril puede ser una disolución o una suspensión de un diluyente o disolvente parenteralmente aceptable no tóxico, tal como una disolución en 1,3-butandiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse se encuentran el manitol, agua, disolución de Ringer y disolución de cloruro de sodio isotónica. Además, de modo convencional se emplean aceites no volátiles como disolvente o medio de suspensión (por ejemplo, mono- o diglicéridos sintéticos). Los ácidos grasos, tales como el ácido oleico y sus derivados de glicérido, son útiles para la preparación de inyectables, así como los aceites farmacéuticamente aceptables naturales, tales como el aceite de oliva y el aceite de ricino, en especial en sus versiones polioxietiladas. Estas disoluciones o suspensiones oleosas también pueden contener un dispersante o diluyente de alcohol de cadena larga, carboximetilcelulosa o agentes dispersantes similares. También pueden usarse para la formulación otros tensioactivos que se emplean habitualmente, tales como Tween, Span y otros agentes emulgentes o potenciadores de la biodisponibilidad similares que se usan habitualmente para la fabricación de formas de dosificación farmacéuticamente aceptable sólidas, líquidas o de otra forma.

30 40 Una composición para la administración oral puede ser cualquier forma de dosificación oralmente aceptable, que incluye cápsulas, comprimidos, emulsiones y suspensiones, dispersiones y disoluciones acuosas. En el caso de las cápsulas, los vehículos que se emplean habitualmente incluyen lactosa y almidón de maíz. Generalmente, también se añaden agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio. Para la administración oral en forma de una cápsula, los diluyentes útiles incluyen lactosa y almidón de maíz secado. Cuando las emulsiones o suspensiones acuosas se administran por vía oral, el ingrediente activo puede suspenderse o disolverse en una fase oleosa combinado con agentes emulgentes o suspensores. Si se desea, pueden añadirse ciertos agentes edulcorantes, aromatizantes o colorantes.

45 50 Una composición para inhalación o en aerosol nasal según técnicas muy conocidas en la técnica de la formulación farmacéutica. Por ejemplo, puede prepararse una composición de este tipo como una disolución en disolución salina, empleando alcohol benzílico u otros conservantes adecuados, estimulantes de la absorción para potenciar la biodisponibilidad, fluorocarbonos y/u otros agentes solubilizantes o dispersantes conocidos en la técnica.

55 Una composición que contiene uno o más de los compuestos heterocíclicos descritos anteriormente también puede administrarse en forma de supositorios para la administración rectal.

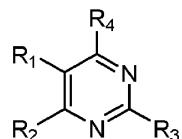
El vehículo en la composición farmacéutica debe ser "aceptable" en el sentido de que sea compatible con el ingrediente activo de la composición (y, preferiblemente, que sea capaz de estabilizar al ingrediente activo) y de que no sea perjudicial para el sujeto que se va a tratar. Pueden utilizarse uno o más agentes solubilizantes como excipientes farmacéuticos para la administración de un compuesto de 1,5-difenilpenta-1,4-dien-3-ona activo. Los

ejemplos de otros vehículos incluyen óxido de silicio coloidal, estearato de magnesio, celulosa, laurilsulfato de sodio, y D&C amarillo n.º 10.

Los detalles de una o más realizaciones de la invención se indican en la siguiente descripción. Otras características, objetos y ventajas de la invención serán evidentes a partir de la descripción y de las reivindicaciones.

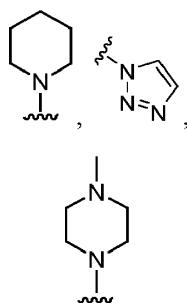
5 Descripción detallada

Se describen compuestos heterocíclicos de fórmula (I):

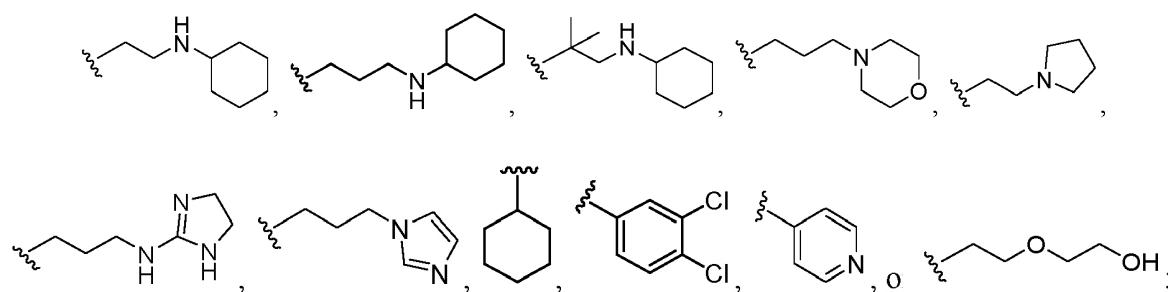


(I).

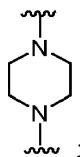
10 Con respecto a esta fórmula, dos conjuntos de compuestos heterocíclicos particularmente preferidos incluyen (i) los compuestos en los que cada uno de R₁ y R₂ es, independientemente, H, amino, heterocicloalquilo C₁₋₁₀ opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆ o C(O)OR_a, en la que R_a es H, alquilo C₁₋₁₀; R₅ es H, arilalquilo, heteroarilalquilo, y cada uno de arilalquilo y heteroarilalquilo está opcionalmente sustituido con ciano; R₆ es H, arilo, o heteroarilo; L₁ es NH,



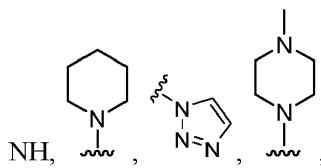
15 o -NC(O)(CH₂)₂CHNH₂CO₂H; R₇ es H, CH₂OH,



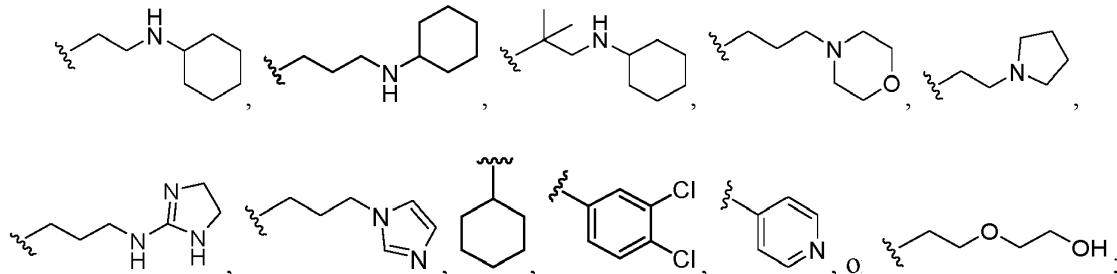
cada uno de R₈ y R₉ es, independientemente, H o alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con C(O)OR_f, en la que R_f es H o alquilo C₁₋₁₀, o R₈ y R₉, junto con los átomos de nitrógeno a los cuales están unidos, son



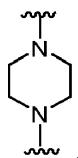
20 y L₂ junto con R₈ o R₉ y el átomo de nitrógeno al cual están unidos, es heterocicloalquilo C₄₋₁₀; R₁₀ es H, alquilo C₁₋₆, alcoxilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterocicloalquilo C₁₋₁₀, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, C(O)OR_g, C(S)NR_hR_i, o C(O)NR_jR_k, cada uno de alquilo C₁₋₆, alcoxilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterocicloalquilo C₁₋₁₀, arilo, heteroarilo, arilalquilo, y heteroarilalquilo está opcionalmente sustituido con hidroxi, halo, C(O)OR₁₁, o P(O)(OR₁₂)₂; o R₁₀, junto con R₉ y el átomo de nitrógeno al cual están unidos, es heterocicloalquilo C₄₋₁₀ o heteroarilo; y (ii) los compuestos en los que R₁ y R₂, junto con los dos átomos de carbono a los cuales están unidos, son cicloalquilo C₅₋₁₀, heterocicloalquilo C₃₋₁₀, arilo, o heteroarilo; R₅ es H, arilalquilo, o heteroarilalquilo, y cada uno de arilalquilo y heteroarilalquilo está opcionalmente sustituido con ciano; R₆ es H, arilo, o heteroarilo; L₁ es



o -NC(O)(CH₂)₂CHNH₂CO₂H; R₇ es H, CH₂OH,

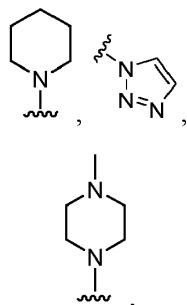


- 5 cada uno de R₈ y R₉ es, independientemente, H o alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con C(O)OR_f, en la que R_f es H o alquilo C₁₋₁₀, o R₈ y R₉, junto con los átomos de nitrógeno a los cuales están unidos, son

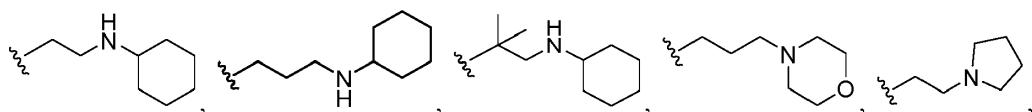


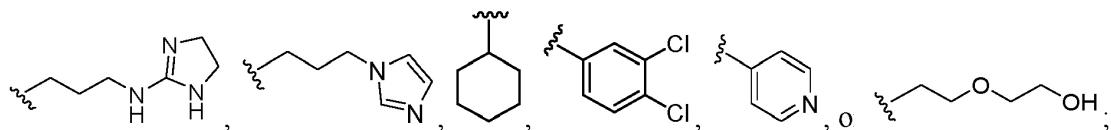
- 10 y L₂ junto con R₈ o R₉ y el átomo de nitrógeno al cual están unidos, es heterocicloalquilo C₄₋₁₀; R₁₀ es H, alquilo C₁₋₆, alcoxilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterocicloalquilo C₁₋₁₀, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, C(O)OR_g, C(S)NR_hR_i, o C(O)NR_jR_k, cada uno de alquilo C₁₋₆, alcoxilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, heterocicloalquilo C₁₋₁₀, arilo, heteroarilo, arilalquilo, y heteroarilalquilo está opcionalmente sustituido con hidroxi, halo, C(O)OR₁₁, o P(O)(OR₁₂)₂; o R₁₀, junto con R₉ y el átomo de nitrógeno al cual están unidos, es heterocicloalquilo C₄₋₁₀ o heteroarilo.

- 15 De nuevo con respecto a la fórmula (I), otros dos conjuntos de compuestos particularmente preferidos incluyen (i) los compuestos en los que cada uno de R₁ y R₂ es, independientemente, H, amino, heterocicloalquilo C₁₋₁₀ opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆ o C(O)OR_a, en la que R_a es H, alquilo C₁₋₁₀; R₅ es H, arilalquilo, heteroarilalquilo, y cada uno de arilalquilo y heteroarilalquilo está opcionalmente sustituido con ciano; R₆ es H, arilo, o heteroarilo; L₁ es NH,

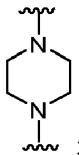


- 20 o -NC(O)(CH₂)₂CHNH₂CO₂H; R₇ es H, CH₂OH,

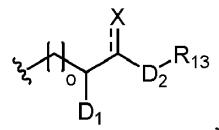




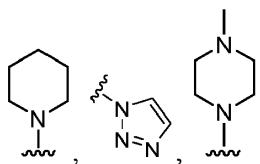
cada uno de R_8 y R_9 es, independientemente, H o alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con $C(O)OR_f$, en la que R_f es H o alquilo C_{1-10} , o R_8 y R_9 , junto con los átomos de nitrógeno a los cuales están unidos, son



5 y L_2 junto con R_8 o R_9 y el átomo de nitrógeno al cual están unidos, es heterocicloalquilo C_{4-10} ; R_{10} es $C(O)R_p$, siendo R_p alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} , arilo, heteroarilo, o

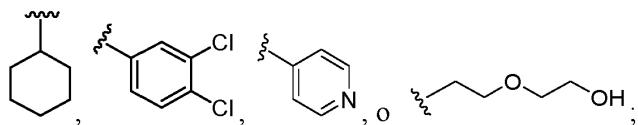
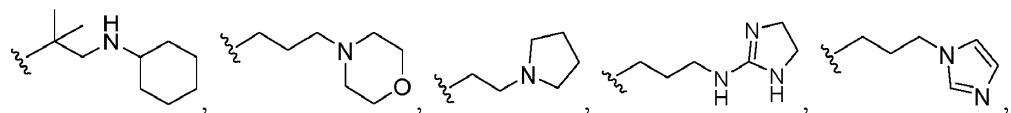
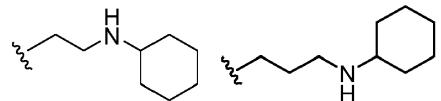


10 en la que cada uno de alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} , arilo, y heteroaril(alquilo C_{1-6}) está opcionalmente sustituido con halo o $P(O)(OH)_2$, y $=O$; y (ii) los compuestos en los que R_1 y R_2 , junto con los dos átomos de carbono a los cuales están unidos, son cicloalquilo C_{5-10} , heterocicloalquilo C_{3-10} , arilo, o heteroarilo; R_5 es H, arilalquilo, o heteroarilalquilo, y cada uno de arilalquilo y heteroarilalquilo está opcionalmente sustituido con ciano; R_6 es H, arilo, o heteroarilo; L_1 es NH,

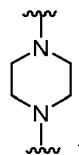


o $-NC(O)(CH_2)_2CHNH_2CO_2H$; R_7 es H, CH_2OH ,

15

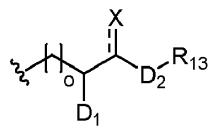


cada uno de R_8 y R_9 es, independientemente, H o alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con $C(O)OR_f$, en la que R_f es H o alquilo C_{1-10} , o R_8 y R_9 , junto con los átomos de nitrógeno a los cuales están unidos, son



20

y L_2 junto con R_8 o R_9 y el átomo de nitrógeno al cual están unidos, es heterocicloalquilo C_{4-10} ; R_{10} es $C(O)R_p$, siendo R_p alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} , arilo, heteroarilo, o



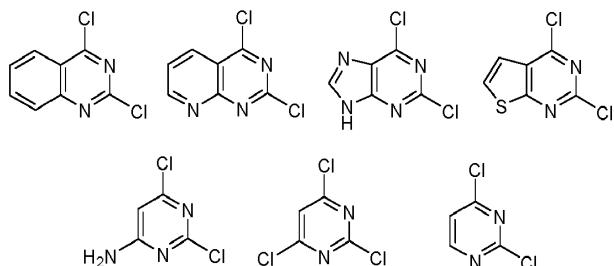
en la cada uno de alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₁₀, arilo, y heteroaril(alquilo C₁₋₆) está opcionalmente sustituido con halogeno o P(O)(OH)₂, y ---X es =O.

En la presente también se describe una composición farmacéutica que contiene uno o más de los compuestos heterocílicos de fórmula (I) para tratar lesiones en tejidos (por ejemplo, una lesión renal aguda), cáncer, una enfermedad inflamatoria y una enfermedad autoinmunológica.

También se describe un método para tratar lesiones en tejidos (por ejemplo, una lesión renal aguda), cáncer, una enfermedad inflamatoria y una enfermedad autoinmunitaria, y dicho método incluye administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I).

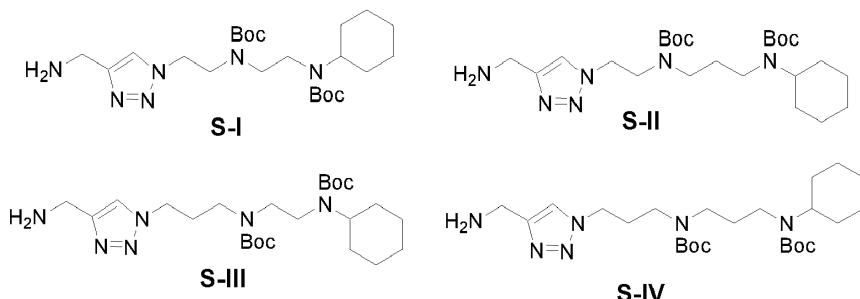
10 Los compuestos heterocíclicos de fórmula (I) descritos anteriormente pueden prepararse según métodos muy conocidos en el campo. A continuación, se proporcionan ejemplos reales de la preparación de los compuestos 1-273 a partir de los siguientes materiales de partida y compuestos de cadena lateral.

Materiales de partida: derivados heterocíclicos de 2,4-dicloro

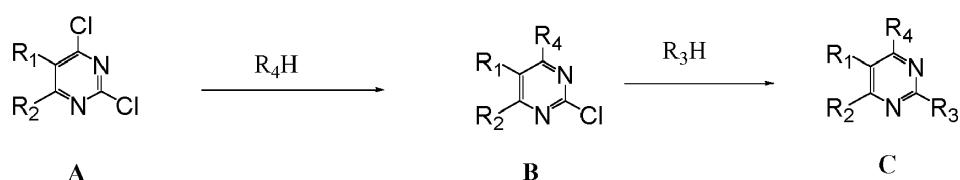


15

Compuestos de cadena lateral: S-I, S-II, S-III, y S-IV



20 A continuación, se muestra una ruta sintética típica para sintetizar ciertos compuestos de fórmula (I). El compuesto A que contiene dos grupos halo reacciona con el compuesto de amino R₄-H para producir el compuesto B, que reacciona con el compuesto de amino R₃-H (que puede ser el mismo que R₄-H) para producir el compuesto C, es decir, un compuesto de fórmula (I).



25 El compuesto sintetizado de este modo puede purificarse mediante un método, tal como una cromatografía en columna, cromatografía líquida de alta presión, o recristalización.

Los intermedios usados en la síntesis descrita anteriormente están disponibles en el mercado o pueden prepararse mediante métodos conocidos en la técnica. Los métodos también pueden incluir etapas adicionales, antes o después de las etapas descritas específicamente en la presente, para añadir o retirar grupos protectores adecuados, si es necesario, para facilitar la síntesis de los compuestos. Además, pueden realizarse diversas etapas sintéticas en una secuencia u orden alternativo para producir los compuestos deseados.

Las transformaciones de química sintética y las metodologías de grupos protectores (protección y desprotección) usadas para sintetizar los compuestos de fórmula (I) son muy conocidas en la técnica. Véase, por ejemplo, R. Larock, *Comprehensive Organic Transformations* (2^a ed., VCH Publishers, 1999); P. G. M. Wuts y T. W. Greene, *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis* (4^a ed., John Wiley and Sons, 2007); L. Fieser y M. Fieser, *Fieser*

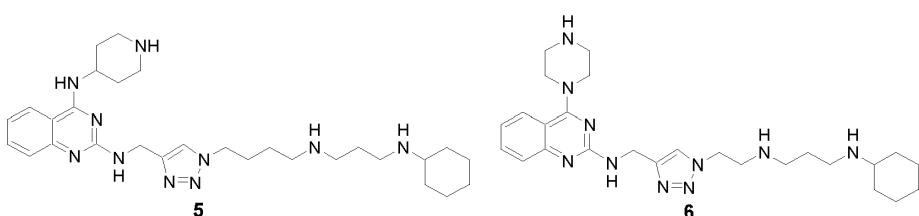
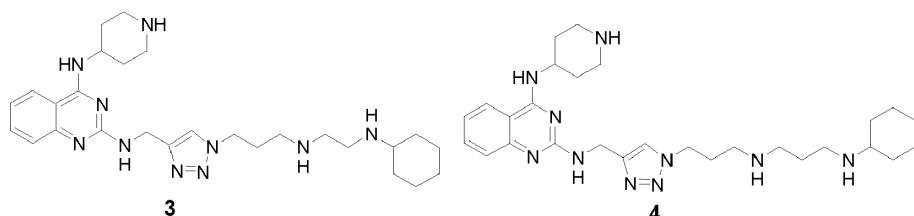
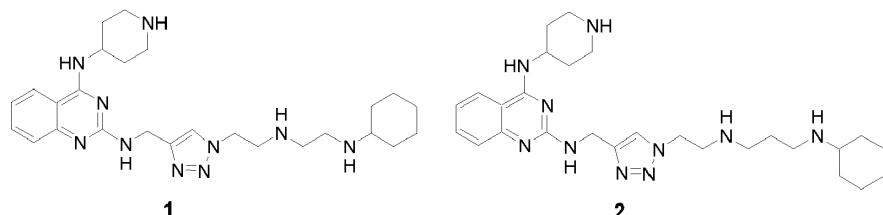
and Fieser's Reagents for Organic Synthesis (John Wiley and Sons, 1994); L. Paquette, ed., Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis (2nd ed., John Wiley and Sons, 2009); y G. J. Yu *et al.*, *J. Med. Chem.*, 2008, 51, 6044-6054.

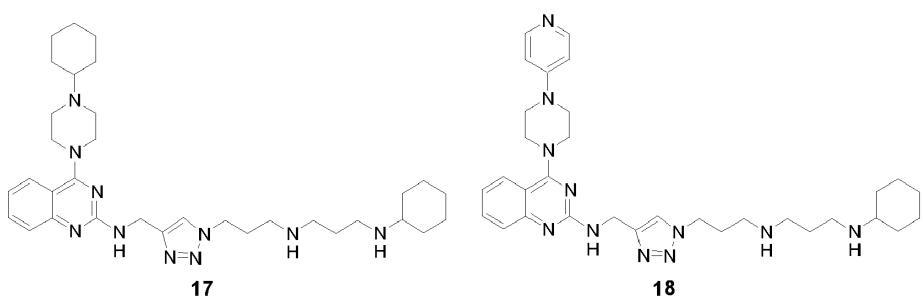
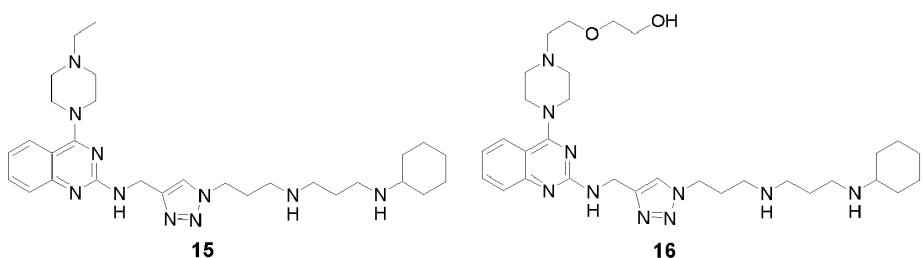
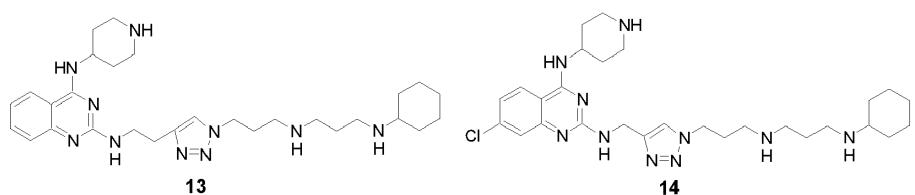
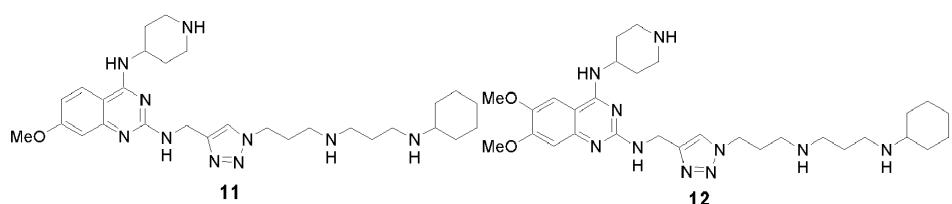
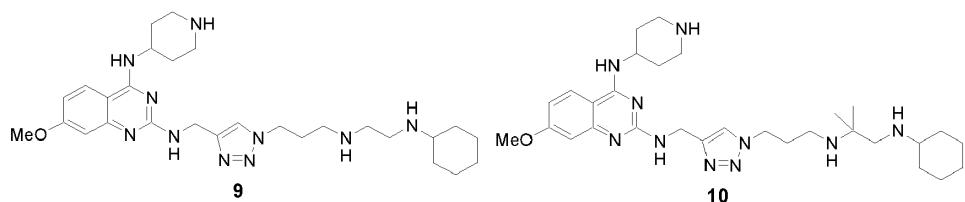
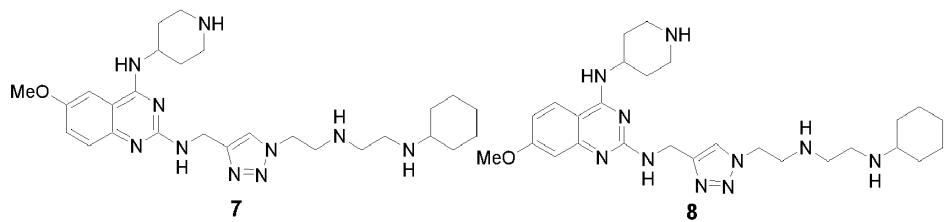
Los compuestos mencionados en la presente pueden contener un doble enlace no aromático y uno o más centros asimétricos. Por tanto, pueden aparecer como racematos o mezclas racémicas, enantiómeros individuales, diastereómeros individuales, mezclas diastereoméricas, o formas isoméricas cis o trans. Se contemplan todas estas formas isoméricas.

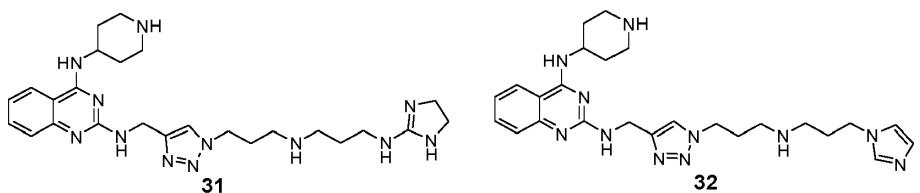
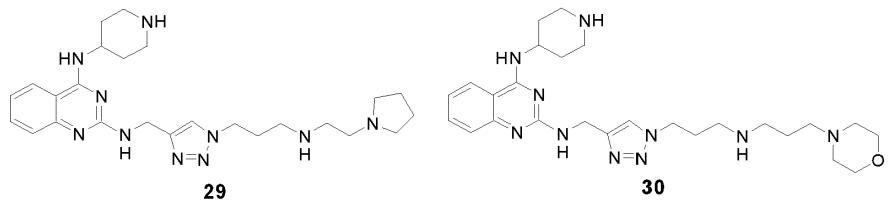
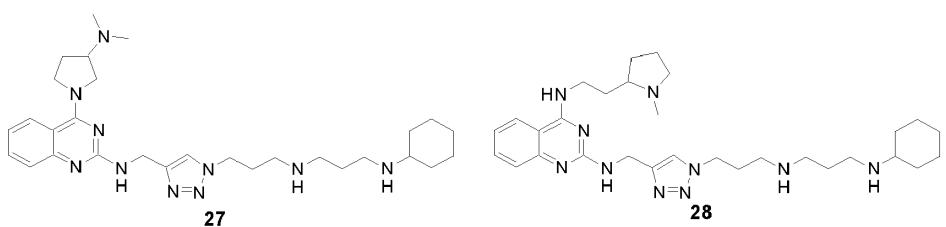
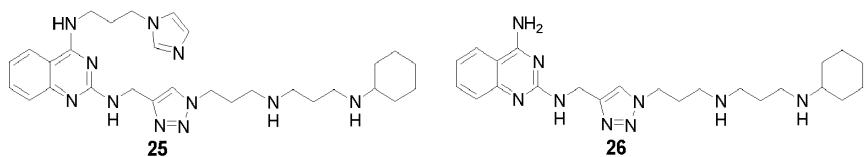
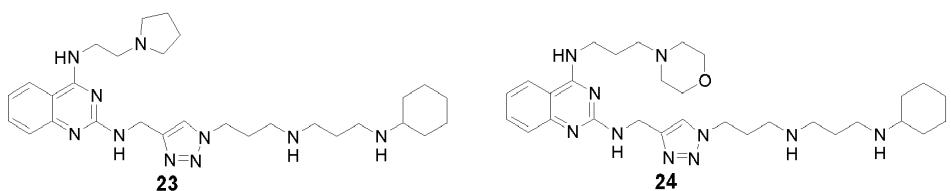
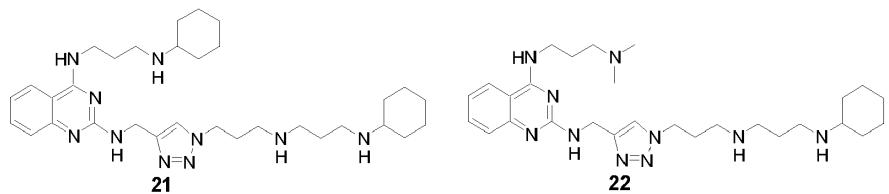
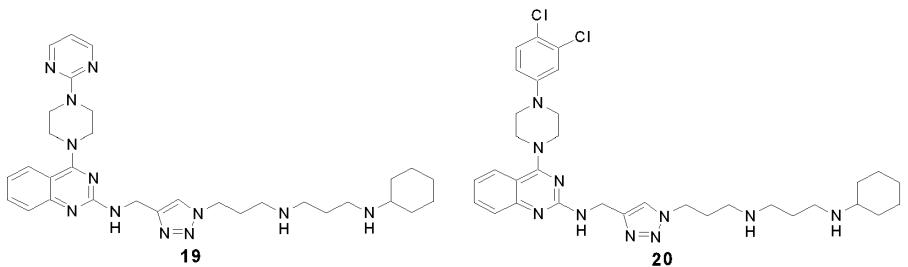
Los compuestos de fórmula (I) preparados de este modo pueden seleccionarse inicialmente usando ensayos *in vitro*, por ejemplo, el ensayo de unión de radioligandos descrito en el siguiente ejemplo 2, para su potencia para inhibir la unión de SDF-1 a CXCR4. Después pueden evaluarse usando ensayos *in vivo*, por ejemplo, un ensayo de formación de colonias, para su eficacia para potenciar la movilización de células madre hematopoyéticas en un mamífero. Los compuestos seleccionados después pueden ensayarse para verificar su eficacia para tratar lesiones en tejidos (por ejemplo, una lesión renal aguda e ictus isquémico), cáncer, una enfermedad inflamatoria y una enfermedad autoinmunológica. Por ejemplo, un compuesto puede administrarse a un animal (por ejemplo, un ratón) que presenta una lesión renal aguda isquémica y después evaluar sus efectos terapéuticos. Basándose en los resultados, puede determinarse un intervalo de dosificación y una vía de administración apropiados.

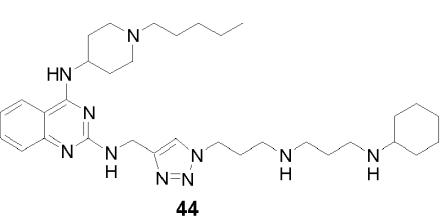
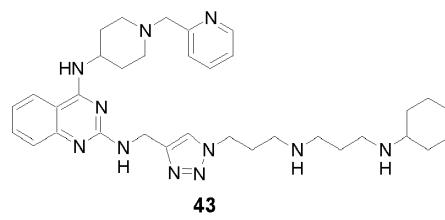
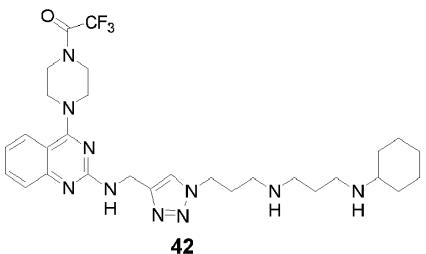
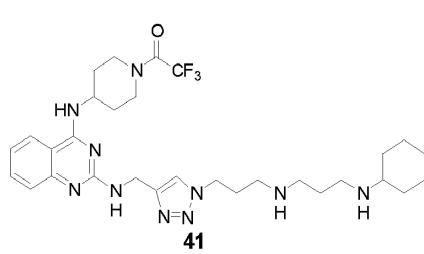
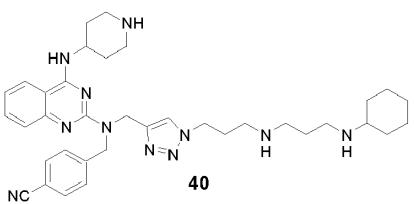
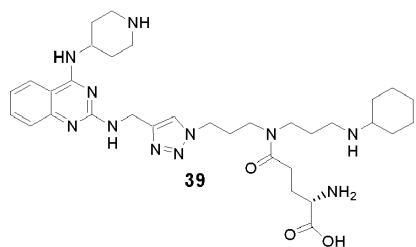
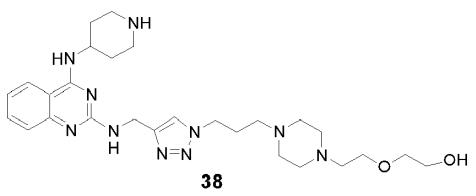
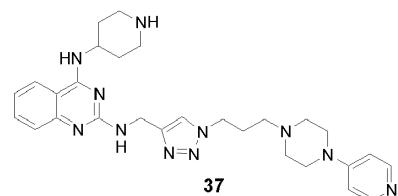
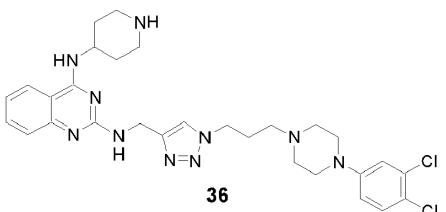
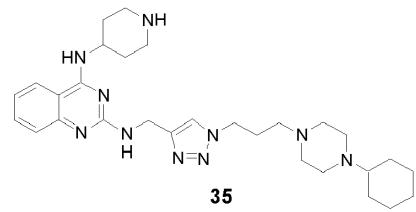
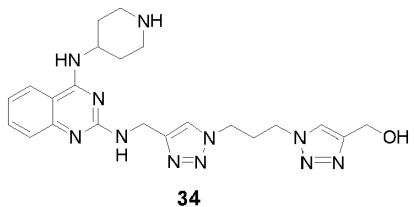
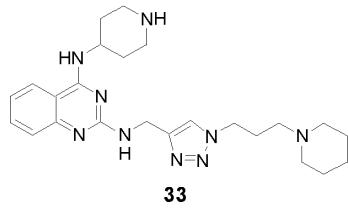
Sin más explicaciones, se cree que los expertos en la técnica, basándose en la anterior descripción, pueden emplear la presente invención en su extensión más completa. Por tanto, los siguientes ejemplos específicos deben considerarse meramente ilustrativos y no limitantes del resto de la descripción de ninguna manera.

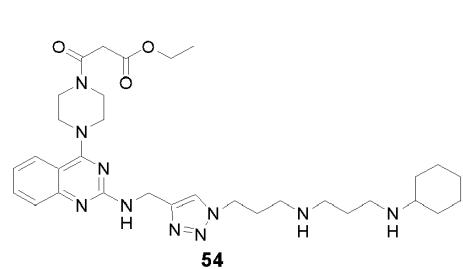
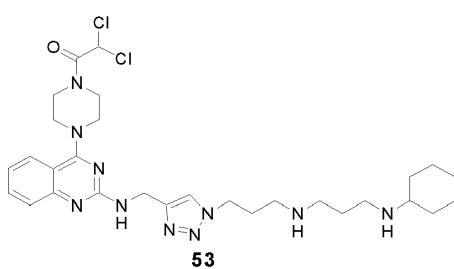
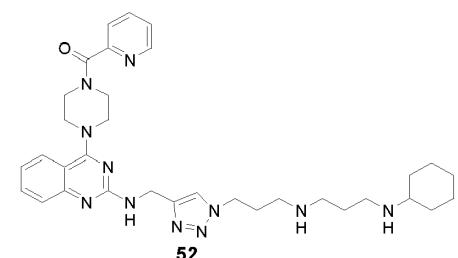
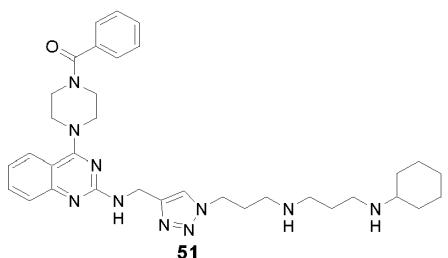
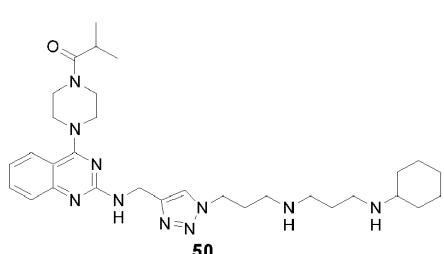
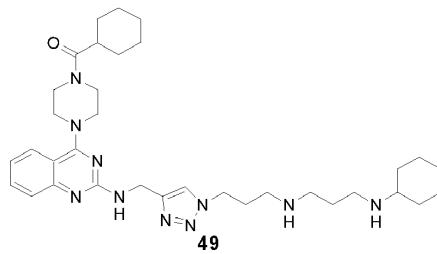
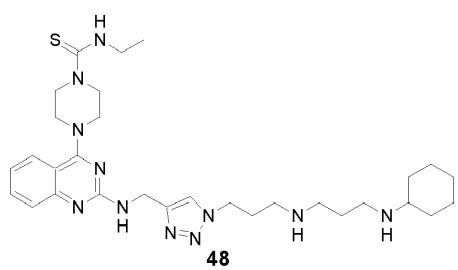
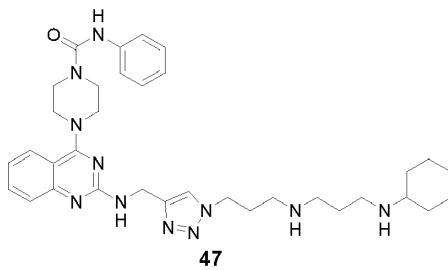
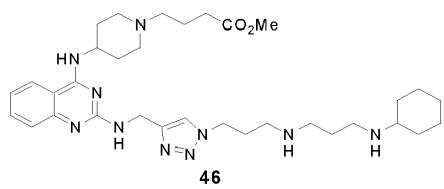
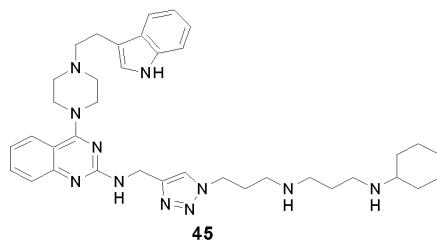
A continuación, se muestran las estructuras de 273 ejemplos de compuestos de fórmula (I). Los métodos para preparar estos compuestos, así como los datos analíticos para los compuestos preparados de este modo, se indican en el siguiente ejemplo 1. Los procedimientos para ensayar estos compuestos también se describen en los siguientes ejemplos 2-4.

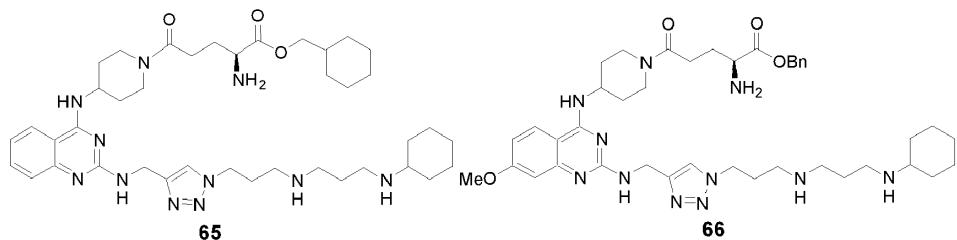
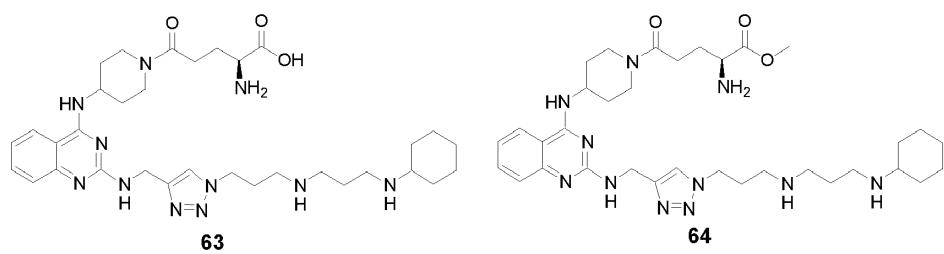
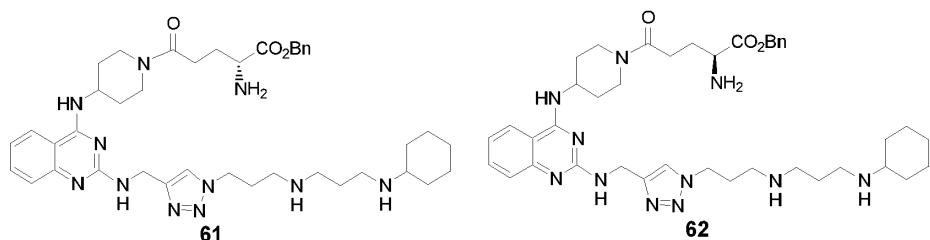
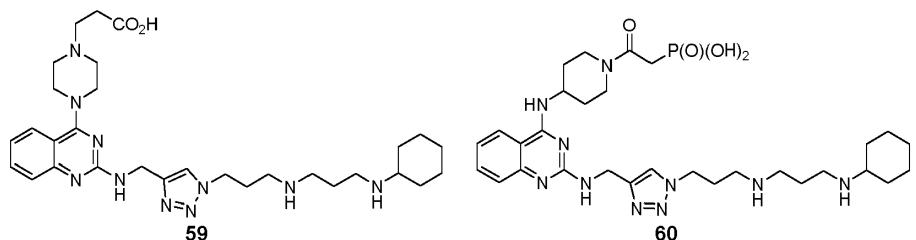
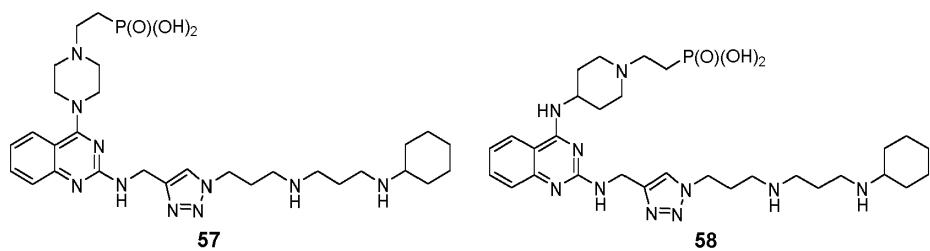
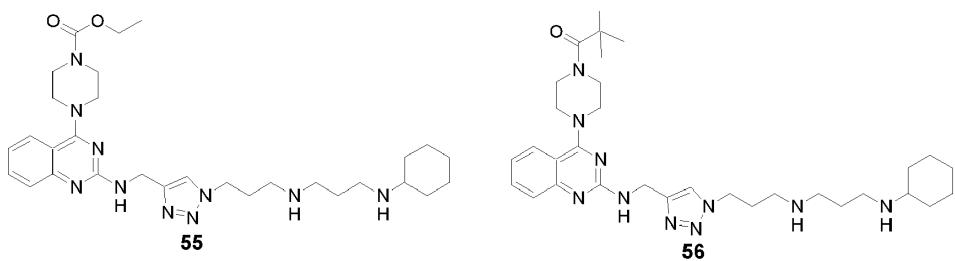


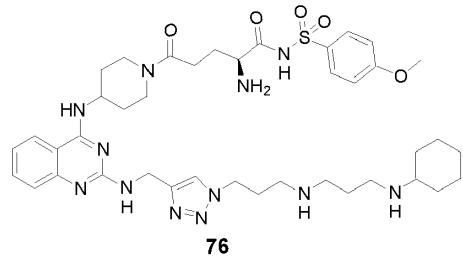
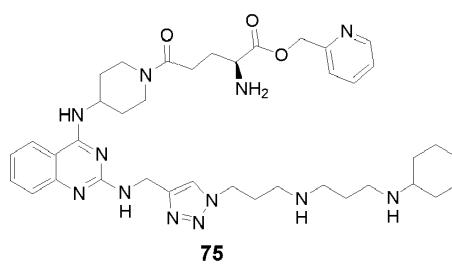
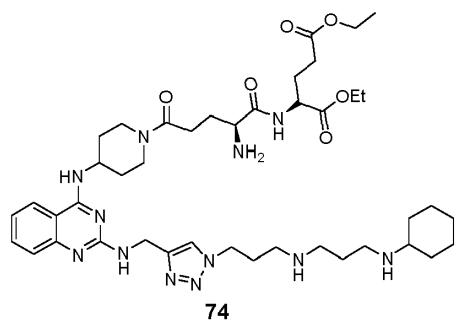
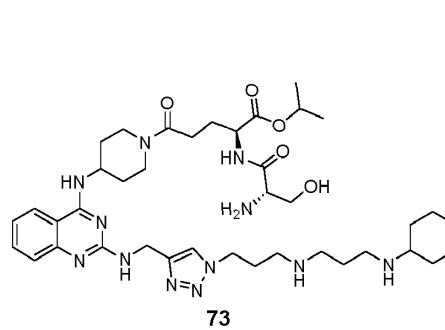
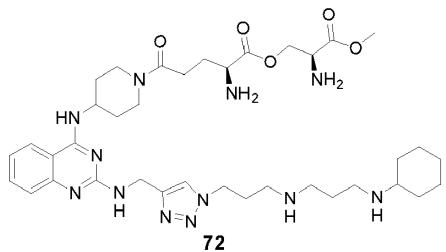
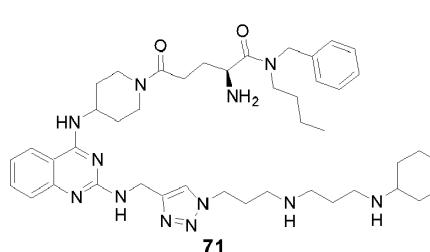
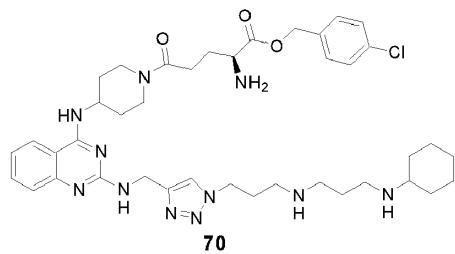
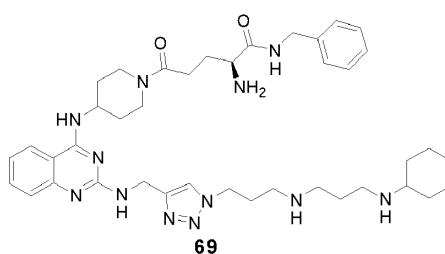
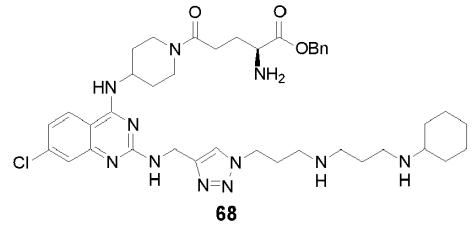
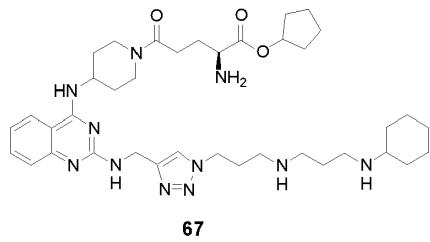


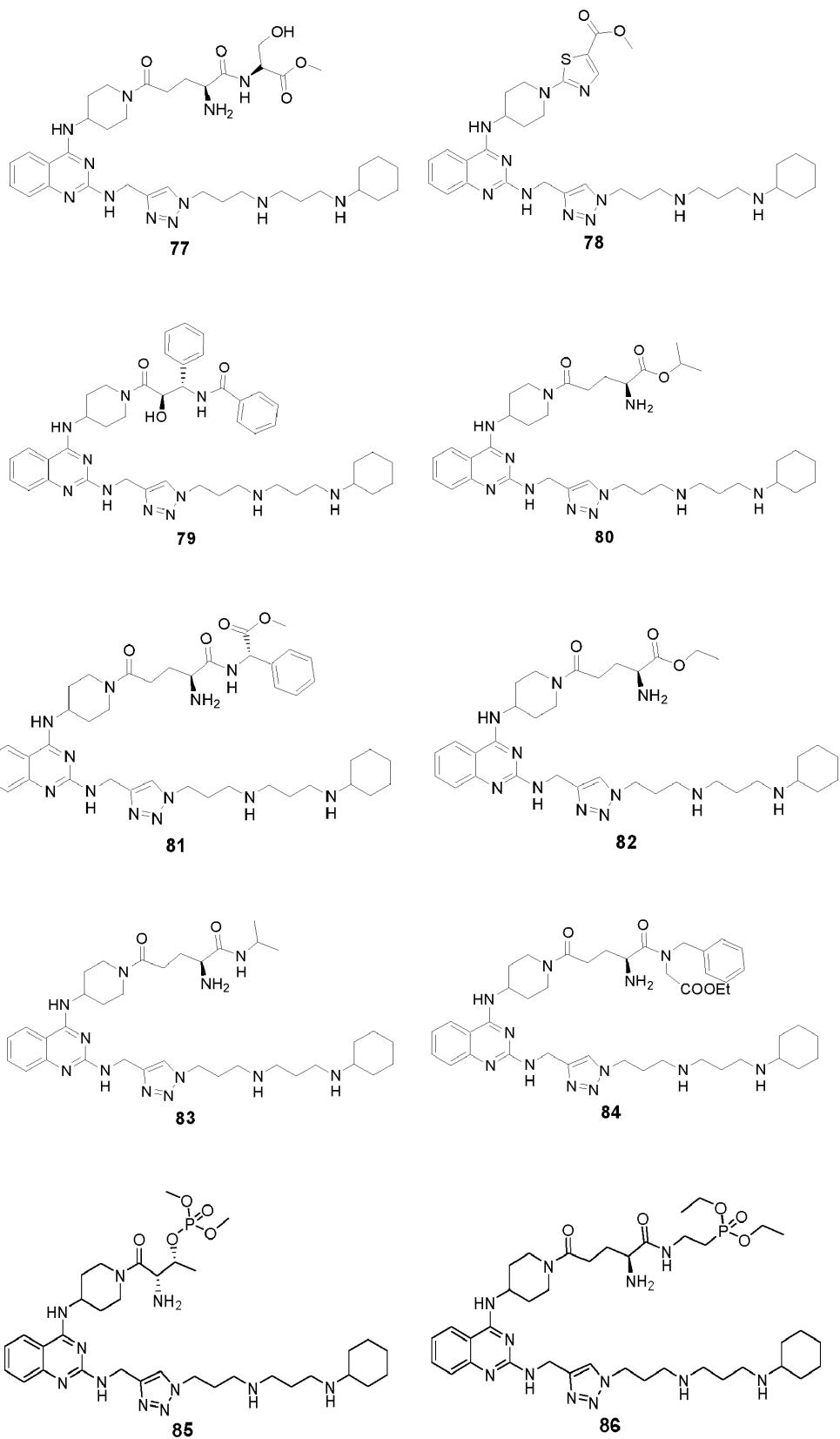


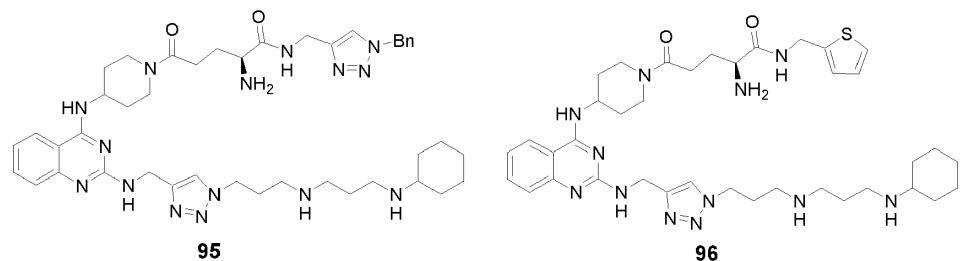
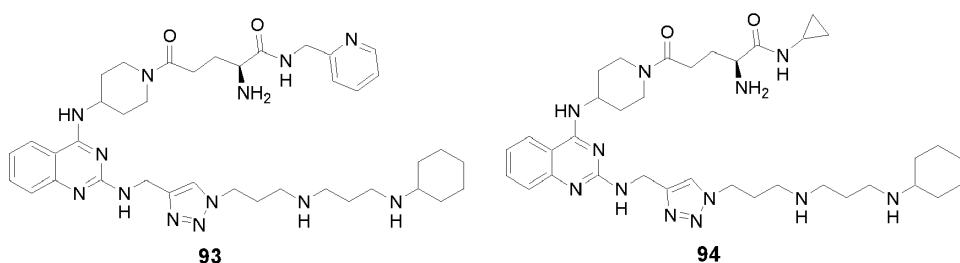
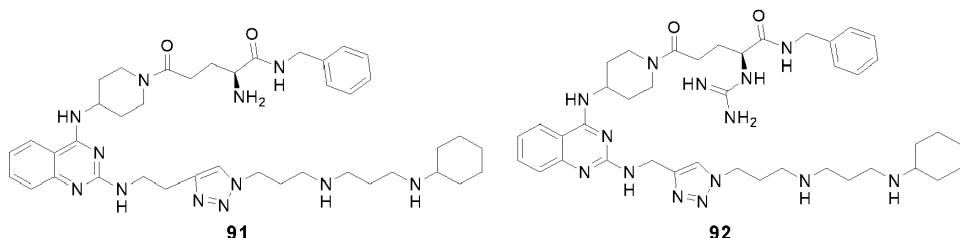
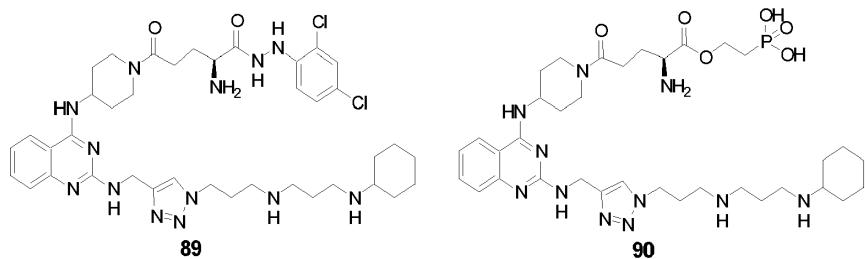
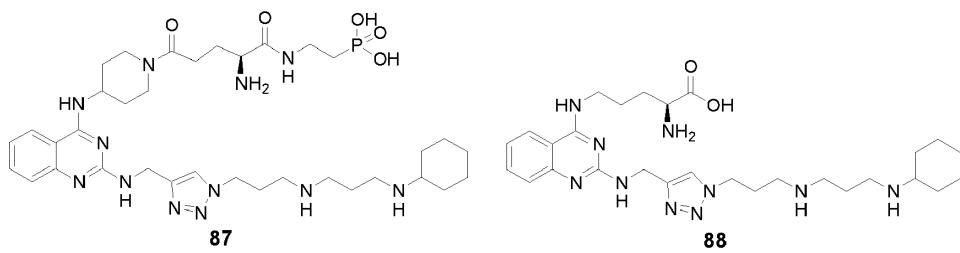


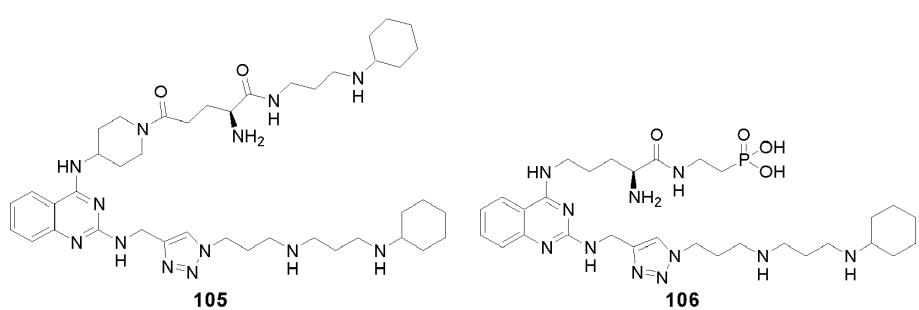
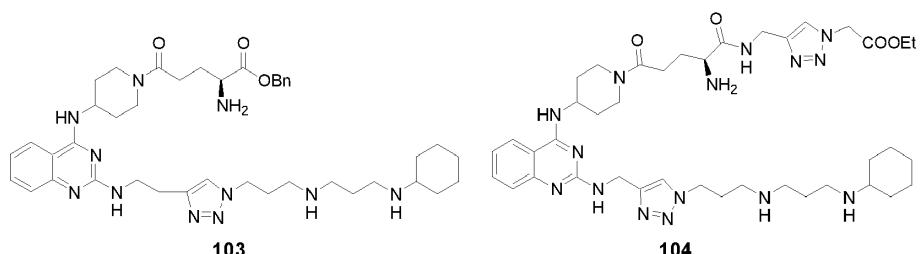
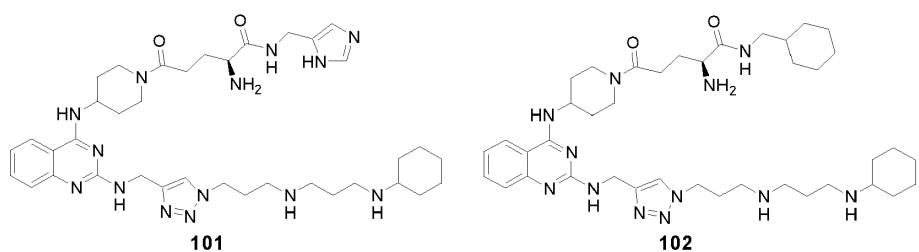
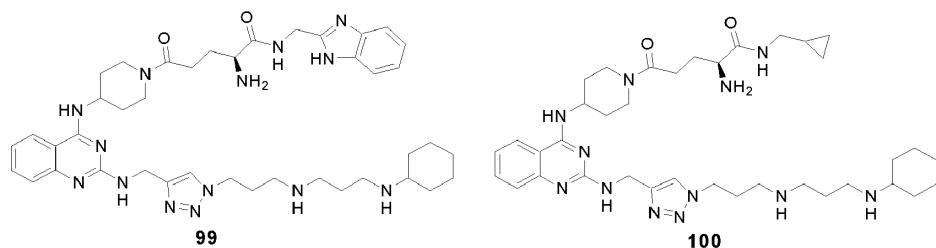
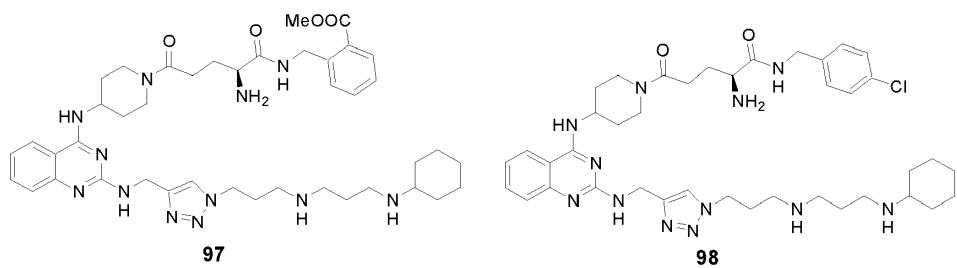


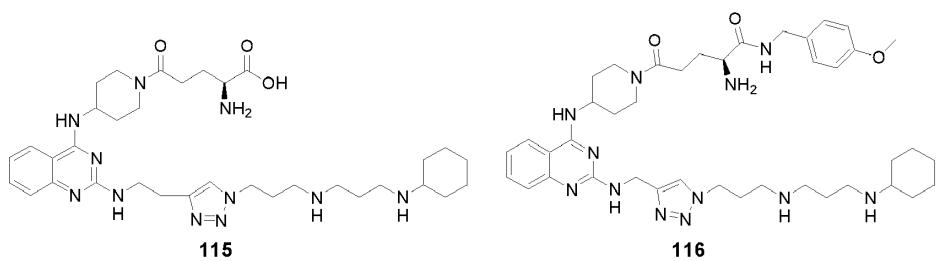
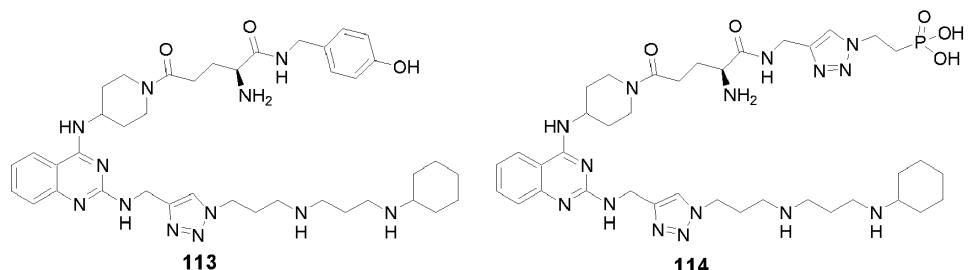
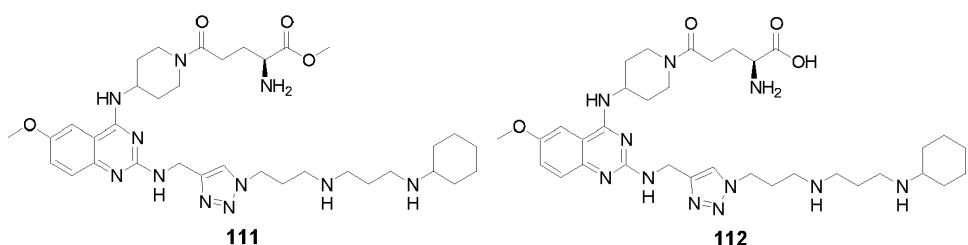
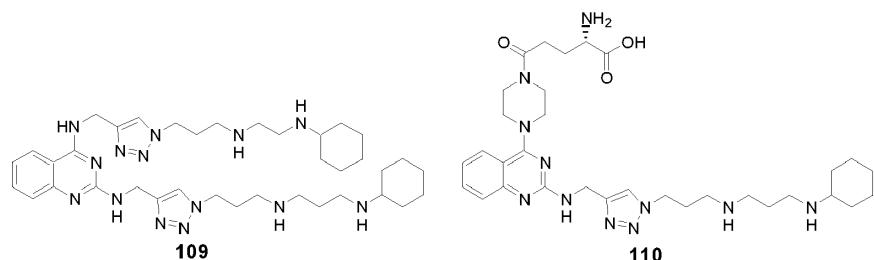
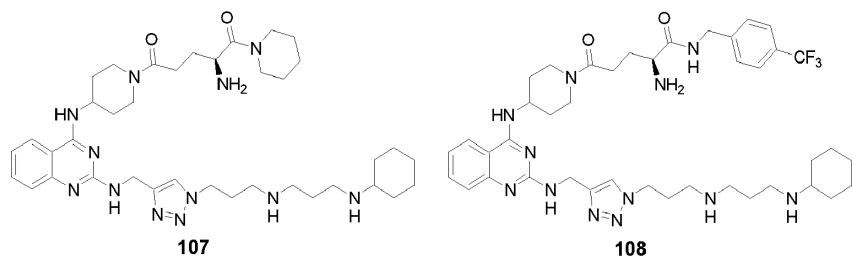


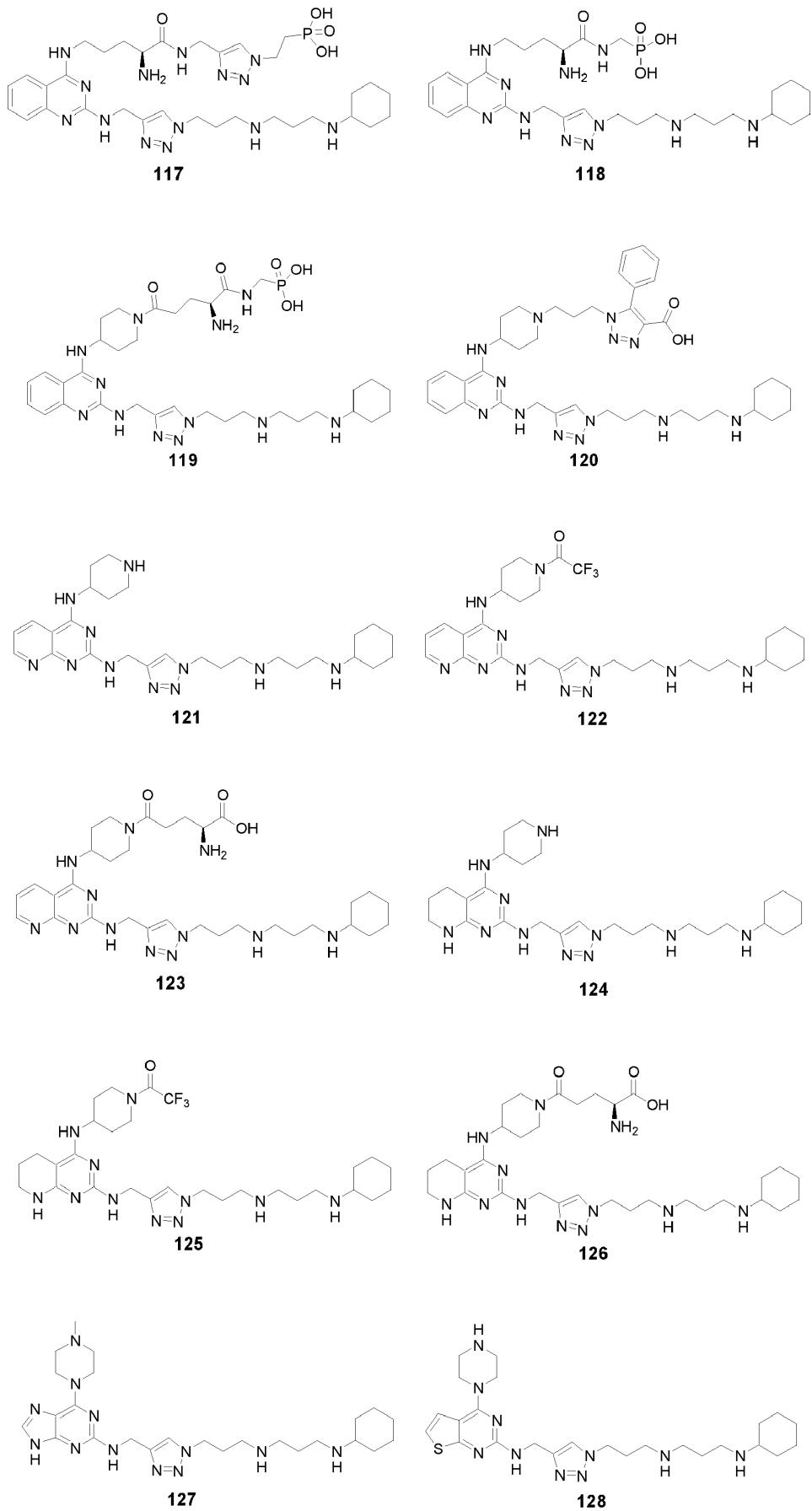


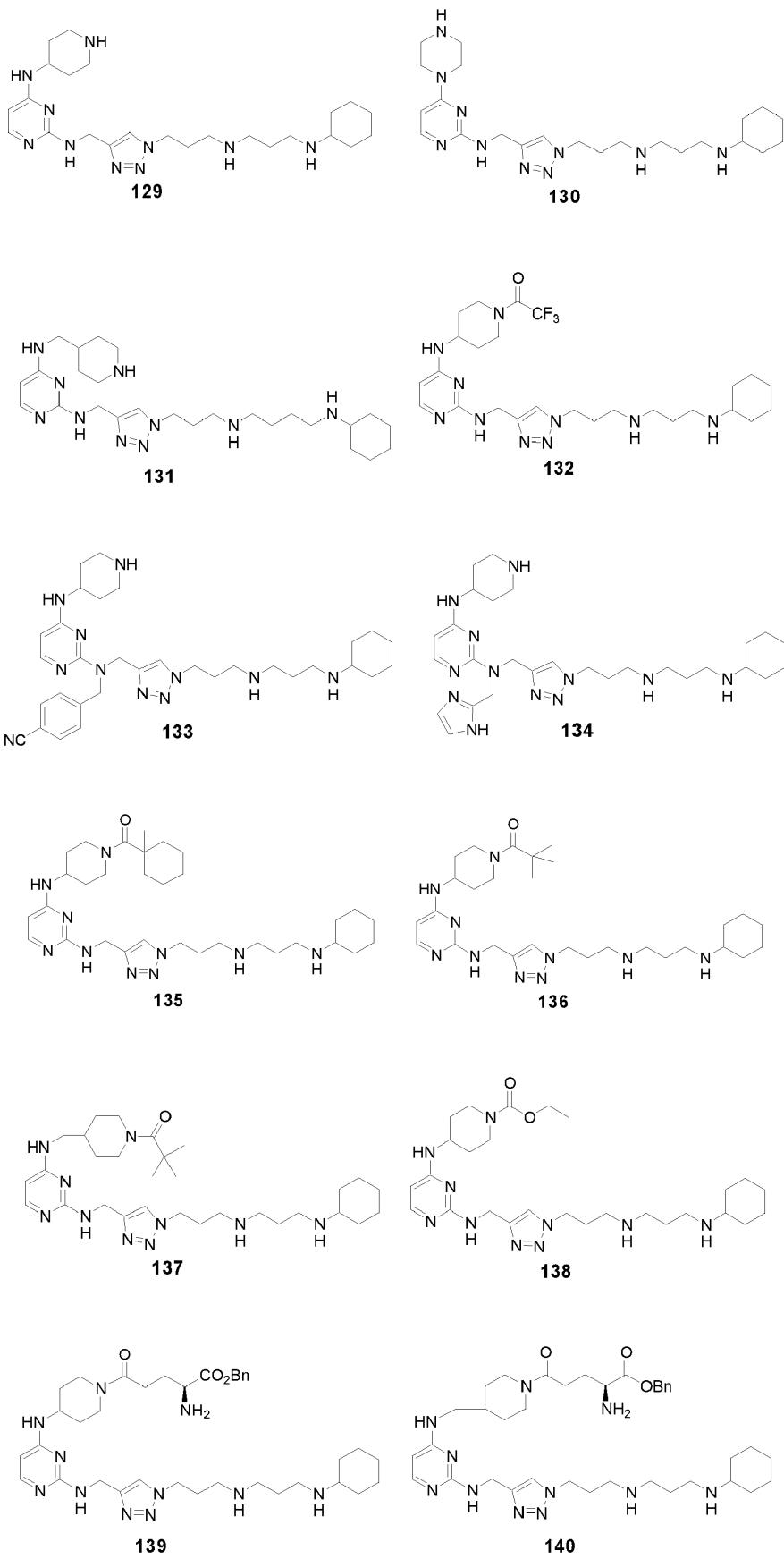


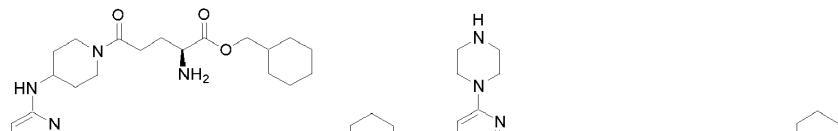






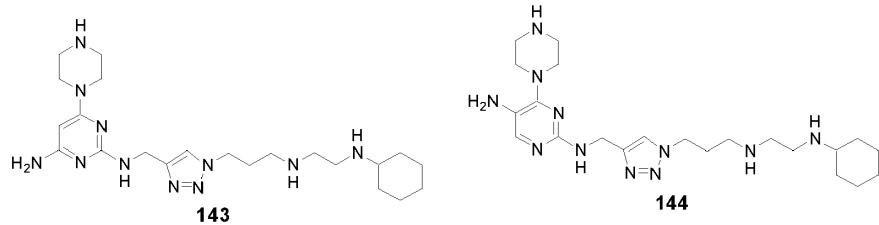






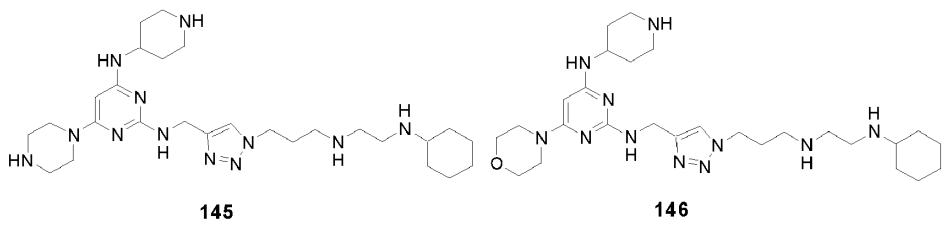
141

142



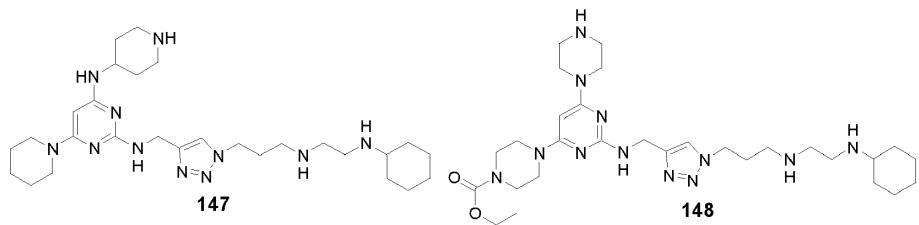
143

144



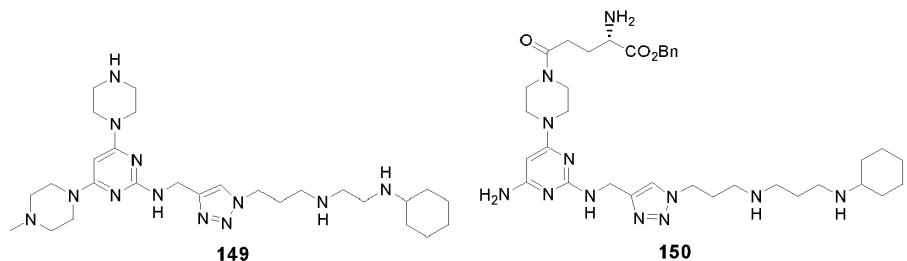
145

146



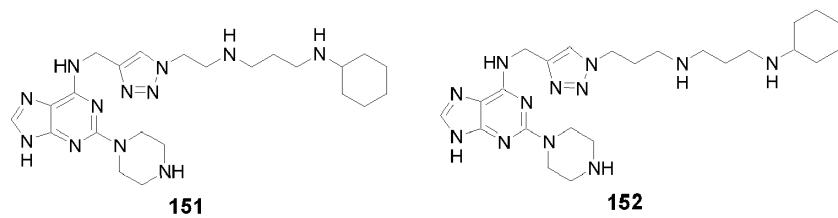
147

148



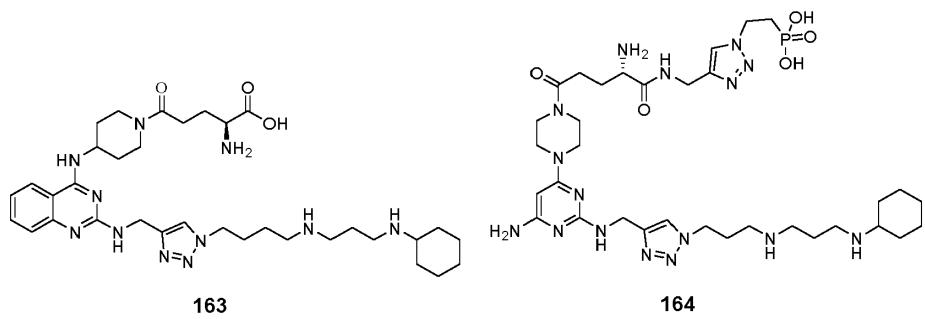
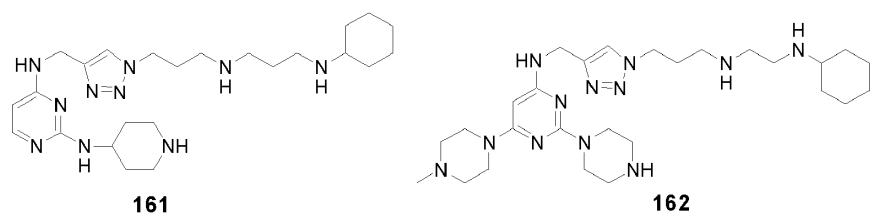
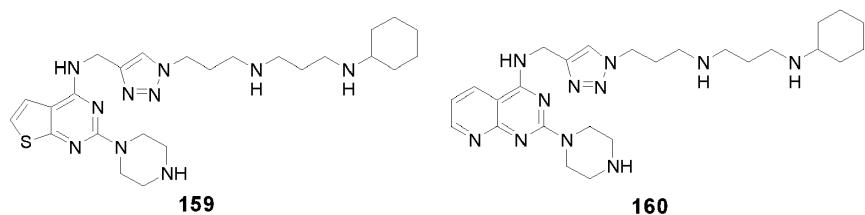
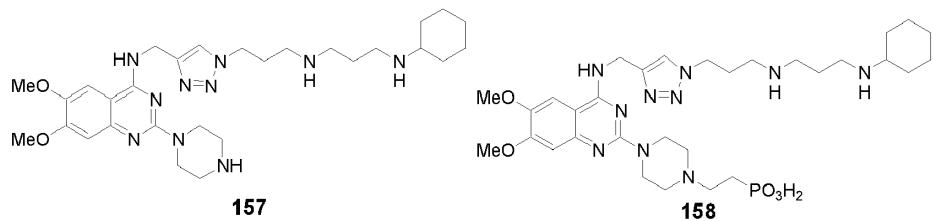
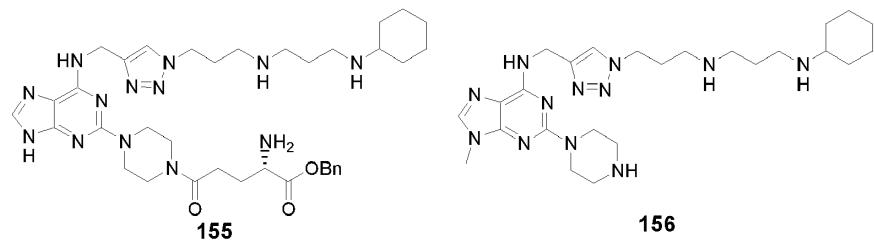
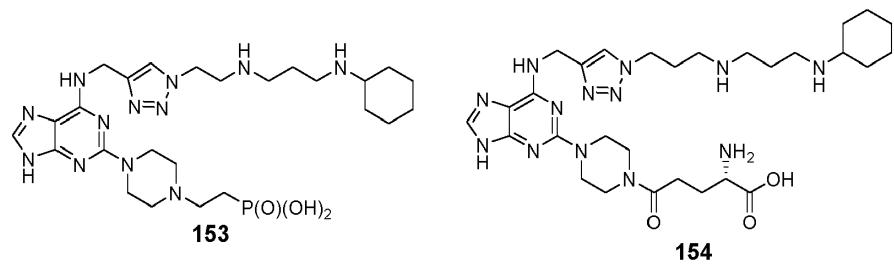
149

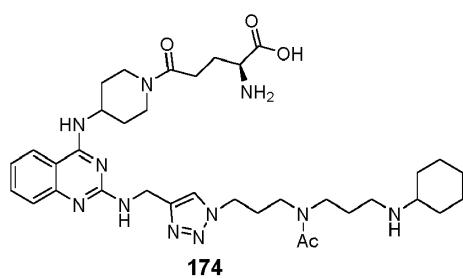
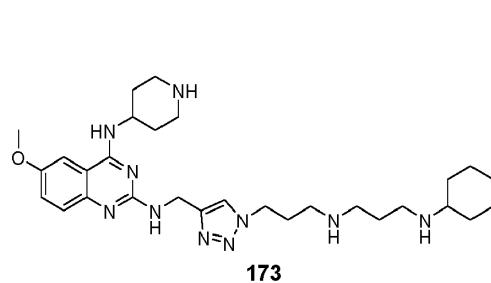
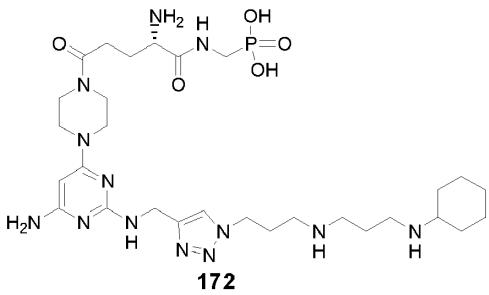
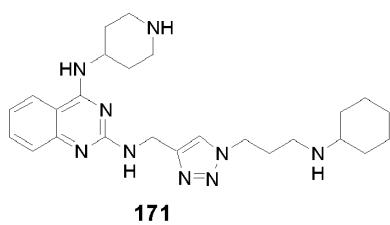
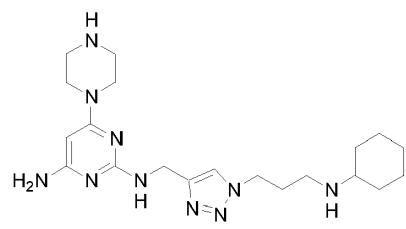
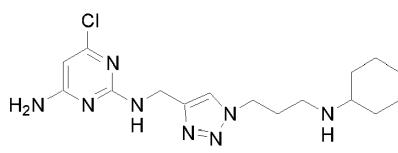
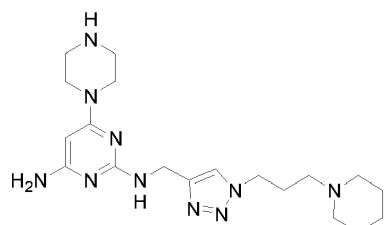
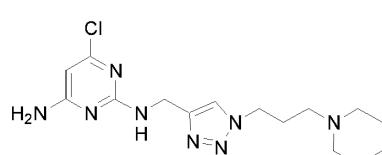
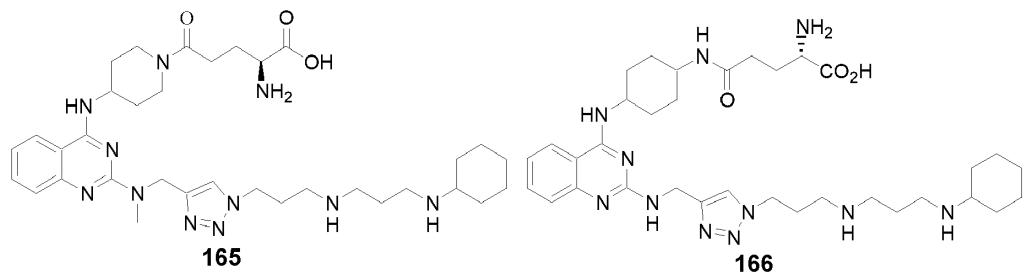
150

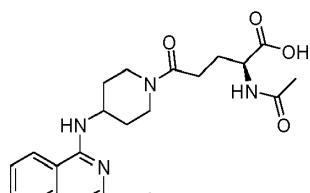


151

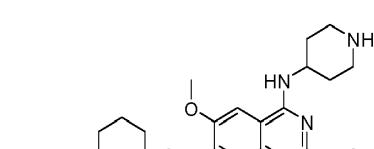
152



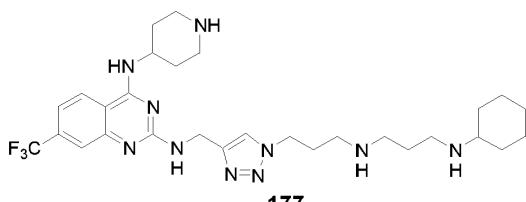




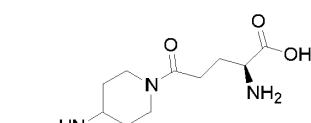
175



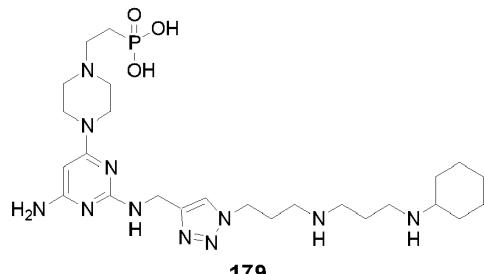
176



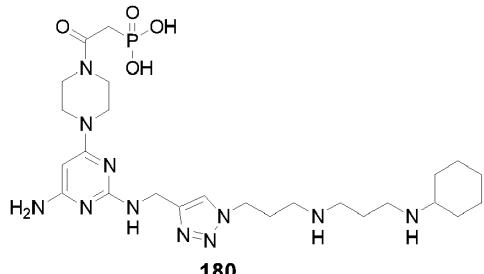
177



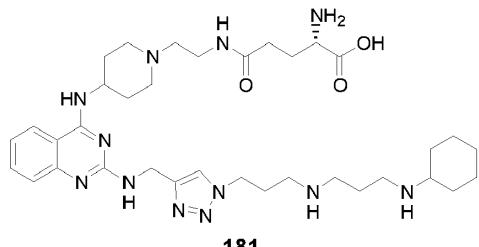
178



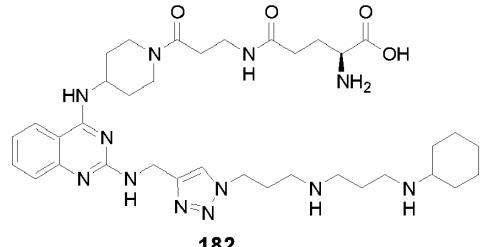
179



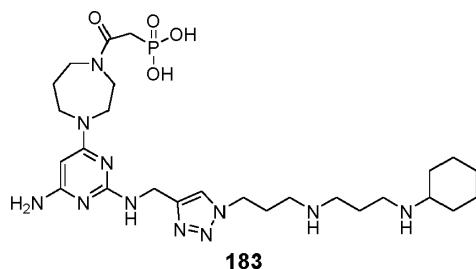
180



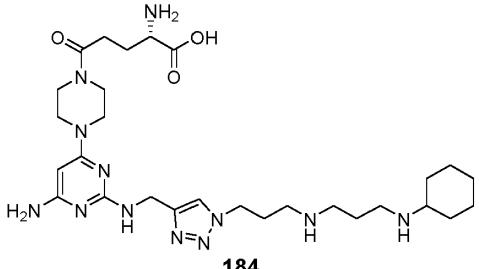
181



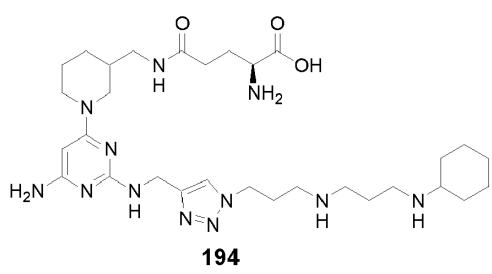
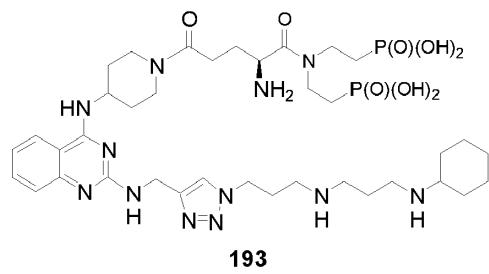
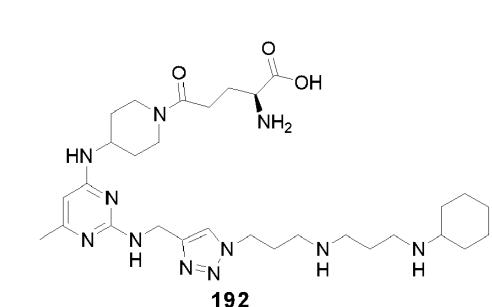
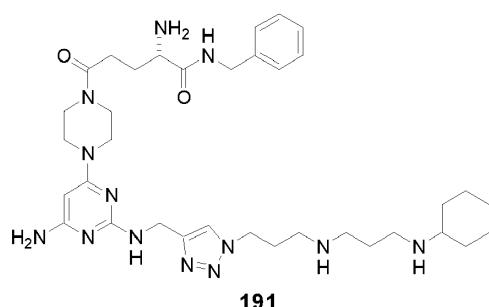
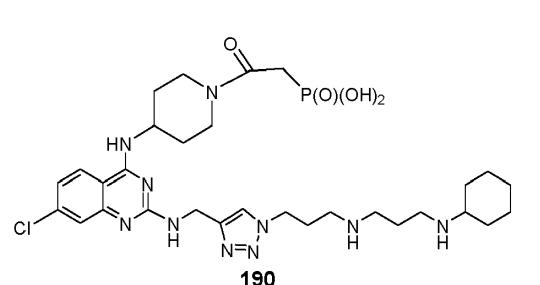
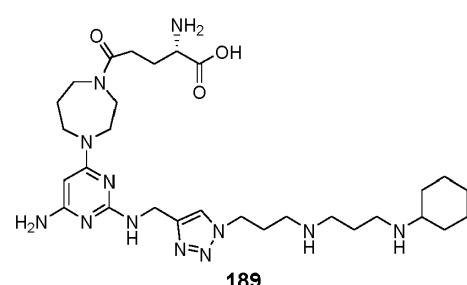
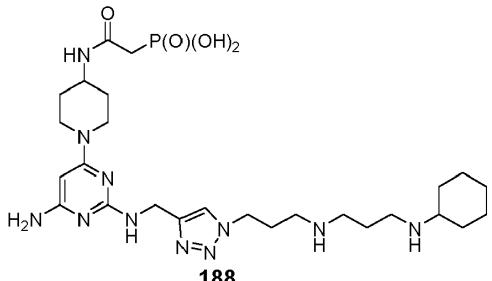
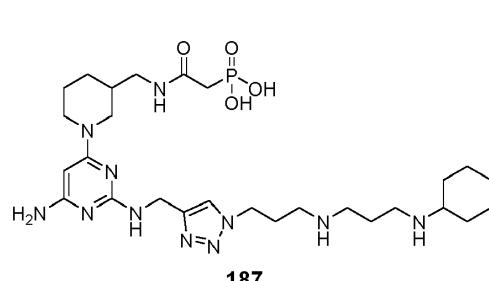
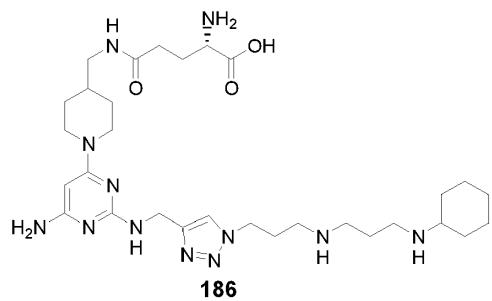
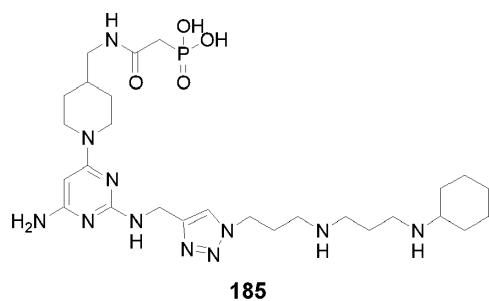
182

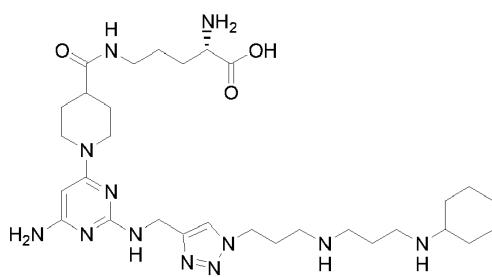


183

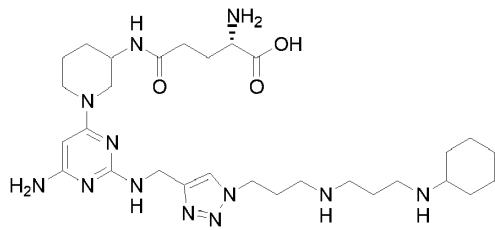


184

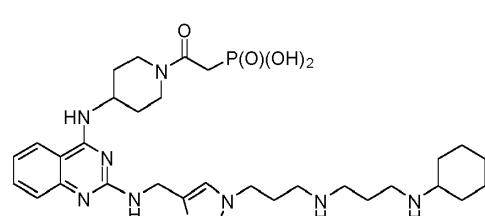




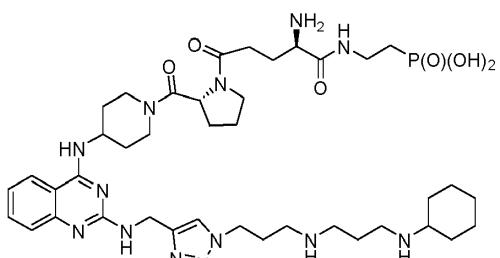
195



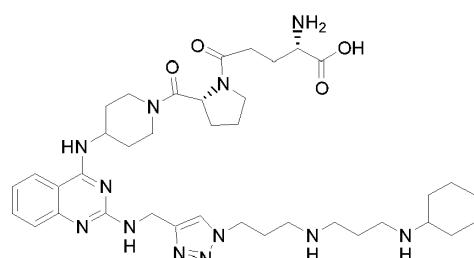
196



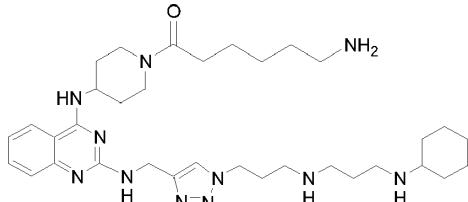
197



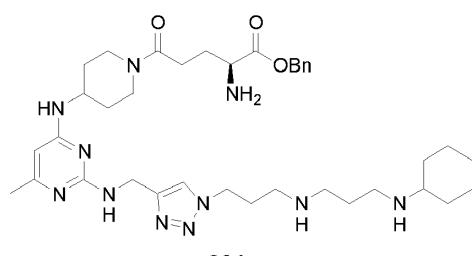
198



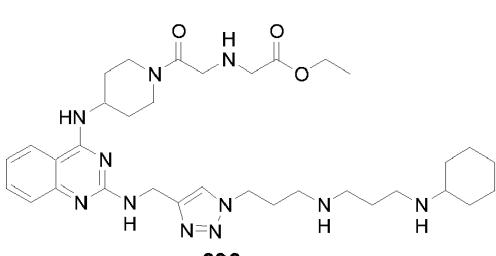
199



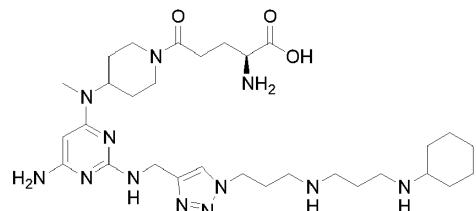
200



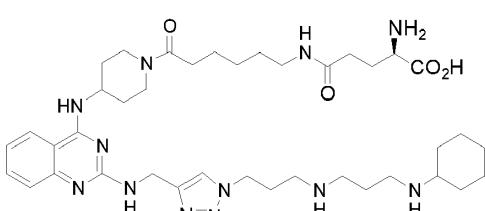
201



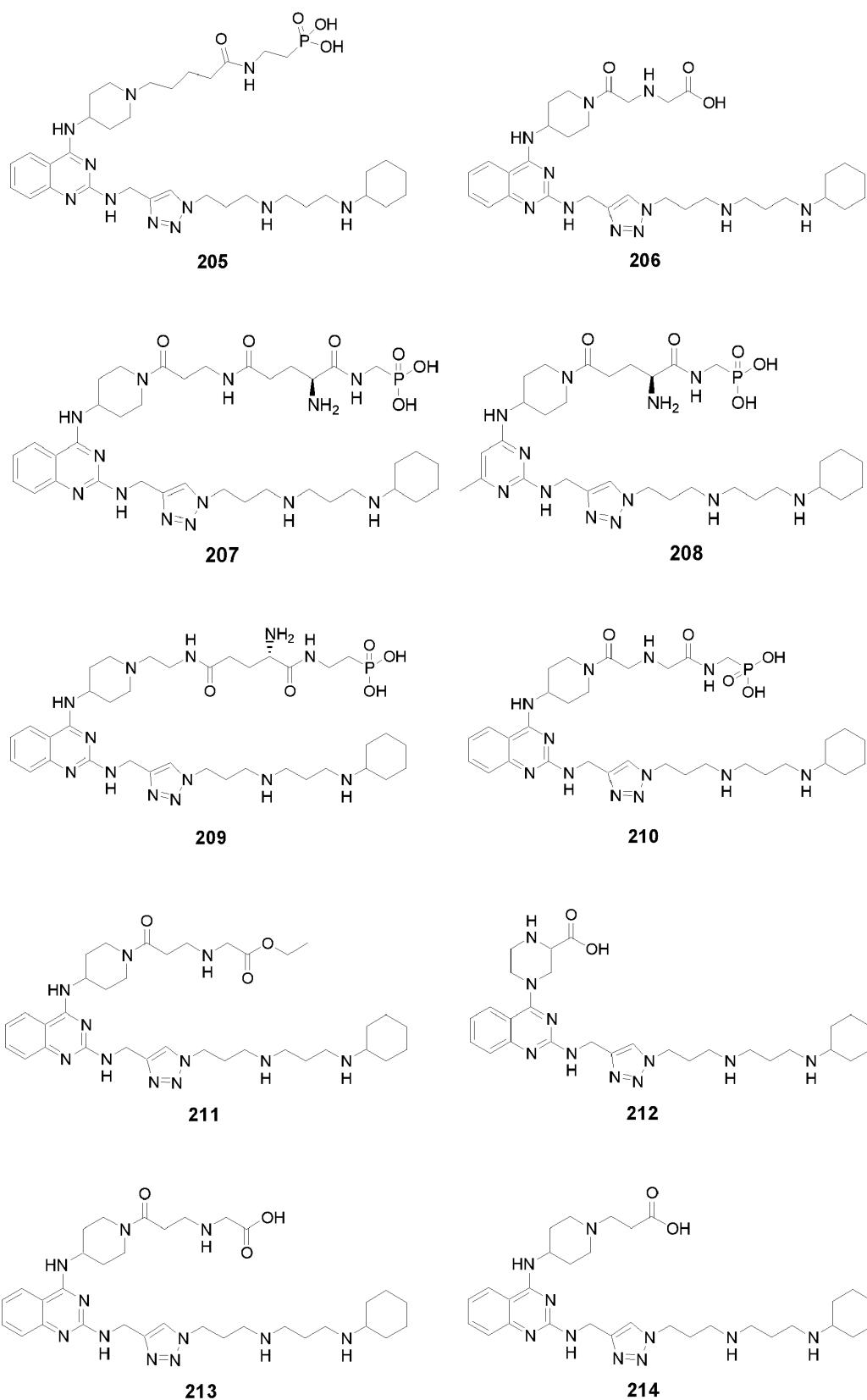
202

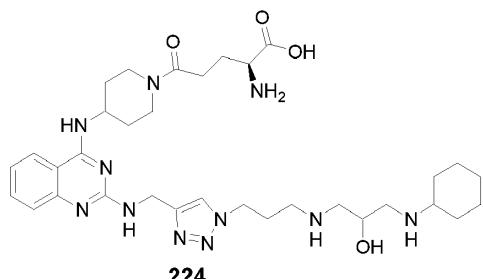
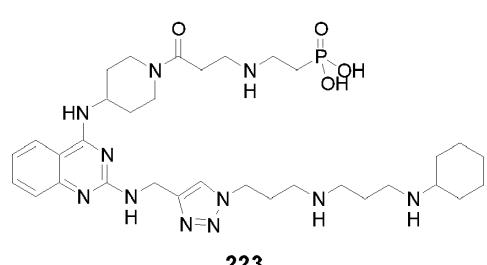
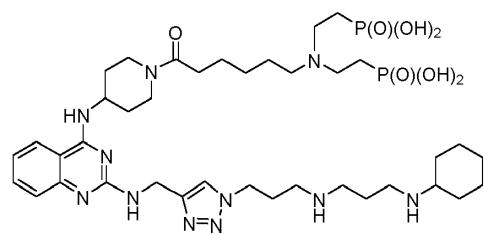
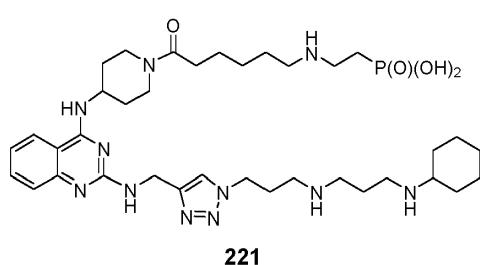
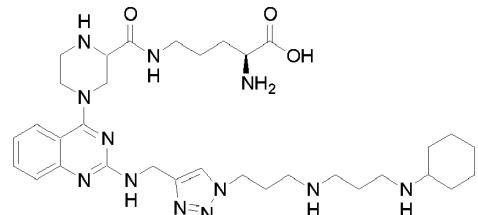
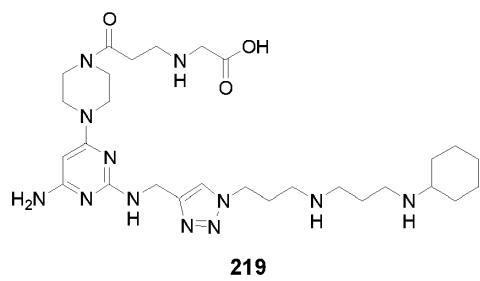
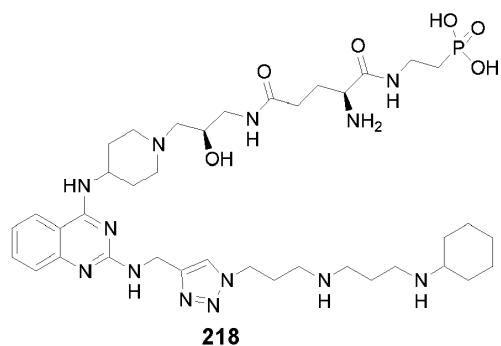
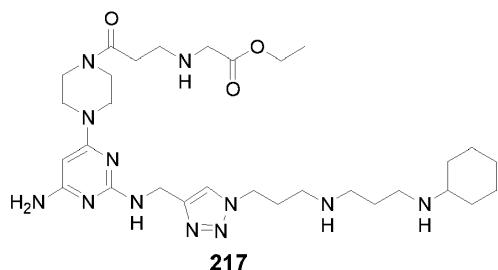
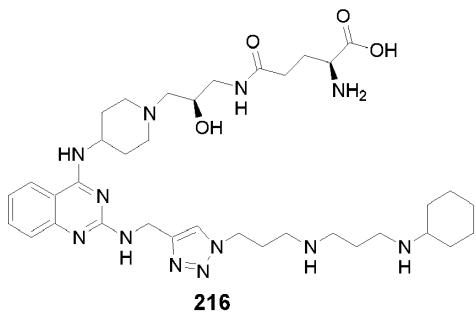
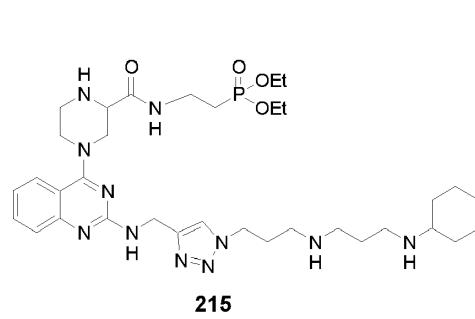


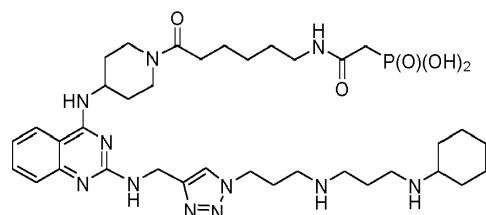
203



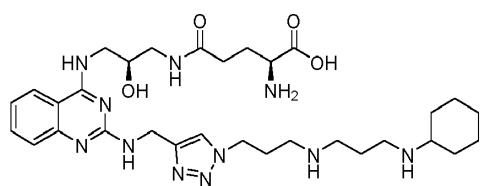
204



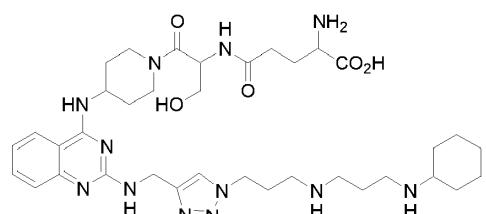




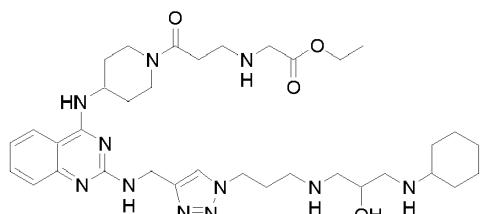
225



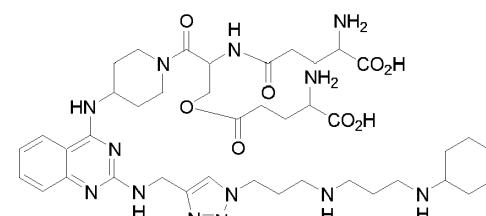
226



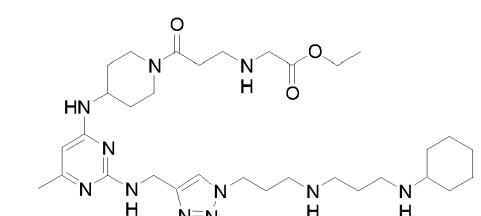
227



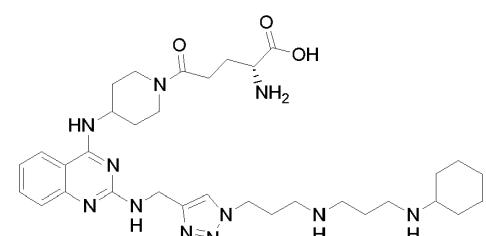
228



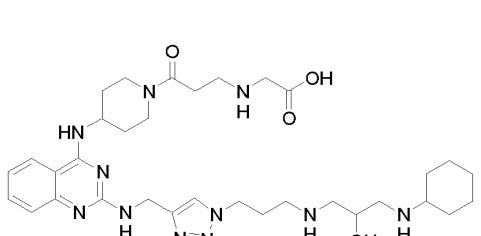
229



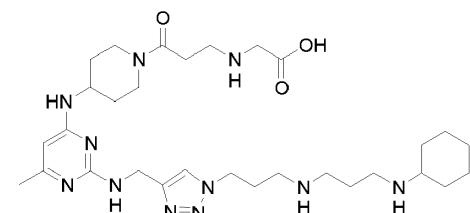
230



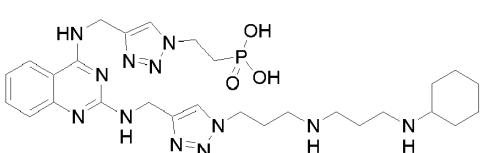
231



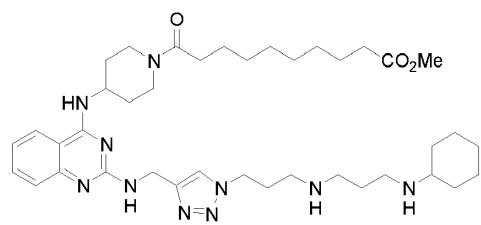
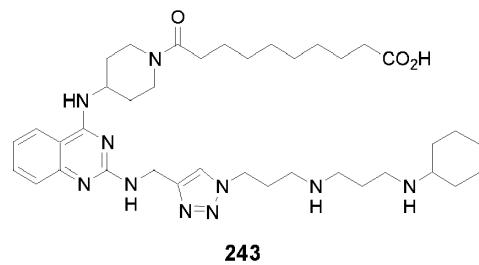
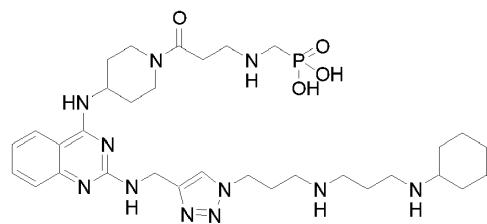
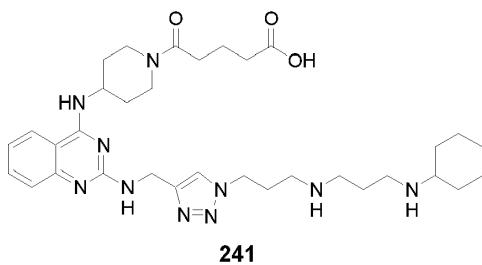
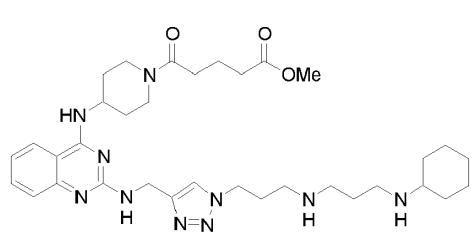
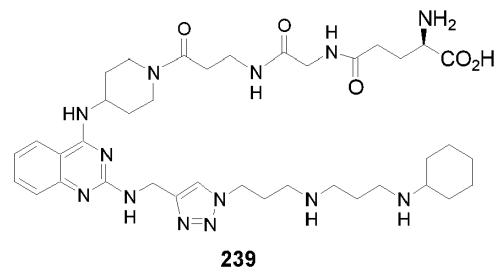
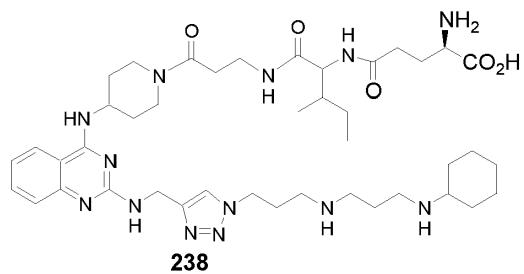
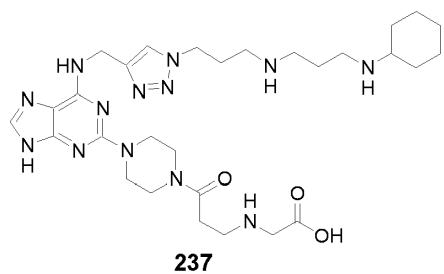
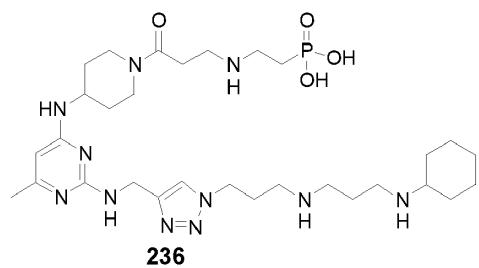
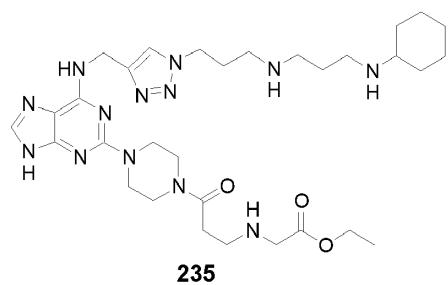
232

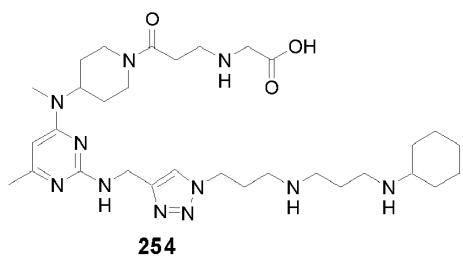
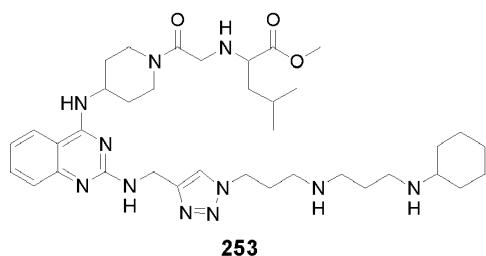
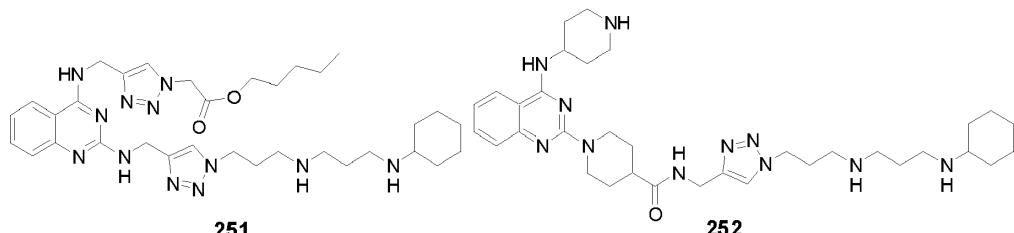
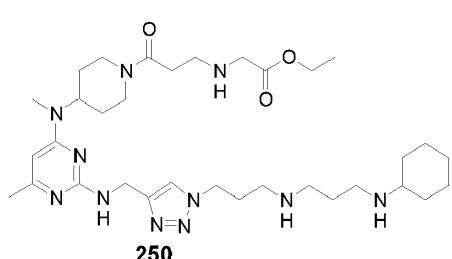
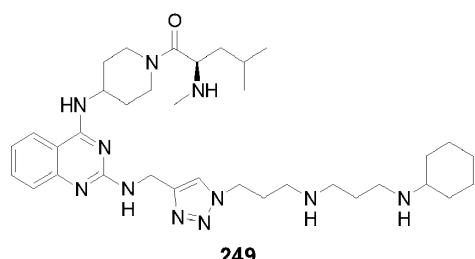
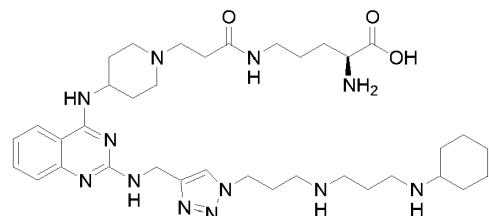
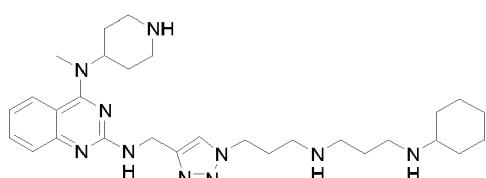
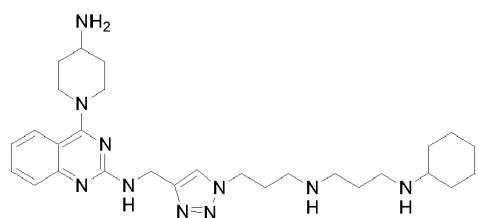
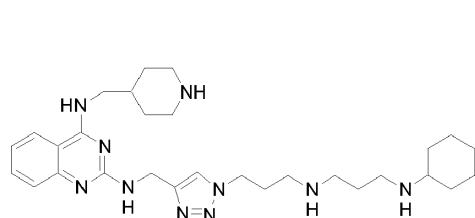


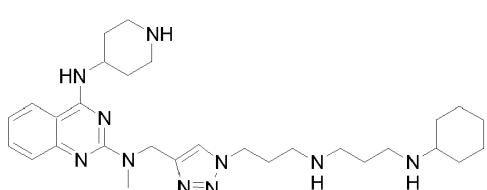
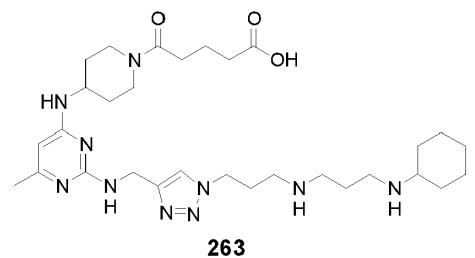
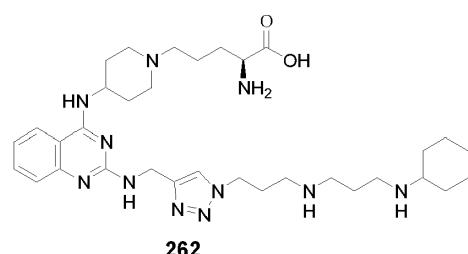
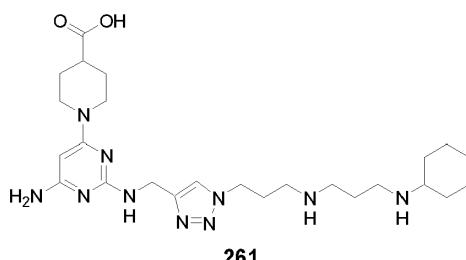
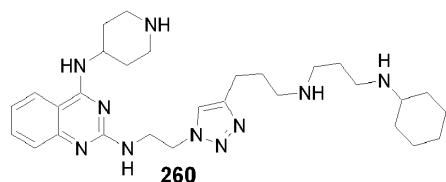
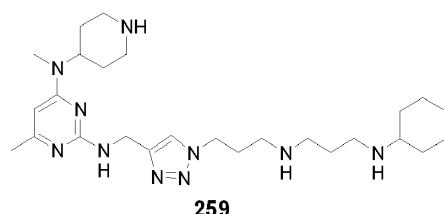
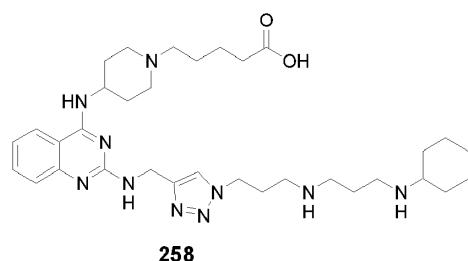
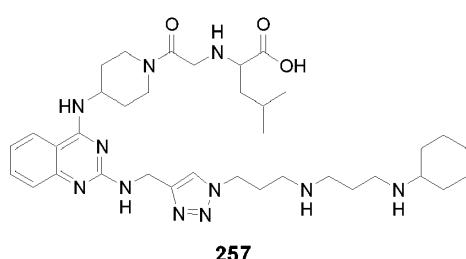
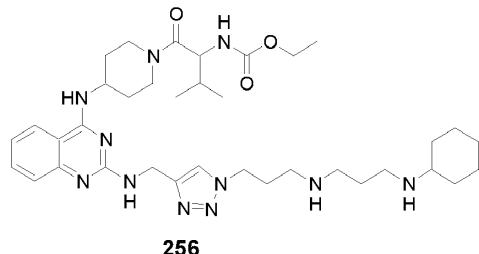
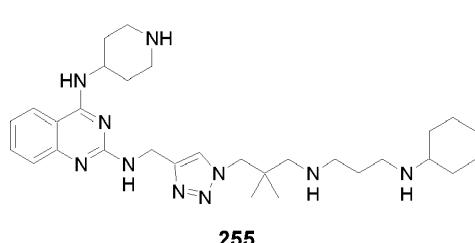
233

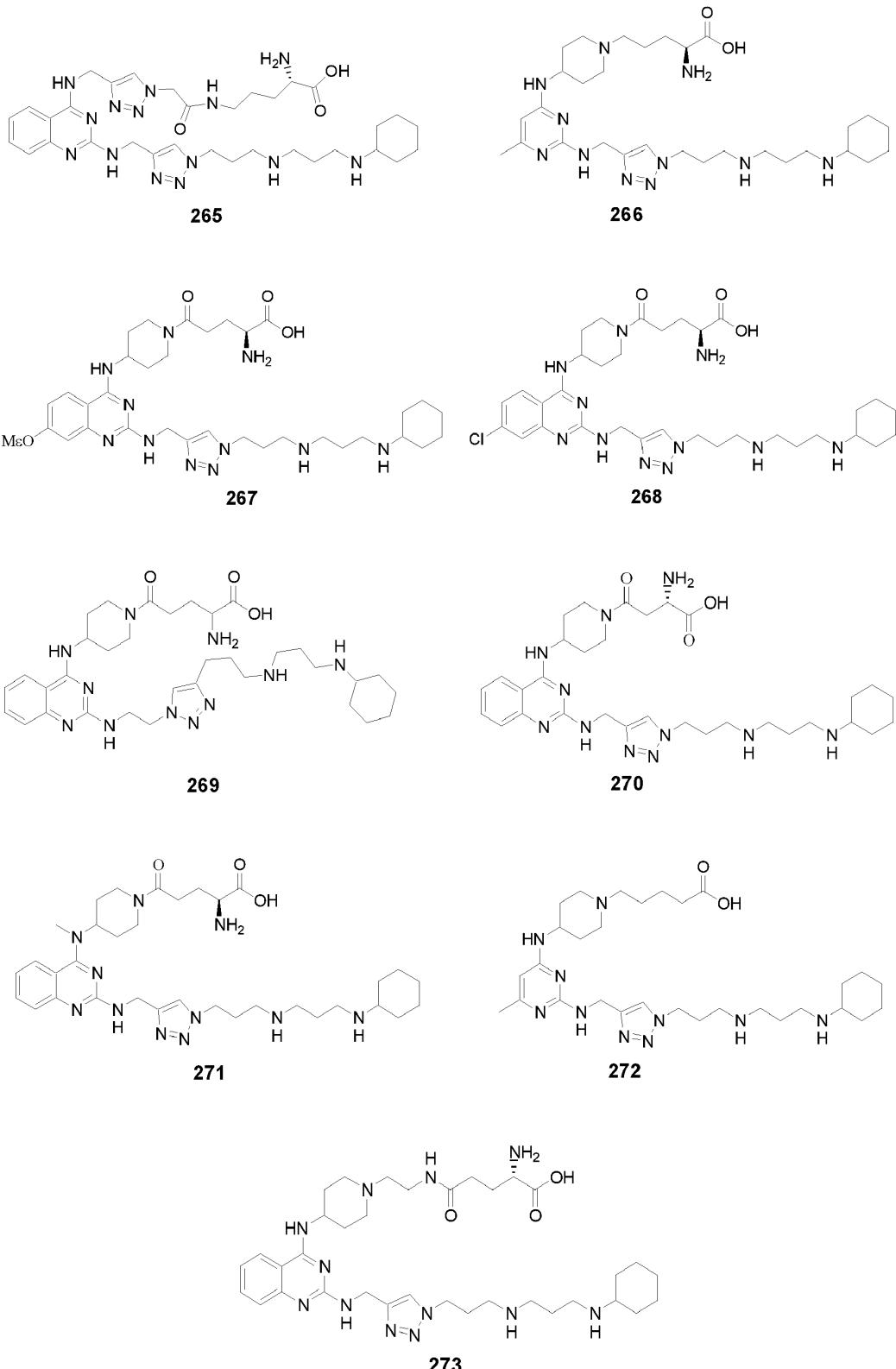


234









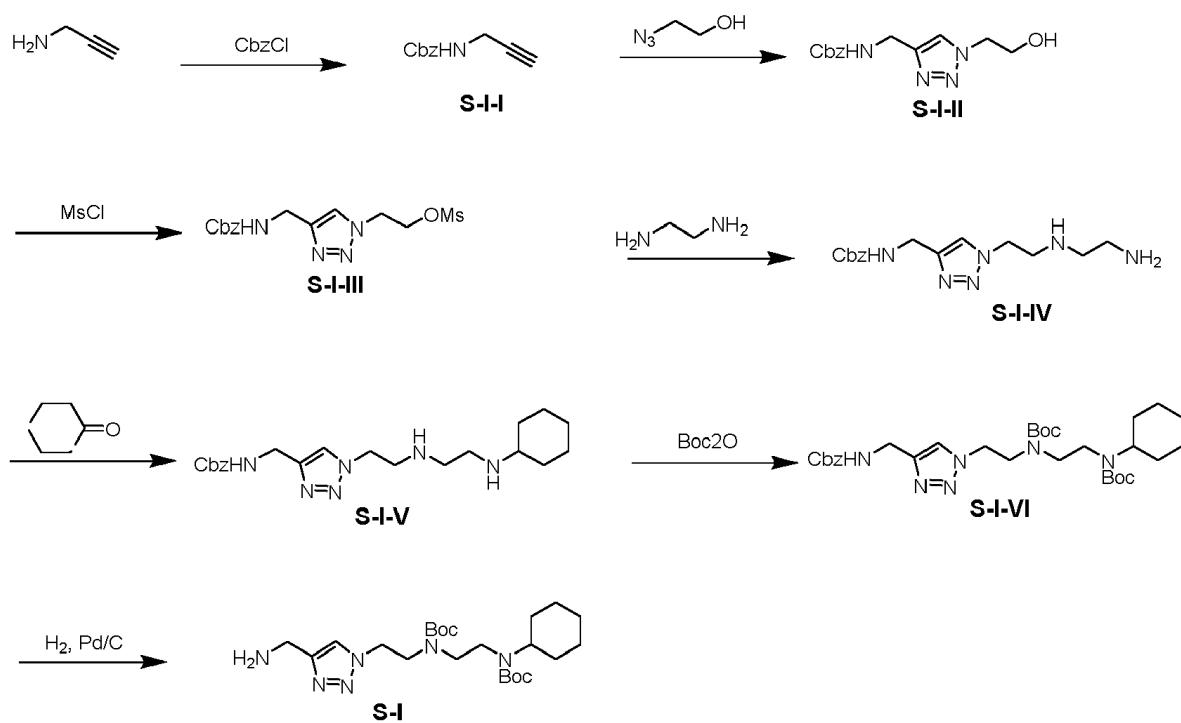
10 A continuación, se describen procedimientos para preparar cuatro cadenas laterales, concretamente, S-I, S-II, S-III y S-IV, que se usaron para sintetizar los 273 ejemplos de compuestos. Nótese que las cadenas laterales S-II, S-III y S-IV se prepararon de una manera similar a la empleada para preparar la cadena lateral S-I.

15 Todos los productos químicos y los disolventes se adquirieron de suministradores comerciales y se usaron tal como se recibieron. Todas las reacciones se llevaron a cabo bajo una atmósfera de nitrógeno seco. Las reacciones se controlaron mediante TLC usando placas revestidas de vidrio de gel de sílice Merck 60 F254 (5 x 10 cm), y las

zonas se detectaron de modo visual bajo irradiación ultravioleta (254 nm) o mediante pulverización con un reactivo de ácido fosfomolibdico (Aldrich), seguido de un calentamiento a 80 °C. Todas las cromatografías de resolución rápida se realizaron con gel de sílice Merck Kieselgel 60, nº. 9385, malla 230-400 ASTM como fase estacionaria. Los espectros de resonancia magnética nuclear de protón (¹H) se midieron en un espectrómetro Varian Mercury-300 o Varian Mercury-400. Los desplazamientos químicos se registraron en partes por millón (ppm) en la escala delta (δ) con relación a la resonancia del pico de disolvente. Se usaron las siguientes abreviaturas para describir el acoplamiento: s = singulete; d = doblete; t = triplete; q = cuartete; quin = quintete; a = ancho; y m = multiplete. Los datos de LCMS se midieron en un sistema Agilent MSD-1100 ESI-MS/MS, Agilent 1200 serie LC/MSD VL, y Waters Acquity UPLC-ESI-MS/MS.

5 10 Preparación de S-I

La cadena lateral S-I se preparó según el siguiente esquema:



15 20 25 30 Se añadió cloroformiato de bencilo (6,07 g, 35,47 mmol) a 5-10 °C a una disolución de prop-2-inilamina (1,97 g, 35,82 mmol) y carbonato de potasio (K₂CO₃; 10,11 g, 73,26 mmol) en una mezcla de tetrahidrofurano y agua (THF/H₂O; 20 mL/40 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se calentó hasta la temperatura ambiente durante 15 h y después se extinguió con cloruro de amonio NH₄Cl (ac.) (100 mL, 2 M). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 mL). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhídrico, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener el residuo bruto. La cristalización del residuo bruto usando una mezcla de disolventes de n-hexano/diclorometano a -20 °C produjo el producto S-I-I (6,42 g, rend.: 95 %). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,38-7,32 (m, 5H), 5,13 (s, 2H), 3,99 (m, 2H), 2,24 (dd, J = 2,8, 2,4 Hz, 1H); ESMS *m/z*: 190,1 (M+1).

25 30 A una disolución de S-I-I (6,42 g, 33,97 mmol) y 2-azido-etanol (3,56 g, 40,88 mmol) en etanol (EtOH; 150 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno se le añadió una disolución de sulfato de cobre (CuSO₄; 0,83 g, 5,18 mmol), (+) L-ascorbato de sodio (1,65 g, 8,34 mmol) y K₂CO₃ (3,40 g, 24,64 mmol) en H₂O (36 mL). La mezcla se agitó a 25 °C durante 15 h, y después se concentró a presión reducida retirando el EtOH para obtener el residuo. El residuo se extrajo con diclorometano (CH₂Cl₂; 3 x 100 mL) y los extractos reunidos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhídrico (Na₂SO₄) y se filtraron y concentraron a presión reducida para obtener el residuo bruto. La cristalización del residuo bruto usando un sistema disolvente con n-hexano produjo el producto S-I-II (7,79 g, rend.: 83 %). RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,63 (s, 1H), 7,38-7,31 (m, 5H), 5,09 (s, 2H), 4,46-4,42 (m, 4H), 4,03 (m, 2H); ESMS *m/z*: 277,1 (M+1).

35 Se añadió MsCl (3,40 g, 29,72 mmol) gota a gota a 5-10 °C a una disolución de S-I-II (7,79 g, 28,18 mmol) y TEA (7,92 g, 78,43 mmol) en diclorometano (180 mL). La mezcla resultante se calentó hasta la temperatura ambiente durante 15 h y después se extinguió con NH₄Cl (ac.). La fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂. Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con NaHCO₃ (ac.) y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhídrico, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener el producto bruto S-I-III (7,75 g, rend.: 78 %). RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,62 (s, 1H), 7,40-7,324 (m, 5H), 5,09 (s, 2H), 4,68-4,61 (m, 4H), 4,46 (m, 2H), 2,91 (s, 3H); ESMS *m/z*:

355,1 (M+1).

Una disolución de S-I-III (7,75 g, 21,89 mmol) y etan-1,2-diamina (9,30 g, 154,77 mmol) en THF (160 mL) se calentó a 65 °C durante 15 h. Después de que la reacción se completase, la mezcla se concentró a presión reducida retirando el THF para obtener el residuo.

5 El residuo se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 150 mL) y los extractos reunidos se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhídrico, y se filtraron y concentraron a presión reducida para obtener el producto bruto S-I-IV (5,69 g, rend.: 82 %) como un sólido de color amarillo claro. Una disolución del conector S-I-IV (5,69 g, 17,86 mmol) y ciclohexanona (1,68 g, 17,17 mmol) en MeOH (210 mL) se calentó a 60 °C durante 15 h y después se enfrió hasta 5-10 °C. A la mezcla se le añadió lentamente NaBH₄ (0,56 g, 14,85 mmol) y se agitó durante 1 h, y después se extinguío con NH₄Cl (ac.) (50 mL, 2 M). La mezcla se concentró a presión reducida retirando el MeOH para obtener el residuo. El residuo se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 150 mL) los extractos reunidos se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhídrico y se filtraron para obtener el filtrado del producto S-I-V. A un filtrado agitado magnéticamente del producto S-I-V se le añadió anhídrido de BoC₂O (7,09 g, 32,52 mmol) en una poción. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 h y después se concentró a presión reducida retirando el CH₂Cl₂ para obtener el residuo bruto, que se purificó mediante una cromatografía de resolución rápida con n-hexano/acetato de etilo (1:1) para producir el producto S-I-VI (6,49 g, rend.: 61 % en 2 etapas). RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,50 (s, 1H), 7,32-7,28 (m, 5H), 5,10 (s, 2H), 4,50 (m, 2H), 4,43 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 3,56 (m, 2H), 3,16-2,94 (m, 4H), 1,72 (m, 2H), 1,64-1,58 (m, 3H), 1,45-1,21 (m, 23H), 1,02 (m, 1H); ESMS m/z: 601,4 (M+1).

10 Una disolución de S-I-VI (6,49 g, 10,81 mmol) y Pd/C (0,65 g) en metanol (65 mL) se agitó bajo una atmósfera de H₂ (g) a 25 °C durante 6 h. Después de que se completase la reacción, la mezcla resultante se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener el producto S-I (4,5 g, rend.: 89 %) como un aceite pegajoso. RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,46 (s, 1H), 4,50 (m, 2H), 3,88-3,63 (m, 4H), 3,21-2,96 (m, 4H), 1,73 (m, 2H), 1,64-1,59 (m, 3H), 1,47-1,21 (m, 23H), 1,04 (m, 1H); ESMS m/z: 467,3 (M+1).

Preparación de S-II

15 25 Comenzando a partir de prop-2-inilamina (1,97 g, 35,82 mmol), se obtuvo S-II como un aceite pegajoso (4,22 g, 25 % en seis etapas). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,42 (s, 1H), 4,51 (m, 2H), 3,95 (s, 2H), 3,61 (m, 2H), 3,15-2,91 (m, 4H), 1,73 (m, 2H), 1,65-1,59 (m, 5H), 1,46-1,22 (m, 23H), 1,03 (m, 1H); ESMS m/z: 481,3 (M+1)

Preparación de S-III

30 30 Comenzando a partir de prop-2-inilamina (1,97 g, 35,82 mmol), se obtuvo S-III como un aceite pegajoso (4,16 g, 24 % en seis etapas). RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,61 (s, 1H), 4,33 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 3,97 (s, 2H), 3,38-3,06 (m, 6H), 2,14 (m, 2H), 1,78-1,59 (m, 5H), 1,47-1,22 (m, 23H), 1,03 (m, 1H); ESMS m/z: 481,3 (M+1).

Preparación de S-IV

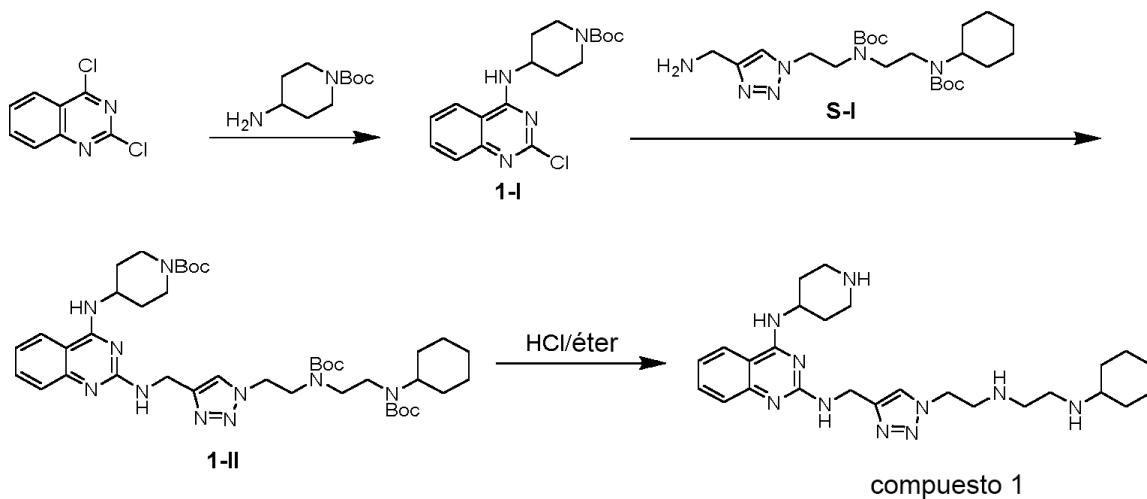
35 35 Comenzando a partir de prop-2-inilamina (1,97 g, 35,82 mmol), se obtuvo S-IV como un aceite pegajoso (3,91 g, 22 % en seis etapas). RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,63 (s, 1H), 4,35 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 4,10 (s, 2H), 3,35-3,00 (m, 6H), 2,15 (m, 2H), 1,76-1,59 (m, 7H), 1,48-1,23 (m, 23H), 1,05 (m, 1H); ESMS m/z: 495,3 (M+1).

Ejemplo 1

Los compuestos 1-273 se sintetizaron ensamblando los materiales de partida y los compuestos de cadena lateral indicados a continuación:

Preparación del compuesto 1

40 A continuación, se muestra un esquema para sintetizar el compuesto 1 a través de los intermedios 1-I y 1-II.



Se añadieron el éster terc-butílico del ácido 4-aminopiperidin-1-carboxílico (930 mg) y trietilamina (TEA; 1,01 g) a una disolución de 2,4-dicloroquinazolina (1,01 g) en tetrahidrofurano (THF; 30 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción resultante se agitó a 25 °C durante 15 h y después se extinguió con cloruro de amonio acuoso (NH₄Cl; 50 mL, 2 M). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 mL). Los extractos reunidos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. Despues el filtrado se concentró. El residuo obtenido de este modo se purificó mediante una cromatografía de resolución rápida en gel de sílice con n-hexano/acetato de etilo (1:1) para producir el compuesto 1-I (1,31 g, 71 % de rendimiento) como un sólido.

Una disolución del compuesto 1-I (800 mg) y el intermedio S-I (1,32 g) en 1-pentanol (1,4 mL) se calentó a 120 °C durante 15 min usando radiación de microondas. La mezcla resultante se concentró. El residuo obtenido de este modo se purificó mediante una cromatografía de resolución rápida en gel de sílice con MeOH/DCM (1/32) para producir el compuesto 1-II (960 mg, 55 % de rendimiento).

Se añadió una disolución de HCl 1 N/éter dietílico (8 mL) a la disolución del compuesto 1-II (400 mg) en diclorometano (16 mL). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 15 h y se concentró para producir la sal clorhidrato del compuesto 1 (280 mg, 87 % de rendimiento). RMN de ¹H (400 MHz, D₂O) δ 8,15 (s, 1H), 7,87 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,68 (dd, J = 8,0, 7,6 Hz, 1H), 7,31 (dd, J = 8,4, 7,6 Hz, 1H), 7,25 (m, 1H), 4,90 (m, 2H), 4,85 (s, 2H), 4,38 (m, 1H), 3,78 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 3,61-3,44 (m, 5H), 3,24-3,16 (m, 3H), 2,19 (m, 2H), 2,07 (m, 2H), 1,94 (m, 2H), 1,83 (m, 2H), 1,66 (m, 1H), 1,41-1,18 (m, 6H); EI-MS: 493,3 (M+1).

Preparación del compuesto 2

El compuesto 2 se preparó de una manera similar a la usada para preparar el compuesto 1. RMN de ¹H (400 MHz, D₂O) δ 8,12 (s, 1H), 7,93 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,73 (dd, J = 8,0, 7,6 Hz, 1H), 7,36 (dd, J = 8,4, 7,6 Hz, 1H), 7,32 (m, 1H), 4,86 (s, 2H), 4,84 (m, 2H), 4,42 (m, 1H), 3,70 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,57 (m, 2H), 3,26-3,12 (m, 6H), 2,22-2,04 (m, 6H), 1,92 (m, 2H), 1,83 (m, 2H), 1,66 (m, 1H), 1,41-1,17 (m, 6H); EI-MS: 507,3 (M+1).

Preparación del compuesto 3

El compuesto 3 se preparó de una manera similar a la usada para preparar el compuesto 1. RMN de ¹H (400 MHz, D₂O) δ 8,07 (s, 1H), 7,91 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,70 (dd, J = 8,0, 7,6 Hz, 1H), 7,36-7,2 (m, 2H), 4,83 (s, 2H), 4,57 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 4,36 (m, 1H), 3,57 (m, 2H), 3,44-3,41 (m, 4H), 3,22-3,16 (m, 4H), 2,38 (m, 2H), 2,04-1,98 (m, 4H), 1,92 (m, 2H), 1,82 (m, 2H), 1,66 (m, 1H), 1,41-1,18 (m, 6H); EI-MS: 507,3 (M+1).

Preparación del compuesto 4

El compuesto 4 se preparó de una manera similar a la usada para preparar el compuesto 1. RMN de ¹H (400 MHz, D₂O) δ 8,05 (s, 1H), 7,92 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,72 (dd, J = 8,0, 7,6 Hz, 1H), 7,36-7,31 (m, 2H), 4,84 (s, 2H), 4,55 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 4,40 (m, 1H), 3,56 (m, 2H), 3,20-3,14 (m, 8H), 2,34 (m, 2H), 2,20-2,02 (m, 6H), 1,92 (m, 2H), 1,82 (m, 2H), 1,66 (m, 1H), 1,41-1,18 (m, 6H); EI-MS: 521,3 (M+1).

Preparación del compuesto 5

El compuesto 5 se preparó de una manera similar a la usada para preparar el compuesto 1. RMN de ¹H (400 MHz, D₂O) δ 8,07 (s, 1H), 7,83 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,63 (dd, J = 8,0, 7,6 Hz, 1H), 7,26-7,21 (m, 2H), 4,82 (s, 2H), 4,47 (t, J =

= 6,8 Hz, 2H), 4,33 (m, 1H), 3,57 (m, 2H), 3,20-3,04 (m, 8H), 2,15-1,96 (m, 8H), 1,84 (m, 2H), 1,78 (m, 2H), 1,75-1,60 (m, 3H), 1,39-1,17 (m, 6H); EI-MS: 535,4 (M+1).

Preparación del compuesto 6

El compuesto 6 se preparó de una manera similar a la usada para preparar el compuesto 1. EI-MS: 493,3 (M+1).

5 Preparación del compuesto 7

El compuesto 7 se preparó de una manera similar a la usada para preparar el compuesto 1. EI-MS: 523,3 (M+1).

Preparación del compuesto 8

El compuesto 8 se preparó de una manera similar a la usada para preparar el compuesto 1. RMN de ^1H (400 MHz, D_2O) δ 8,15 (s, 1H), 7,75 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,74 (dd, J = 9,0, 2,1 Hz, 1H), 6,53 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 4,90 (m, 2H), 4,62 (s, 2H), 4,38 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,78 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 3,62-3,45 (m, 5H), 3,24-3,16 (m, 3H), 2,18 (m, 2H), 2,06 (m, 2H), 1,92 (m, 2H), 1,82 (m, 2H), 1,63 (m, 1H), 1,38-1,17 (m, 6H); EI-MS: 523,3 (M+1).

Preparación del compuesto 9

El compuesto 9 se preparó de una manera similar a la usada para preparar el compuesto 1. RMN de ^1H (300 MHz, D_2O) δ 8,13 (s, 1H), 7,76 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,75 (dd, J = 9,0, 2,1 Hz, 1H), 6,54 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 4,83 (s, 2H), 4,59 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 4,35 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,60 (m, 2H), 3,44-3,41 (m, 4H), 3,22-3,17 (m, 4H), 2,37 (m, 2H), 2,20-2,04 (m, 4H), 1,90 (m, 2H), 1,82 (m, 2H), 1,66 (m, 1H), 1,38-1,19 (m, 6H); EI-MS: 537,3 (M+1).

Preparación del compuesto 10

El compuesto 10 se preparó de una manera similar a la usada para preparar el compuesto 1. EI-MS: 565,4 (M+1).

Preparación del compuesto 11

20 El compuesto 11 se preparó de una manera similar a la usada para preparar el compuesto 1. RMN de ^1H (400 MHz, D_2O) δ 8,07 (s, 1H), 7,77 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,60 (s, 1H), 4,84 (s, 2H), 4,57 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 4,36 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,57 (m, 2H), 3,23-3,08 (m, 8H), 2,34 (m, 2H), 2,20-2,02 (m, 6H), 1,92 (m, 2H), 1,84 (m, 2H), 1,65 (m, 1H), 1,40-1,18 (m, 6H); EI-MS: 551,4 (M+1).

Preparación del compuesto 12

25 El compuesto 12 se preparó de una manera similar a la usada para preparar el compuesto 1. RMN de ^1H (400 MHz, D_2O) δ 8,06 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 6,61 (s, 1H), 4,83 (s, 2H), 4,56 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 4,38 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,57 (m, 2H), 3,23-3,08 (m, 8H), 2,34 (m, 2H), 2,18-2,00 (m, 6H), 1,94 (m, 2H), 1,82 (m, 2H), 1,64 (m, 1H), 1,38-1,18 (m, 6H); EI-MS: 581,4 (M+1).

Preparación del compuesto 13

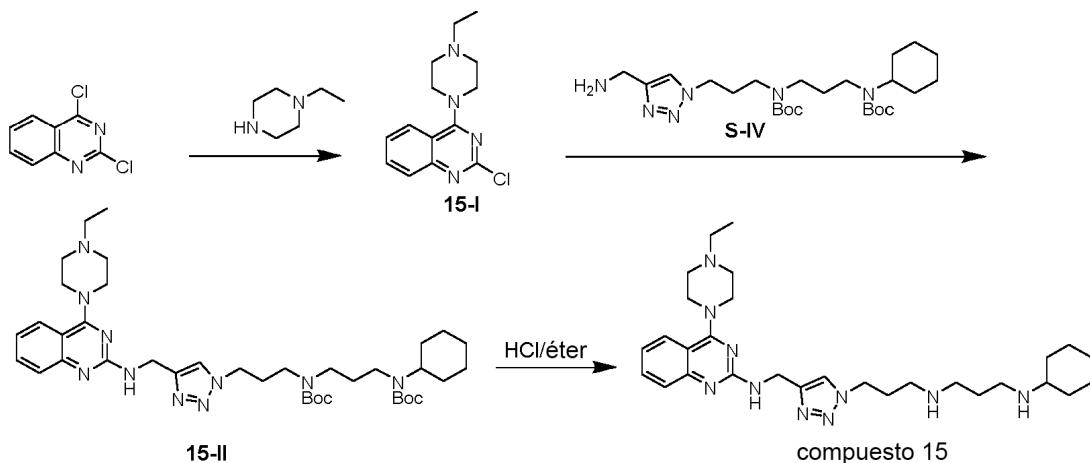
30 El compuesto 13 se preparó de una manera similar a la usada para preparar el compuesto 1. EI-MS: 535,4 (M+1).

Preparación del compuesto 14

El compuesto 14 se preparó de una manera similar a la usada para preparar el compuesto 1. RMN de ^1H (400 MHz, D_2O) δ 8,12 (s, 1H), 7,87 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,47 (dd, J = 8,4, 2,0 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,83 (s, 2H), 4,57 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 4,35 (m, 1H), 3,57 (m, 2H), 3,22-3,08 (m, 8H), 2,35 (m, 2H), 2,21-2,01 (m, 6H), 1,95 (m, 2H), 1,79 (m, 2H), 1,61 (m, 1H), 1,36-1,18 (m, 6H); EI-MS: 555,3 (M+1).

Preparación del compuesto 15

A continuación, se muestra un esquema para sintetizar el compuesto 15 a través de los intermedios 15-I y 15-II.



Se añadieron 1-etylpirperazina (750 mg) y trietilamina (TEA) (1,01 g) a una disolución de 2,4-dicloroquinazolina (1,01 g) en THF (30 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 15 h y después se extinguío con NH₄Cl acuoso (50 mL, 2 M). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 mL). Los extractos reunidos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhídrico y se filtraron. Después el filtrado se concentró. El residuo obtenido de este modo se purificó mediante una cromatografía de resolución rápida en gel de sílice con n-hexano/acetato de etilo (1:1) para producir el compuesto 15-I (1,1 g, 78 % de rendimiento) como un sólido.

5 Una disolución de los compuestos 15-I (0,5 g) y S-IV (0,8 g) en 1-pentanol (1,4 mL) se calentó a 120 °C durante 15 min usando radiación de microondas. La mezcla resultante se concentró. El residuo obtenido de este modo se purificó mediante una cromatografía de resolución rápida con MeOH/DCM (1/32) para producir el compuesto 15-II (860 mg, 65 % de rendimiento).

10 Se añadió una disolución de HCl 1 N/éter dietílico (6 mL) a la disolución del compuesto 15-II (300 mg) en diclorometano (12 mL). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 15 h y se concentró para producir la sal clorhidrato del compuesto 15 (224 mg, 81 % de rendimiento). EI-MS: 535,4 (M+1).

Preparación del compuesto 16

El compuesto 16 se preparó de una manera similar a la usada para preparar el compuesto 15. EI-MS: 595,4 (M+1).

Preparación del compuesto 17

El compuesto 17 se preparó de una manera similar a la usada para preparar el compuesto 15. EI-MS: 589,4 (M+1).

20 Preparación del compuesto 18

El compuesto 18 se preparó de una manera similar a la usada para preparar el compuesto 15. EI-MS: 584,4 (M+1).

Preparación del compuesto 19

El compuesto 19 se preparó de una manera similar a la usada para preparar el compuesto 15. EI-MS: 585,4 (M+1).

Preparación del compuesto 20

25 El compuesto 20 se preparó de una manera similar a la usada para preparar el compuesto 15. EI-MS: 651,3 (M+1).

Preparación del compuesto 21

El compuesto 21 se preparó de una manera similar a la usada para preparar el compuesto 15. EI-MS: 577,4 (M+1).

Preparación del compuesto 22

El compuesto 22 se preparó de una manera similar a la usada para preparar el compuesto 15. EI-MS: 523,4 (M+1).

30 Preparación del compuesto 23

El compuesto 23 se preparó de una manera similar a la usada para preparar el compuesto 15. EI-MS: 535,4 (M+1).

Preparación del compuesto 24

El compuesto 24 se preparó de una manera similar a la usada para preparar el compuesto 15. EI-MS: 565,4 (M+1).

Preparación del compuesto 25

El compuesto 25 se preparó de una manera similar a la usada para preparar el compuesto 15. EI-MS: 546,3 (M+1).

Preparación del compuesto 26

- 5 El compuesto 26 se preparó de una manera similar a la usada para preparar el compuesto 15. RMN de ¹H (400 MHz, D₂O) δ 8,26 (s, 1H), 8,13 (d, 1H), 7,82 (t, 1H), 7,48-7,41 (m, 2H), 4,83 (s, 2H), 4,61 (t, 2H), 3,22-3,07 (m, 8H), 2,38 (m, 2H), 2,21-2,08 (m, 4H), 1,87 (m, 2H), 1,70 (m, 1H), 1,44-1,18 (m, 6H); EI-MS: 438,3 (M+1).

Preparación del compuesto 27

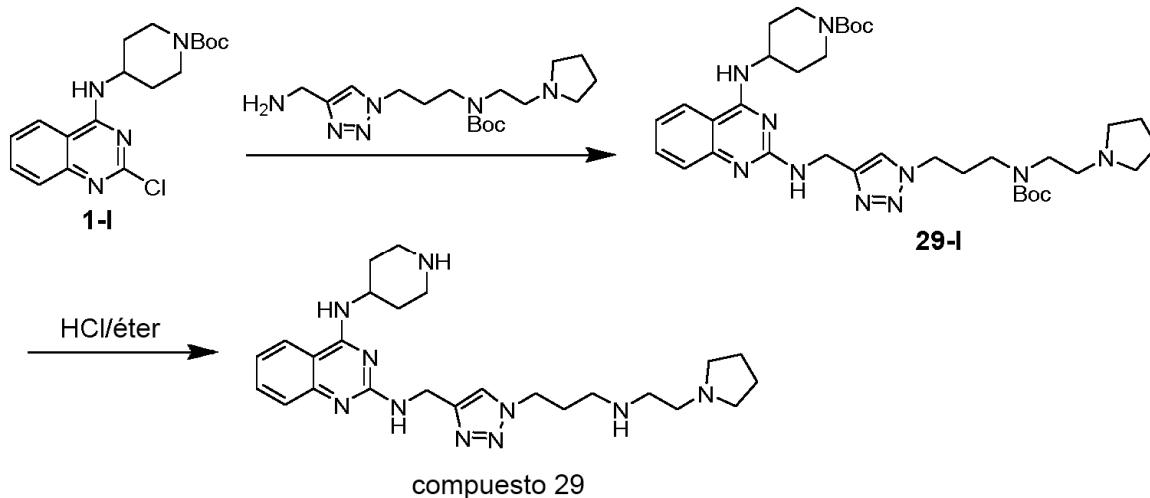
El compuesto 27 se preparó de una manera similar a la usada para preparar el compuesto 15. EI-MS: 535,4 (M+1).

- 10 Preparación del compuesto 28

El compuesto 28 se preparó de una manera similar a la usada para preparar el compuesto 15. EI-MS: 549,4 (M+1).

Preparación del compuesto 29

A continuación, se muestra un esquema para sintetizar el compuesto 29 a partir del compuesto 1-I a través del intermedio 29-I.



15

Se calentó una disolución de 1-I (800 mg) y éster terc-butílico del ácido [3-(4-aminometil-1,2,3-triazol-1-yl)-propil]-(2-pirrolidin-1-iletil)carbámico (1,0 g) en 1-pentanol (3 mL) a 120 °C durante 15 minutos usando radiación de microondas. La mezcla resultante se concentró. El residuo obtenido de este modo se purificó mediante una cromatografía de resolución rápida en gel de sílice con MeOH/DCM (1/32) para producir el compuesto 29-I (1,0 g, 67 % de rendimiento).

20

Se añadió una disolución de HCl 1 N/éter dietílico (4 mL) a la disolución del compuesto 29-I (200 mg) en diclorometano (8 mL). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 15 h y después se concentró para producir la sal clorhidrato del compuesto 29 (160 mg, 87 % de rendimiento). EI-MS: 479,3 (M+1).

Preparación del compuesto 30

25

El compuesto 30 se preparó de una manera similar a la usada para preparar el compuesto 29. EI-MS: 509,3 (M+1).

Preparación del compuesto 31

El compuesto 31 se preparó de una manera similar a la usada para preparar el compuesto 29. EI-MS: 507,3 (M+1).

Preparación del compuesto 32

El compuesto 32 se preparó de una manera similar a la usada para preparar el compuesto 29. EI-MS: 490,3 (M+1).

30

Preparación del compuesto 33

El compuesto 33 se preparó de una manera similar a la usada para preparar el compuesto 29. EI-MS: 450,3 (M+1).

Preparación del compuesto 34

El compuesto 34 se preparó de una manera similar a la usada para preparar el compuesto 29. EI-MS: 464,2 (M+1).

Preparación del compuesto 35

5 El compuesto 35 se preparó de una manera similar a la usada para preparar el compuesto 29. EI-MS: 533,4 (M+1).

Preparación del compuesto 36

El compuesto 36 se preparó de una manera similar a la usada para preparar el compuesto 29. EI-MS: 595,2 (M+1).

Preparación del compuesto 37

El compuesto 37 se preparó de una manera similar a la usada para preparar el compuesto 29. EI-MS: 528,3 (M+1).

10 Preparación del compuesto 38

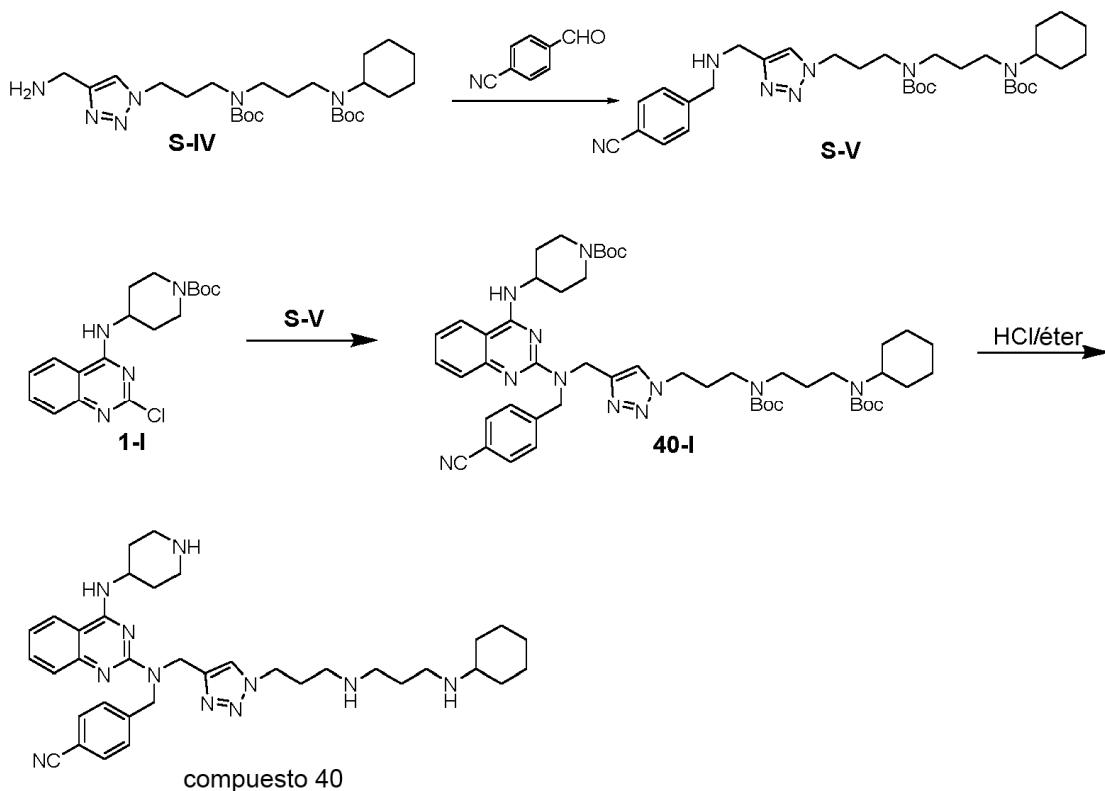
El compuesto 38 se preparó de una manera similar a la usada para preparar el compuesto 29. EI-MS: 539,3 (M+1).

Preparación del compuesto 39

15 El compuesto 39 se preparó de una manera similar a la usada para preparar el compuesto 29. RMN de ^1H (400 MHz, D_2O) δ 8,06 (s, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,81 (t, 1H), 7,48-7,40 (m, 2H), 4,86 (s, 2H), 4,52 (t, 2H), 4,45 (m, 1H), 3,98 (m, 1H), 3,57 (m, 2H), 3,45-2,96 (m, 8H), 2,59 (m, 2H), 2,31-1,80 (m, 14H), 1,68 (m, 1H), 1,41-1,16 (m, 6H); EI-MS: 650,4 (M+1).

Preparación del compuesto 40

A continuación, se muestra un esquema para sintetizar el compuesto 40 a partir del compuesto 1-I a través del intermedio 40-I.



20

Una disolución del compuesto S-IV (494 mg) y 4-formilbenzonitrilo (157 mg) en metanol (8 mL) se calentó a 60 °C durante 6 h y después se enfrió hasta la temperatura ambiente. A la mezcla se le añadió lentamente NaBH4 (60 mg). La mezcla de reacción resultante se agitó durante 1 h, se extinguío con NH4Cl acuoso (5 mL, 2 M), y se concentró.

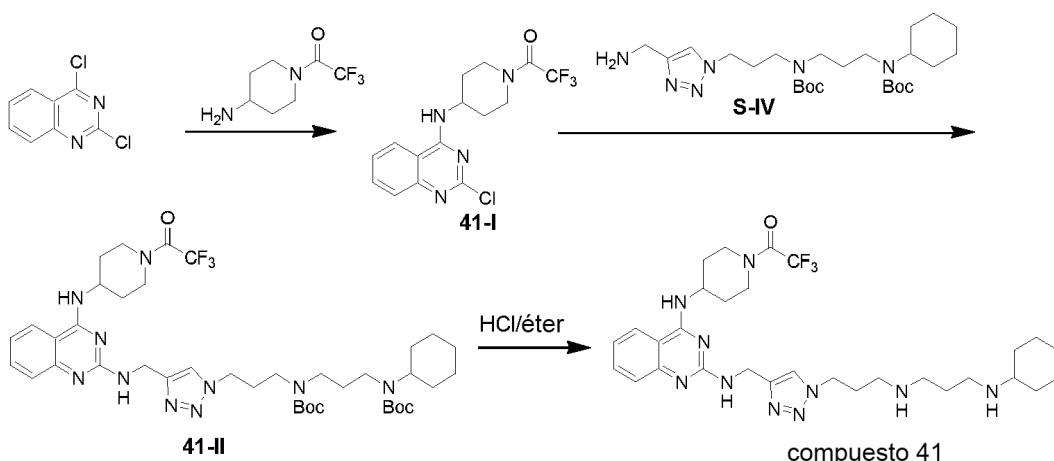
El residuo obtenido de este modo se extrajo con diclorometano (3 x 100 mL). Los extractos reunidos se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhídrico y se filtraron. Despues el filtrado se concentró. El residuo obtenido de este modo se purificó mediante una cromatografía de resolución rápida en gel de sílice con MeOH/DCM (1:1) para producir el compuesto S-V (487 mg, 80 % de rendimiento) como un sólido de color amarillo claro.

- 5 Una disolución de los compuestos 1-I (625 mg) y S-V (1,3 g) en 1-pentanol (2 mL) se calentó a 130 °C durante 10 minutos usando radiación de microondas. La mezcla resultante se concentró. El residuo obtenido de este modo se purificó mediante una cromatografía de resolución rápida en gel de sílice con MeOH/DCM (1:32) para producir el compuesto 40-I (806 mg, 50 % de rendimiento).

10 Se añadió una disolución de HCl 1 N/éter dietílico (16 mL) a la disolución del compuesto 40-I (806 mg) en diclorometano (32 mL). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 15 h y se concentró para producir la sal clorhidrato del compuesto 40 (589 mg, 88 % de rendimiento). EI-MS: 636,4 (M+1).

Preparación del compuesto 41

A continuación, se muestra un esquema para sintetizar el compuesto 41 a través de los intermedios 41-I y 41-II.



- 15 Se añadieron una sal clorhidrato de 1-(4-aminopiperidin-1-yl)-2,2,2-trifluoroetanona (1,01 g) y TEA (1,02 g) a una disolución de 2,4-dicloroquinazolina (1,02 g) en THF (30 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción resultante se agitó a 25 °C durante 15 h y después se extinguíó con NH_4Cl acuoso (50 mL, 2 M). La disolución resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 mL). Los extractos reunidos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhídrico y se filtraron. Despues el filtrado se concentró. El residuo obtenido de este modo se purificó mediante una cromatografía de resolución rápida en gel de sílice con n-hexano/acetato de etilo (1:1) para producir el compuesto 41-I (1,37 g, 75 % de rendimiento) como un sólido.
- 20 Una disolución del compuesto 41-I (1,17 g) y S-IV (1,32 g) en 1-pentanol (3 mL) se calentó a 120 °C durante 15 min usando radiación de microondas. La mezcla resultante se concentró. El residuo obtenido de este modo se purificó mediante una cromatografía de resolución rápida en gel de sílice con MeOH/DCM (1:32) para producir el compuesto 41-II (1,43 g, 54 % de rendimiento).

25 Una disolución del compuesto 41-I (1,17 g) y S-IV (1,32 g) en 1-pentanol (3 mL) se calentó a 120 °C durante 15 min usando radiación de microondas. La mezcla resultante se concentró. El residuo obtenido de este modo se purificó mediante una cromatografía de resolución rápida en gel de sílice con MeOH/DCM (1:32) para producir el compuesto 41-II (1,43 g, 54 % de rendimiento).

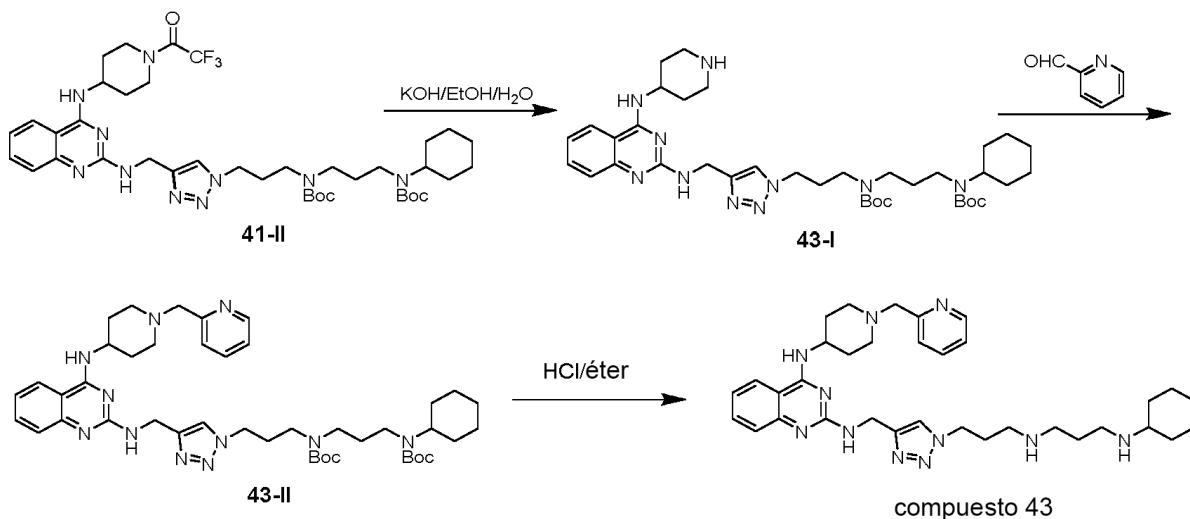
Se añadió una disolución de HCl 1 N/éter dietílico (10 mL) a la disolución del compuesto 41-II (500 mg) en diclorometano (20 mL). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 15 h y se concentró para producir la sal clorhidrato del compuesto 41 (402 mg, 86 % de rendimiento). EI-MS: 617,3 (M+1).

Preparación del compuesto 42

- 30 El compuesto 42 se preparó de una manera similar a la usada para preparar el compuesto 41. EI-MS: 603,3 (M+1).

Preparación del compuesto 43

A continuación, se muestra un esquema para sintetizar el compuesto 43 a partir del compuesto 41-II a través de los intermedios 43-I y 43-II.



A una disolución agitada magnéticamente del compuesto 41-II (6,5 g) en MeOH/THF (58 mL/58 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno se le añadió una disolución de KOH (1,3 g) en H₂O (13 mL). La mezcla se agitó a 25 °C durante 15 horas y después se concentró. El residuo obtenido de este modo se extrajo con diclorometano (3 x 650 mL). Los extractos reunidos se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío para producir el compuesto bruto 43-I (5,5 g, 96 % de rendimiento) como un sólido de color amarillo claro.

Una disolución del compuesto 43-I (300 mg), piridin-2-carbaldehído (67 mg), triacetoxiborohidruro de sodio (390 mg) y HOAc (10 mg) en diclorometano (30 mL) se agitó a 25 °C durante 15 horas. La mezcla de reacción se extinguío con NH₄Cl acuoso (50 mL, 2 M) y se extrajo con diclorometano (3 x 50 mL). Los extractos reunidos se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se filtraron. Despues el filtrado se concentró. El residuo obtenido de este modo se purificó mediante una cromatografía de resolución rápida en gel de sílice con MeOH/DCM (1:4) para producir el compuesto 43-II (281 mg, 83 % de rendimiento).

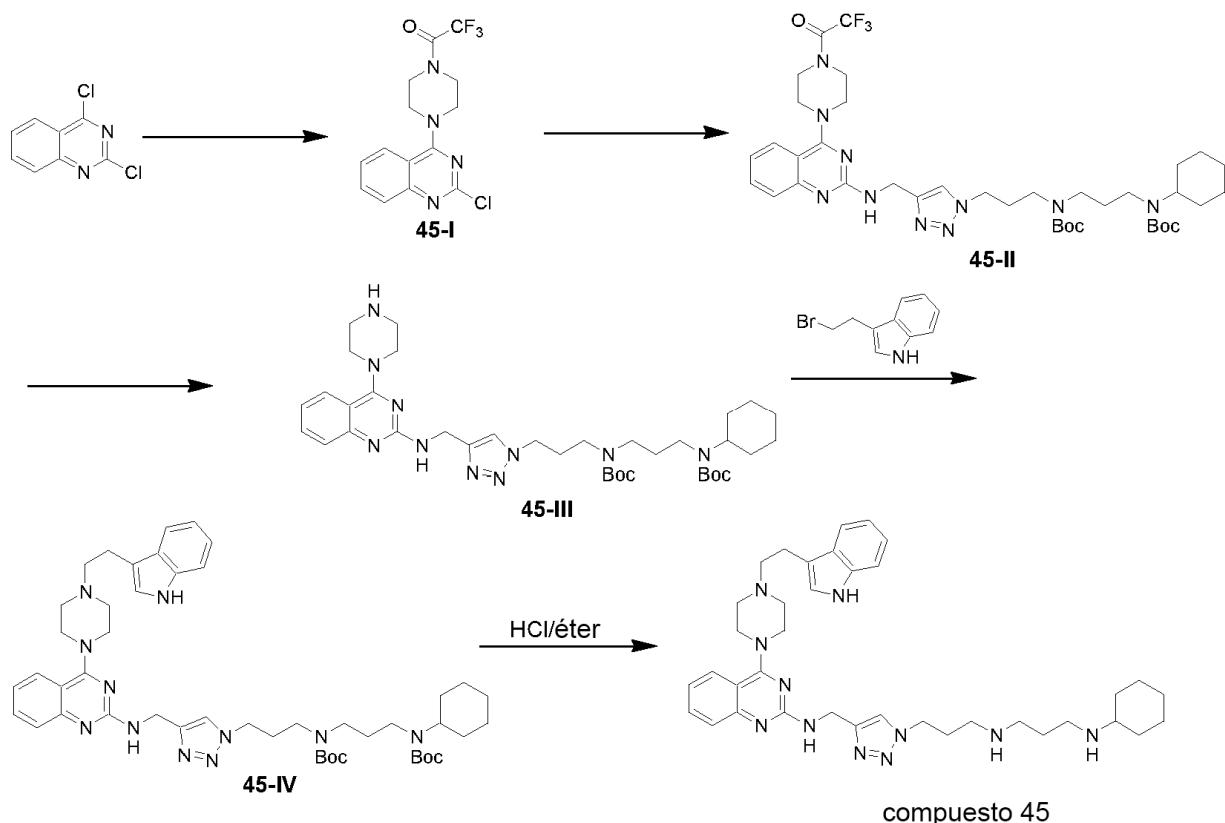
Se añadió una disolución de HCl 1 N/éter dietílico (5,6 mL) a una disolución del compuesto 43-II (281 mg) en diclorometano (11,2 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 15 h y se concentró para producir la sal clorhidrato del compuesto 43 (225 mg, 86 % de rendimiento). EI-MS: 612,4 (M+1).

Preparación del compuesto 44

El compuesto 44 se preparó de una manera similar a la usada para preparar el compuesto 43. EI-MS: 591,4 (M+1).

Preparación del compuesto 45

A continuación, se muestra un esquema para sintetizar el compuesto 45 a través de los intermedios 45-I a 45-IV.



A una disolución agitada magnéticamente de 2,4-dicloroquinazolina (1,4 g) en THF (42 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno se le añadió la sal clorhidrato de 2,2,2-trifluoro-1-piperazin-1-iletanona (2,8 g). La mezcla se agitó a 25 °C durante 15 h y después se extinguió con NH₄Cl (ac.) (75 mL, 2 M). La disolución resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 150 mL). Los extractos reunidos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhídrico y se filtraron. Despues el filtrado se concentró. El residuo obtenido de este modo se purificó mediante una cromatografía de resolución rápida en gel de sílice con acetato de etilo/n-hexano (1:1) para producir el compuesto 45-I (1,8 g, 74 % de rendimiento).

5 Una disolución de los compuestos 45-I (1,8 g) y S-IV (2,0 g) en 1-pentanol (3 mL) se calentó a 120 °C durante 10 minutos usando radiación de microondas. La mezcla resultante se concentró. El residuo obtenido de este modo se purificó mediante una cromatografía de resolución rápida con MeOH/DCM (1/32) para producir el compuesto 45-II (2,0 g, 48 % de rendimiento).

10 A una disolución agitada magnéticamente del compuesto 45-II (1,4 g) en EtOH (50 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno se le añadió una disolución de KOH (0,28 g) en H₂O (2,8 mL). La mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 15 horas y después se concentró. El residuo obtenido de este modo se extrajo con acetato de etilo (3 x 150 mL). Los extractos reunidos se concentraron para producir el compuesto 45-III (901 mg, 73 % de rendimiento) como un sólido.

15

15 A una disolución agitada magnéticamente del compuesto 45-III (195 mg) en diclorometano (10 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno se le añadió la cadena lateral 3-(2-bromoethyl)-1H-indol (80 mg) y TEA (100 mg). La mezcla se agitó a 25 °C durante 15 h y después se extinguió con NH₄Cl acuoso (50 mL, 2 M). La disolución resultante se extrajo con diclorometano (3 x 50 mL). El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhídrico y se filtró. Despues el filtrado se concentró. El residuo obtenido de este modo se purificó mediante una cromatografía de resolución rápida en gel de sílice con MeOH/DCM (1:4) para producir el compuesto 45-IV (183 mg, 78 % de rendimiento) como un sólido.

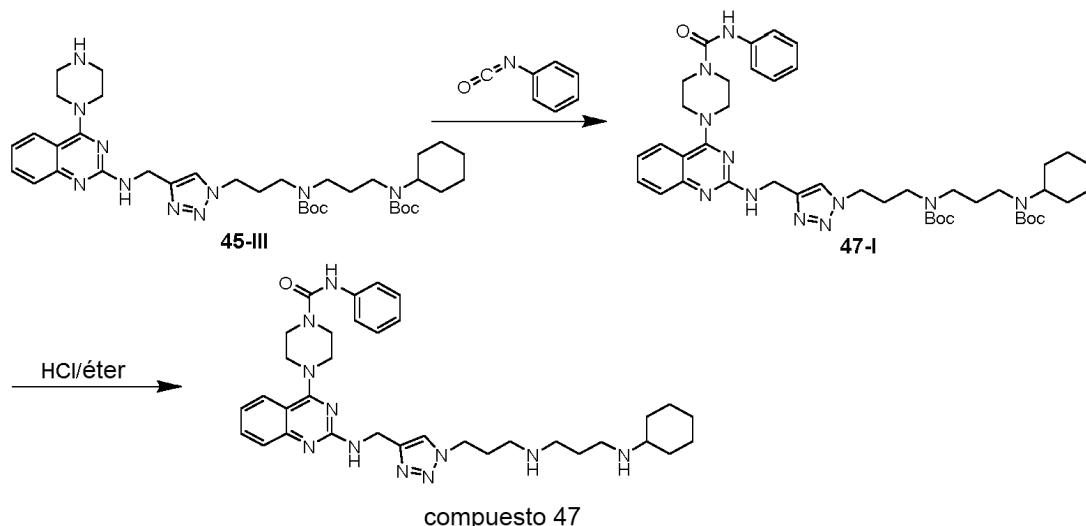
20 25 Se añadió una disolución de HCl 1 N/éter dietílico (2 mL) a la disolución del compuesto 45-IV (183 mg) en diclorometano (4 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 15 horas y se concentró para producir la sal clorhidrato del compuesto 45 (135 mg, 81 % de rendimiento). EI-MS: 650,4 (M+1).

Preparación del compuesto 46

El compuesto 46 se preparó de una manera similar a la usada para preparar el compuesto 45. EI-MS: 621,4 (M+1).

Preparación del compuesto 47

A continuación, se muestra un esquema para sintetizar el compuesto 47 a partir del compuesto 45-III a través del intermedio 47-I.



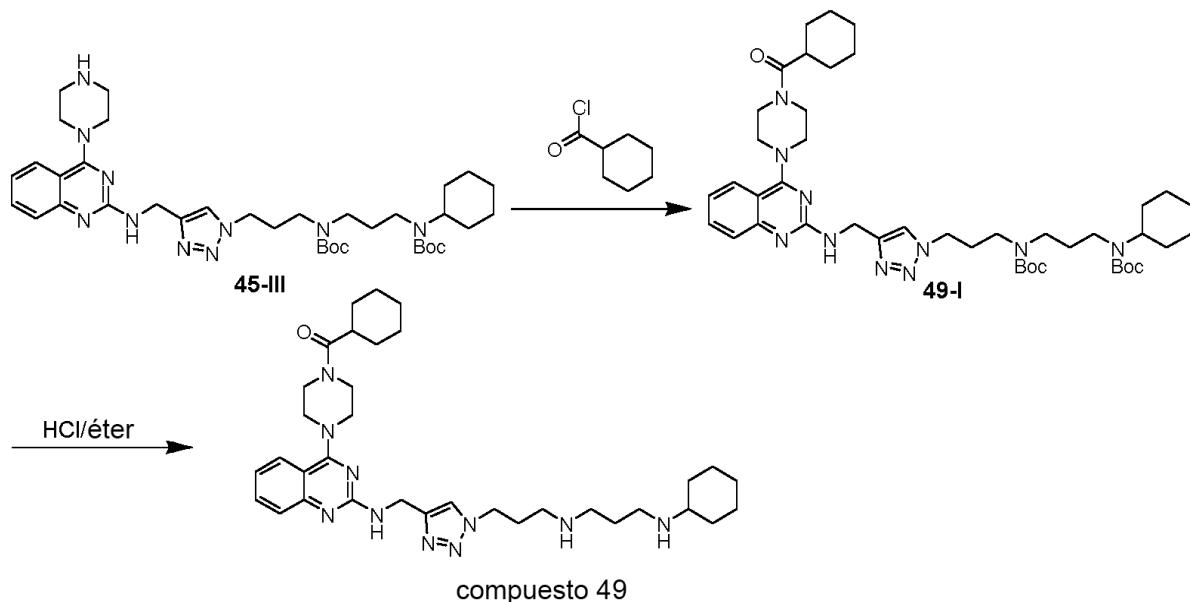
- 5 A una disolución agitada magnéticamente del compuesto 45-III (200 mg) en diclorometano (10 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno se le añadió isocianato de benceno (47 mg) y TEA (100 mg). La mezcla se agitó a 25 °C durante 3 horas y después se extinguió con NH₄Cl acuoso (50 mL, 2 M). La disolución resultante se extrajo con diclorometano (3 x 50 mL). El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhídrido y se filtró. Despues el filtrado se concentró. El residuo obtenido de este modo se purificó mediante una cromatografía de resolución rápida en gel de sílice con MeOH/DCM (1:32) para producir el producto 47-I (185 mg, 80 % de rendimiento) como un sólido.
- 10 Se añadió una disolución de HCl 1 N/éter dietílico (4 mL) a la disolución del compuesto 47-I (185 mg) en diclorometano (8 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 15 horas y se concentró para producir la sal clorhidrato del compuesto 47 (134 mg, 81 % de rendimiento). EI-MS: 626,4 (M+1).

15 Preparación del compuesto 48

El compuesto 48 se preparó de una manera similar a la usada para preparar el compuesto 47. EI-MS: 594,3 (M+1).

Preparación del compuesto 49

A continuación, se muestra un esquema para sintetizar el compuesto 49 a partir del compuesto 45-III a través del intermedio 49-I.



A una disolución agitada magnéticamente del compuesto 45-III (150 mg) en diclorometano (5 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno se le añadió cloruro de ciclohexancarbonilo (35 mg) y TEA (70 mg). La mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 3 horas y después se extinguió con NH₄Cl acuoso (50 mL, 2 M). La disolución resultante se

5 extrajo con diclorometano (3 x 50 mL). El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhídrico y se filtró. Despues el filtrado se concentró. El residuo obtenido de este modo se purificó mediante una cromatografía de resolución rápida en gel de sílice con MeOH/DCM (1:32) para producir el compuesto 49-I (120 mg, 70 % de rendimiento) como un sólido.

10 Se añadió una disolución de HCl 1 N/éter dietílico (2 mL) a la disolución del compuesto 49-1 (120 mg) en diclorometano (4 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 15 horas y se concentró para producir la sal clorhidrato del compuesto 49 (91 mg, 85 % de rendimiento). EI-MS: 617,4 (M+1).

Preparación del compuesto 50

El compuesto 50 se preparó de una manera similar a la usada para preparar el compuesto 49. EI-MS: 577,4 (M+1).

Preparación del compuesto 51

15 El compuesto 51 se preparó de una manera similar a la usada para preparar el compuesto 49. EI-MS: 611,4 (M+1).

Preparación del compuesto 52

El compuesto 52 se preparó de una manera similar a la usada para preparar el compuesto 49. EI-MS: 612,4 (M+1).

Preparación del compuesto 53

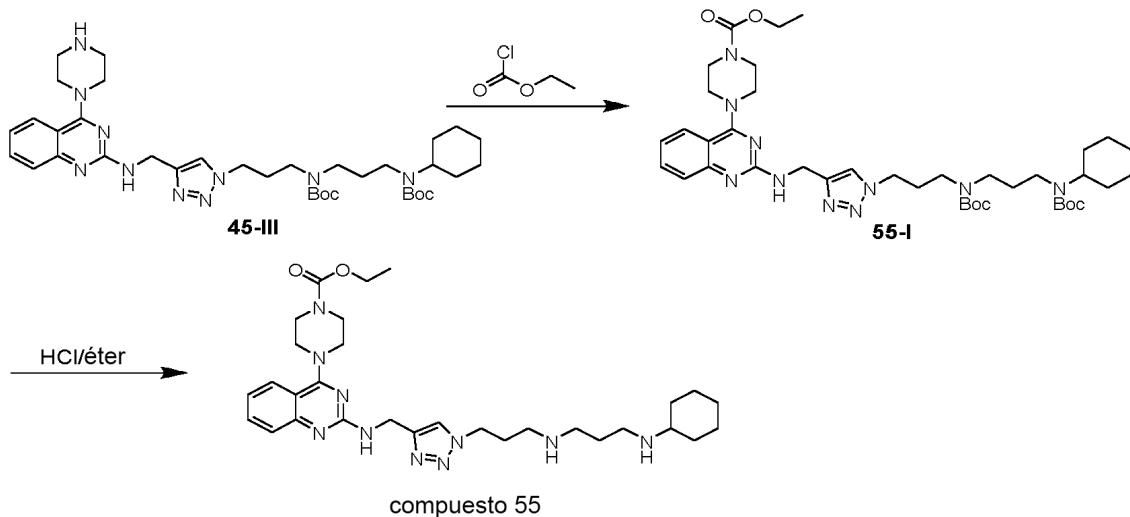
El compuesto 53 se preparó de una manera similar a la usada para preparar el compuesto 49. EI-MS: 617,3 (M+1).

20 Preparación del compuesto 54

El compuesto 54 se preparó de una manera similar a la usada para preparar el compuesto 49. EI-MS: 621,4 (M+1).

Preparación del compuesto 55

A continuación, se muestra un esquema para sintetizar el compuesto 55 a partir del compuesto 45-III a través del intermedio 55-I.

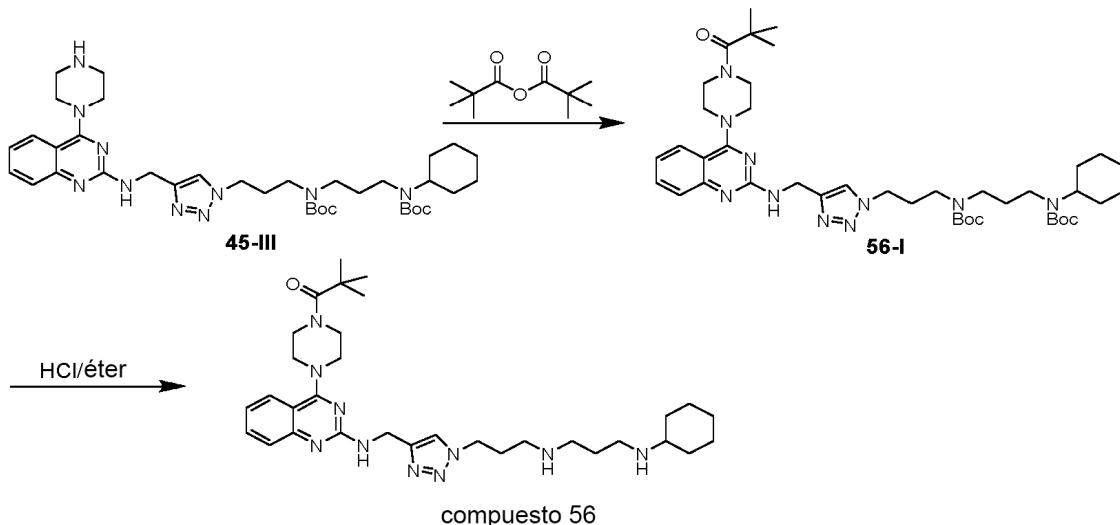


A una disolución agitada magnéticamente del compuesto 45-III (268 mg) en THF (8 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno se le añadió cloroformiato de etilo (65 mg). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 8 h y después se concentró. El residuo obtenido de este modo se purificó mediante una cromatografía de resolución rápida en gel de sílice con MeOH/DCM (1:32) para producir el compuesto 55-I (237 mg, 80 % de rendimiento) como un sólido.

Se añadió una disolución de HCl 1 N/éter dietílico (5 mL) a la disolución del compuesto 55-I (237 mg) en diclorometano (10 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 15 horas y se concentró para producir la sal clorhidrato del compuesto 55 (175 mg, 84 % de rendimiento). EI-MS: 579,4 (M+1).

Preparación del compuesto 56

10 A continuación, se muestra un esquema para sintetizar el compuesto 56 a partir del compuesto 45-III a través del intermedio 56-I.

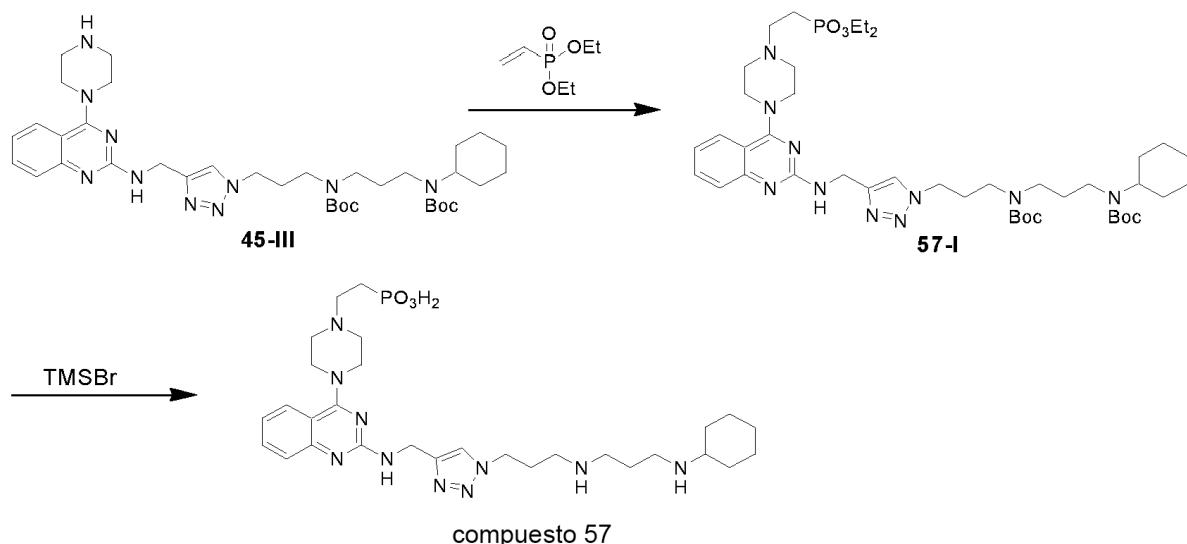


15 A una disolución agitada magnéticamente del compuesto 45-III (203 mg) en diclorometano (8 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno se le añadió anhídrido trimetilacético (83 mg). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 2 horas y después se concentró. El residuo obtenido de este modo se purificó mediante una cromatografía de resolución rápida en gel de sílice con MeOH/DCM (1:32) para producir el compuesto 56-I (170 mg, 75 % de rendimiento) como un sólido.

20 Se añadió una disolución de HCl 1 N/éter dietílico (3 mL) a la disolución del compuesto 56-I (170 mg) en diclorometano (6 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 15 horas y se concentró para producir la sal clorhidrato del compuesto 56 (126 mg, 84 % de rendimiento). EI-MS: 591,4 (M+1).

Preparación del compuesto 57

A continuación, se muestra un esquema para sintetizar el compuesto 57 a partir del compuesto 45-III a través del intermedio 57-I.



- 5 A una disolución agitada magnéticamente del compuesto 45-III (350 mg) en MeOH (10 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno se le añadió vinilfosfonato de dietilo (224 mg). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 15 horas y después se concentró. El residuo obtenido de este modo se purificó mediante una cromatografía de resolución rápida en gel de sílice con MeOH/DCM (1:32) para producir el compuesto 57-I (320 mg, 74 % de rendimiento) como un sólido.

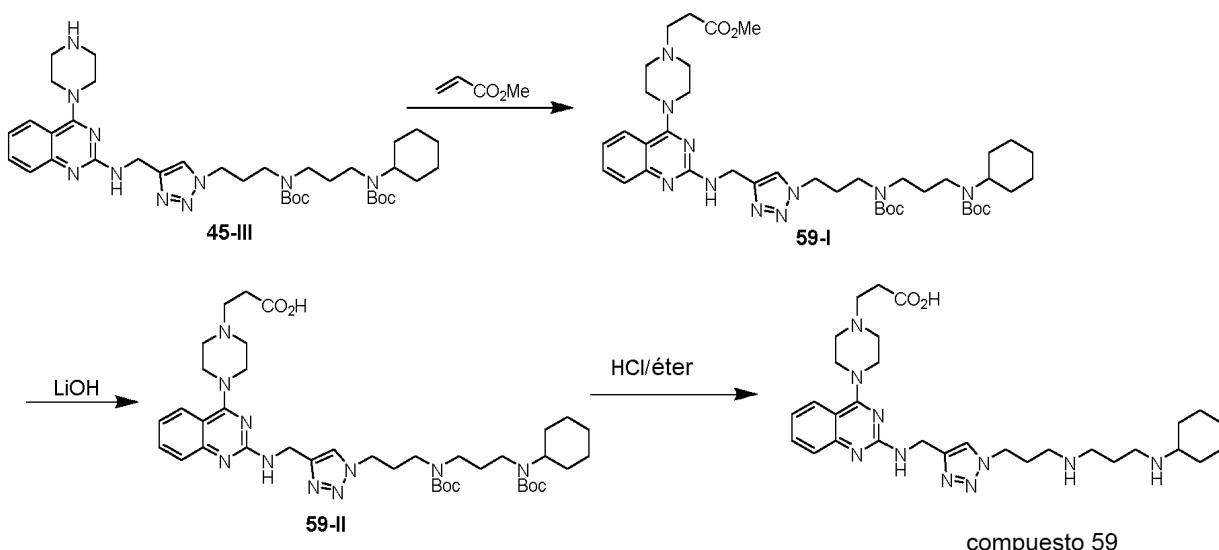
10 Se añadió TMSBr (1 mL) a la disolución del compuesto 57-I (320 mg) en diclorometano (10 mL). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 15 horas y después se concentró para producir la sal bromhidrato del compuesto 57 (240 mg, 76 % de rendimiento). EI-MS: 615,3 (M+1).

Preparación del compuesto 58

El compuesto 58 se preparó de una manera similar a la usada para preparar el compuesto 57. EI-MS: 628,3 (M+1).

Preparación del compuesto 59

15 A continuación, se muestra un esquema para sintetizar el compuesto 59 a partir del compuesto 45-III a través de los intermedios 59-I y 59-II.



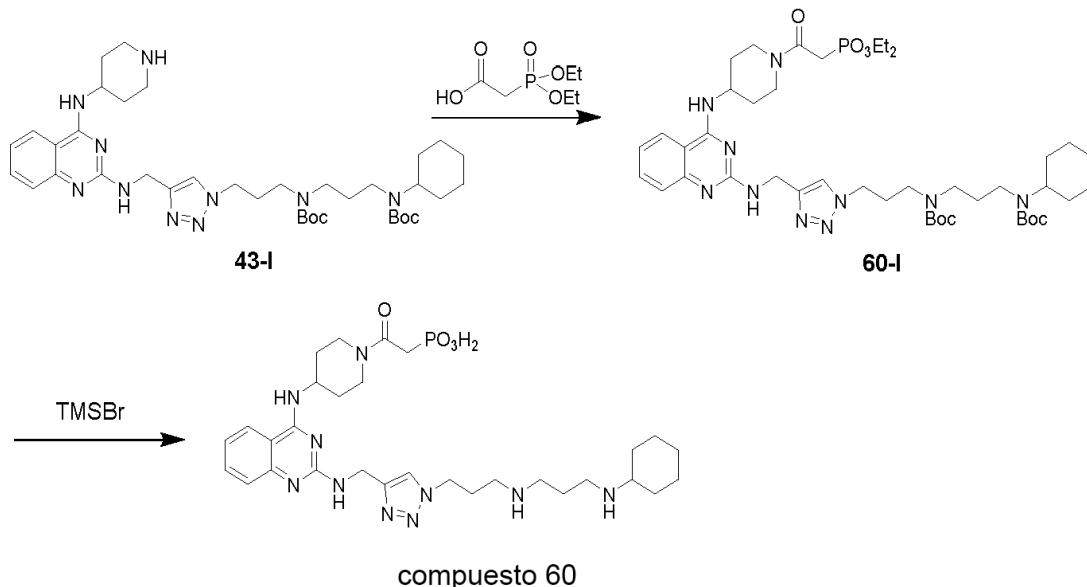
A una disolución agitada magnéticamente del compuesto 45-III (200 mg) en MeOH (10 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno se le añadió acrilato de metilo (37 mg) y TEA (100 mg). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 15 horas y después se concentró. El residuo obtenido de este modo se purificó mediante una cromatografía de resolución rápida en gel de sílice con MeOH/DCM (1:9) para producir el compuesto 59-I (147 mg, 66 % de rendimiento) como un sólido.

A una disolución agitada magnéticamente del compuesto 59-I (147 mg) en THF (5 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno se le añadió LiOH acuoso (0,5 M, 5 mL). La mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 15 horas y después se acidificó con HCl 1 N acuoso (12 mL). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). Los extractos reunidos se concentraron. El residuo obtenido de este modo se purificó mediante una cromatografía de resolución rápida en gel de sílice con MeOH/DCM (1:3) para producir el compuesto 59-II (109 mg, 72 % de rendimiento) como un sólido.

Se añadió una disolución de HCl 1 N/éter dietílico (2 mL) a la disolución del compuesto 59-II (109 mg) en diclorometano (4 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 15 horas y se concentró para producir la sal clorhidrato del compuesto 59 (74 mg, 77 % de rendimiento). EI-MS: 579,4 (M+1).

15 Preparación del compuesto 60

A continuación, se muestra un esquema para sintetizar el compuesto 60 a partir del compuesto 43-I a través del intermedio 60-I.

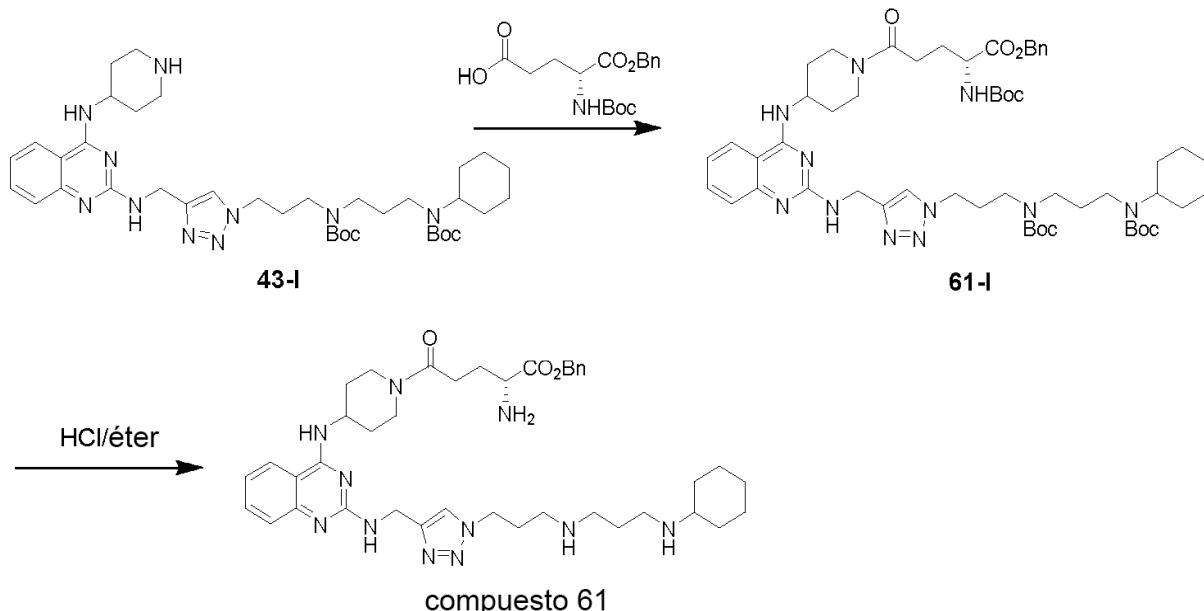


20 A una disolución agitada magnéticamente del ácido (dietoxifosforil)acético (410 mg) en diclorometano (20 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno se le añadió EDCI (680 mg) y HOBr (589 mg) a 25 °C. Despues de agitar la mezcla a 25 °C durante 1 hora, se añadió a la mezcla una disolución del compuesto 43-I (985 mg) en diclorometano (10 mL) en una poción. La mezcla de reacción se agitó durante 6 horas más y despues se vertió en agua. La mezcla resultante se extrajo con diclorometano (3 x 50 mL). Los extractos reunidos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhídrico, se filtraron y se concentraron. El residuo obtenido de este modo se purificó mediante una 25 cromatografía de resolución rápida en gel de sílice con MeOH/DCM (1/32) para producir el compuesto 60-I (740 mg, 60 % de rendimiento) como un sólido.

Se añadió TMSBr (1,5 mL) a la disolución del compuesto 60-I (740 mg) en diclorometano (15 mL). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 15 horas y se concentró para producir la sal bromhidrato del compuesto 60 (580 mg, 80 % de rendimiento). EI-MS: 643,3 (M+1).

30 Preparación del compuesto 61

A continuación, se muestra un esquema para sintetizar el compuesto 61 a partir del compuesto 43-I a través del intermedio 61-I.



A una disolución agitada magnéticamente del éster monobencílico del ácido 2-terc-butoxicarbonilaminopentanodiico (0,8 g) en diclorometano (40 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno se le añadió EDCI (450 mg) y HOBt (400 mg) a 25 °C. Después de agitar la mezcla a 25 °C durante 1 hora, se añadió una disolución del compuesto 43-I (1,0 g) en DCM (10 mL) en una poción. La mezcla se agitó durante 6 horas más y después se vertió en agua. La disolución resultante se extrajo con diclorometano (3 x 50 mL). Los extractos reunidos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhídrico, se filtraron y se concentraron. El residuo obtenido de este modo se purificó mediante una cromatografía de resolución rápida en gel de sílice con MeOH/DCM = 1/19 para producir el compuesto 61-I (1,12 g, 78 % de rendimiento) como un sólido.

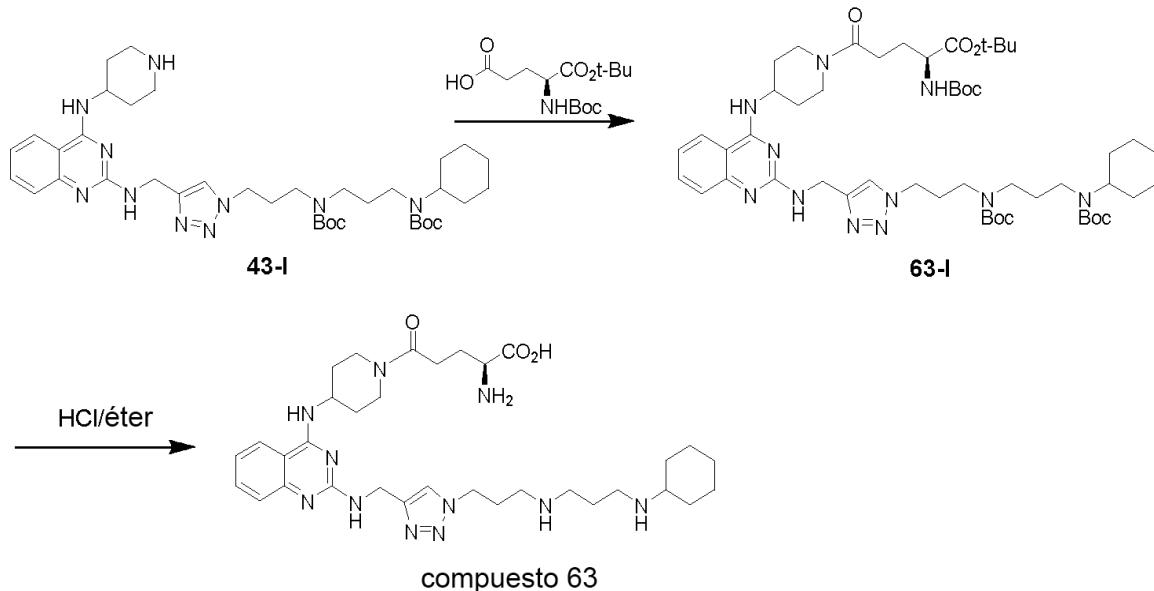
10 Se añadió una disolución de HCl 1 N/éter dietílico (10 mL) a la disolución del compuesto 61-I (500 mg) en diclorometano (20 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 15 horas y se concentró para producir la sal clorhidrato del compuesto 61 (365 mg, 86 % de rendimiento). EI-MS: 740,4 (M+1).

Preparación del compuesto 62

15 El compuesto 62 se preparó de una manera similar a la usada para preparar el compuesto 61. RMN de ^1H (400 MHz, D_2O) δ 8,07 (s, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,78 (t, 1H), 7,50-7,22 (m, 7H), 5,29 (m, 2H), 4,88 (s, 2H), 4,58 (t, 2H), 4,40-4,28 (m, 3H), 3,70 (m, 1H), 3,22-3,12 (m, 8H), 3,00 (m, 1H), 2,75-2,55 (m, 3H), 2,37 (m, 2H), 2,30 (m, 2H), 2,18-2,00 (m, 5H), 1,90-1,80 (m, 3H), 1,68 (m, 2H), 1,50-1,18 (m, 7H); EI-MS:740,4 (M+1).

Preparación del compuesto 63

20 A continuación, se muestra un esquema para sintetizar el compuesto 63 a partir del compuesto 43-I a través del intermedio 63-I.



A una disolución agitada magnéticamente del éster 1-terc-butílico del ácido 2-terc-butoxicarbonilaminopentanodioico (300 mg) en diclorometano (20 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno se le añadió EDCI (200 mg) y HOBt (200 mg) a 25 °C. Despues de agitar la mezcla a 25 °C durante 1 hora, se añadió a la mezcla una disolución del compuesto 43-I (400 mg) en diclorometano (10 mL) en una poción. La mezcla de reacción se agitó durante 6 horas más y despues se vertió en agua. La mezcla resultante se extrajo con diclorometano (3 x 50 mL). Los extractos reunidos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhídrico, se filtraron y se concentraron. El residuo obtenido de este modo se purificó mediante una cromatografía de resolución rápida en gel de sílice con MeOH/DCM = 1/19 para producir el compuesto 63-I (401 mg, 72 % de rendimiento) como un sólido.

- modo se purificó mediante una cromatografía de resolución rápida en gel de sílice con MeOH/DCM = 1/19 para producir el compuesto 63-I (401 mg, 72 % de rendimiento) como un sólido.

10 Se añadió una disolución de HCl 4 N/dioxano (4 mL) a la disolución del compuesto 63-I (401 mg) en diclorometano (8 mL) y 1,4-dioxano (8 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 15 horas y se concentró para producir la sal clorhidrato del compuesto 63 (301 mg, 88 % de rendimiento). RMN de ^1H (400 MHz, D_2O) δ 8,07 (s, 1H), 7,97 (d, 1H), 7,79 (t, 1H), 7,44-7,38 (m, 2H), 4,88 (s, 2H), 4,60 (t, 2H), 4,48 (m, 1H), 4,38 (m, 1H), 4,14 (m, 1H), 4,02 (m, 1H), 3,30 (m, 1H), 3,22-3,12 (m, 6H), 2,85-2,75 (m, 3H), 2,37 (m, 2H), 2,30 (m, 2H), 2,18-1,80 (m, 8H), 1,68 (m, 2H), 1,58 (m, 1H), 1,42-1,18 (m, 6H); EI-MS: 650.4 (M+).

15

Preparación del compuesto 64

El compuesto 64 se preparó de una manera similar a la usada para preparar el compuesto 61. EI-MS: 664.4 (M+1).

Preparación del compuesto 65

El compuesto 65 se preparó de una manera similar a la usada para preparar el compuesto 61. EI-MS: 746,5 (M+1).

- 20 Preparación del compuesto 66

El compuesto 66 se preparó de una manera similar a la usada para preparar el compuesto 61. RMN de ^1H (400 MHz, D_2O) δ 8,07 (s, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,53-7,24 (m, 5H), 6,99 (m, 1H), 6,81 (m, 1H), 5,31 (m, 2H), 4,88 (s, 2H), 4,58 (m, 2H), 4,43-4,19 (m, 3H), 3,94 (s, 3H), 3,68 (m, 1H), 3,22-2,96 (m, 7H), 2,78-2,53 (m, 3H), 2,41-2,20 (m, 4H), 2,18-2,02 (m, 6H), 1,94-1,80 (m, 4H), 1,68 (m, 1H), 1,42-1,18 (m, 6H); EI-MS: 770,5 (M+1).

- ## 25 Preparación del compuesto 67

El compuesto 67 se preparó de una manera similar a la usada para preparar el compuesto 61. EI-MS: 718,5 (M+1).

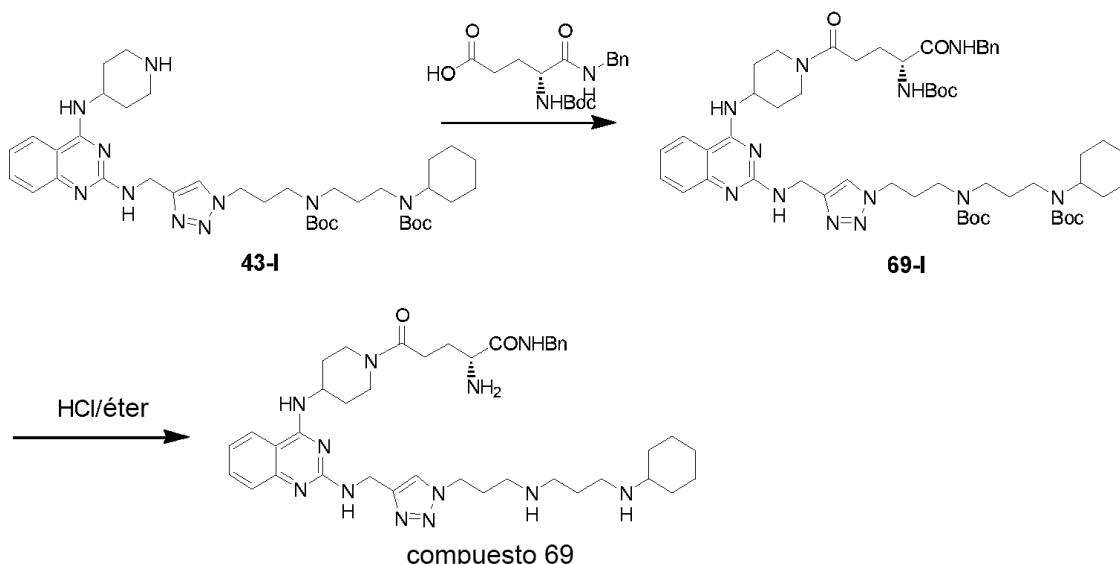
Preparación del compuesto 68

30 El compuesto 68 se preparó de una manera similar a la usada para preparar el compuesto 61. RMN de ^1H (400 MHz, D_2O) δ 8,07 (s, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,53-7,24 (m, 8H), 5,32 (m, 2H), 4,88 (s, 2H), 4,59 (m, 2H), 4,43-4,22 (m, 3H), 3,71 (m, 1H), 3,22-2,96 (m, 7H), 2,78-2,53 (m, 3H), 2,41-2,20 (m, 4H), 2,18-2,02 (m, 5H), 1,94-1,78 (m, 5H), 1,69 (m, 1H), 1,42-1,18 (m, 6H);

EI-MS: 774,4 (M+1).

Preparación del compuesto 69

A continuación, se muestra un esquema para sintetizar el compuesto 69 a partir del compuesto 43-I a través del intermedio 69-I.



5 A una disolución agitada magnéticamente del éster monobencílico del ácido 2-terc-butoxicarbonilaminopentanodioico (0,8 g) en diclorometano (40 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno se le añadió EDCI (450 mg) y HOBr (400 mg) a 25 °C. Después de agitar la mezcla a 25 °C durante 1 h, se añadió una disolución del compuesto 43-I (1,0 g) en diclorometano (10 mL) en una poción. La mezcla de reacción se agitó durante 6 h más y después se vertió en agua. La mezcla resultante se extrajo con diclorometano (3 x 50 mL). Los extractos reunidos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. Después el filtrado se concentró. El residuo obtenido de este modo se purificó mediante una cromatografía de resolución rápida en gel de sílice con MeOH/DCM = 1/19 para producir el compuesto 69-I (1,06 g, 74 % de rendimiento) como un sólido.

15 Se añadió una disolución de HCl 1 N/éter dietílico (10 mL) a la disolución del compuesto 69-I (500 mg) en diclorometano (20 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 15 horas y se concentró para producir la sal clorhidrato del compuesto 69 (343 mg, 81 % de rendimiento). RMN de ^1H (400 MHz, D_2O) δ 8,05 (s, 1H), 8,01 (m, 2H), 7,83 (t, 1H), 7,47 (m, 2H), 7,40-7,20 (m, 5H), 4,87 (s, 2H), 4,62-4,57 (m, 3H), 4,42-4,26 (m, 3H), 4,12 (m, 1H), 3,78 (m, 1H), 3,20-3,05 (m, 7H), 2,78 (m, 1H), 2,48 (m, 2H), 2,35 (m, 2H), 2,30-2,00 (m, 7H), 1,96-1,80 (m, 4H), 1,68 (m, 1H), 1,58 (m, 1H), 1,42-1,18 (m, 6H); EI-MS: 739,5 (M+1).

Preparación del compuesto 70

20 El compuesto 70 se preparó de una manera similar a la usada para preparar el compuesto 61. EI-MS: 774,4 (M+1).

Preparación del compuesto 71

El compuesto 71 se preparó de una manera similar a la usada para preparar el compuesto 69. RMN de ^1H (400 MHz, D_2O) δ 8,05-8,02 (m, 2H), 7,83 (t, 1H), 7,47-7,22 (m, 7H), 4,88 (s, 2H), 4,62 (m, 1H), 4,60-4,57 (m, 3H), 4,48-4,30 (m, 3H), 3,73 (m, 1H), 3,53 (m, 1H), 3,35 (m, 1H), 3,25-3,05 (m, 7H), 2,78 (m, 1H), 2,58 (m, 2H), 2,40-2,20 (m, 4H), 2,18-1,80 (m, 8H), 1,78-1,58 (m, 5H), 1,42-1,18 (m, 8H), 0,95 (t, 3H); EI-MS: 795,5 (M+1).

Preparación del compuesto 72

30 El compuesto 72 se preparó de una manera similar a la usada para preparar el compuesto 61. RMN de ^1H (400 MHz, D_2O) δ 8,05-8,02 (m, 2H), 7,83 (t, 1H), 7,47-7,42 (m, 2H), 4,88 (s, 2H), 4,65 (m, 1H), 4,60-4,57 (m, 3H), 4,48-4,43 (m, 2H), 4,33 (m, 1H), 4,03 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,30 (m, 1H), 3,20-3,12 (m, 6H), 2,85-2,75 (m, 3H), 2,40-2,20 (m, 4H), 2,18-1,80 (m, 8H), 1,68 (m, 2H), 1,58 (m, 1H), 1,42-1,18 (m, 6H); EI-MS: 751,4 (M+1).

Preparación del compuesto 73

El compuesto 73 se preparó de una manera similar a la usada para preparar el compuesto 61. RMN de ^1H (400 MHz, D_2O) δ 8,06 (s, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,76 (t, 1H), 7,42-7,33 (m, 2H), 5,08 (m, 1H), 4,86 (s, 2H), 4,57 (t, 2H), 4,52-4,30 (m, 3H), 4,28 (m, 1H), 4,12-4,00 (m, 3H), 3,30 (m, 1H), 3,20-3,12 (m, 6H), 2,82 (m, 1H), 2,72 (t, 2H), 2,38 (m,

2H), 2,30-1,81 (m, 10H), 1,68 (m, 2H), 1,52 (m, 1H), 1,42-1,19 (m, 12H); EI-MS: 779,5 (M+1).

Preparación del compuesto 74

El compuesto 74 se preparó de una manera similar a la usada para preparar el compuesto 69. RMN de ¹H (400 MHz, D₂O) δ 8,06-8,03 (m, 2H), 7,83 (m, 1H), 7,49-7,44 (m, 2H), 4,86 (s, 2H), 4,62-4,38 (m, 5H), 4,30-4,13 (m, 5H), 4,03 (m, 1H), 3,30 (m, 1H), 3,20-3,12 (m, 6H), 2,87 (m, 1H), 2,76 (m, 2H), 2,57 (m, 2H), 2,40-1,81 (m, 14H), 1,68 (m, 2H), 1,52 (m, 1H), 1,42-1,19 (m, 12H); EI-MS: 835,5 (M+1).

Preparación del compuesto 75

El compuesto 75 se preparó de una manera similar a la usada para preparar el compuesto 61. RMN de ¹H (400 MHz, D₂O) δ 8,86 (s, 1H), 8,66 (m, 1H), 8,17 (a s, 1H), 8,16-7,98 (m, 3H), 7,83 (m, 1H), 7,49-7,44 (m, 2H), 5,80-5,64 (m, 2H), 4,86 (s, 2H), 4,62 (t, 2H), 4,52-4,38 (m, 3H), 4,03 (m, 1H), 3,26 (m, 1H), 3,20-3,12 (m, 6H), 2,87-2,70 (m, 3H), 2,46-2,32 (m, 4H), 2,18-1,81 (m, 8H), 1,68 (m, 2H), 1,52 (m, 1H), 1,42-1,19 (m, 6H); EI-MS: 741,4 (M+1).

Preparación del compuesto 76

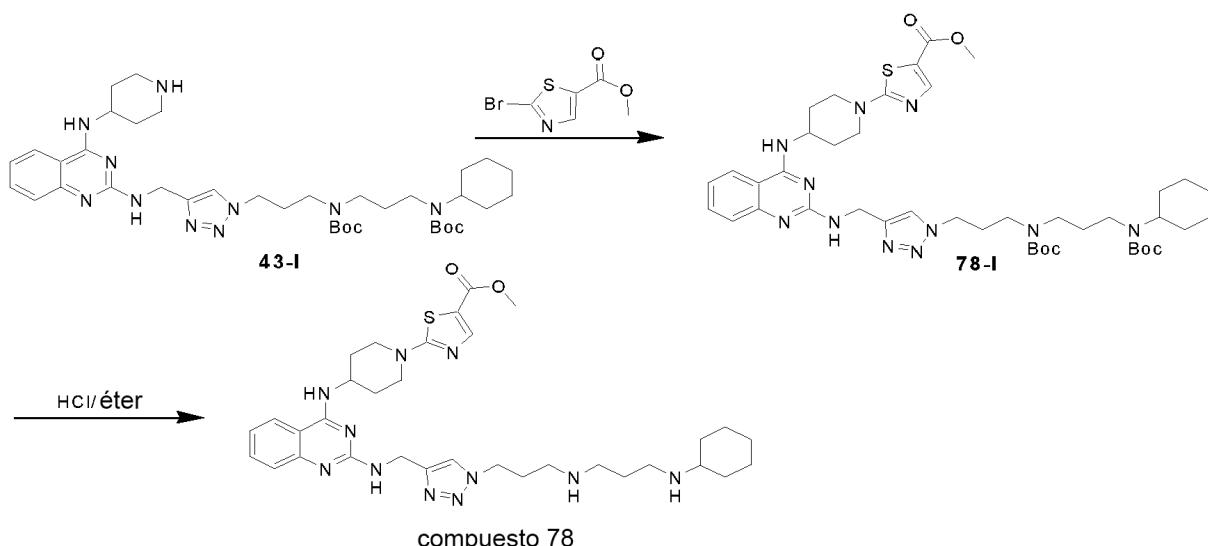
El compuesto 76 se preparó de una manera similar a la usada para preparar el compuesto 69. RMN de ¹H (400 MHz, D₂O) δ 8,06 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,92 (d, 2H), 7,85 (t, 1H), 7,49-7,44 (m, 2H), 7,09-7,03 (m, 2H), 4,86 (s, 2H), 4,59 (t, 2H), 4,42-4,34 (m, 2H), 4,03 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,64 (m, 1H), 3,20-3,12 (m, 7H), 2,81 (m, 1H), 2,42-2,36 (m, 4H), 2,34-1,81 (m, 10H), 1,68 (m, 2H), 1,52 (m, 1H), 1,42-1,19 (m, 6H); EI-MS: 819,4 (M+1).

Preparación del compuesto 77

El compuesto 77 se preparó de una manera similar a la usada para preparar el compuesto 69. RMN de ¹H (400 MHz, D₂O) δ 8,06 (s, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,81 (t, 1H), 7,46-7,40 (m, 2H), 4,86 (s, 2H), 4,59 (t, 2H), 4,52-4,38 (m, 2H), 4,24 (m, 1H), 4,12-3,98 (m, 3H), 3,84-3,78 (m, 4H), 3,30 (m, 1H), 3,22-3,14 (m, 6H), 2,91-2,70 (m, 3H), 2,42-2,20 (m, 4H), 2,20-1,81 (m, 8H), 1,68 (m, 2H), 1,52 (m, 1H), 1,42-1,19 (m, 6H); EI-MS: 751,4 (M+1).

Preparación del compuesto 78

A continuación, se muestra un esquema para sintetizar el compuesto 78 a partir del compuesto 43-I a través del intermedio 78-I.



A una disolución agitada magnéticamente del compuesto 43-I (180,5 mg) en DCM (15 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno se le añadió el éster metílico del ácido 2-bromotiazol-5-carboxílico (68,8 mg) y TEA (200 mg). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 15 h y después se extinguió con NH₄Cl acuoso (50 mL, 2 M). La disolución resultante se extrajo con diclorometano (3 x 50 mL). El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhídrido y se filtró. Despues el filtrado se concentró. El residuo obtenido de este modo se purificó mediante una cromatografía de resolución rápida en gel de sílice con MeOH/DCM = 1/19 para producir el compuesto 78-I (161,2 mg, 75 % de rendimiento) como un sólido.

Se añadió una disolución de HCl 1 N/éter dietílico (3,2 mL) a la disolución del compuesto 78-I (161,2 mg) en diclorometano (6,4 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 15 h y se concentró para producir la sal clorhidrato del compuesto 78 (125 mg, 87 % de rendimiento). RMN de ¹H (400 MHz, D₂O) δ 8,06 (s, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,97 (s,

1H), 7,81 (t, 1H), 7,48-7,40 (m, 2H), 4,86 (s, 2H), 4,60 (t, 2H), 4,48 (m, 1H), 4,06 (m, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,52 (m, 2H), 3,22-3,14 (m, 6H), 2,37 (m, 2H), 2,20-1,81 (m, 10H), 1,68 (m, 1H), 1,42-1,19 (m, 6H); EI-MS: 662,3 (M+1).

Preparación del compuesto 79

5 El compuesto 79 se preparó de una manera similar a la usada para preparar el compuesto 61. RMN de ^1H (400 MHz, D_2O) δ 8,02-7,90 (m, 2H), 7,84-7,71 (m, 3H), 7,70-7,38 (m, 10H), 5,23 (a s, 1H), 4,88 (s, 2H), 4,56 (m, 2H), 4,42-4,23 (m, 2H), 4,07 (m, 1H), 3,78 (m, 1H), 3,32 (m, 1H), 3,22-3,04 (m, 6H), 2,83 (m, 1H), 2,33 (m, 2H), 2,18-1,80 (m, 8H), 1,68 (m, 2H), 1,58 (m, 1H), 1,42-1,18 (m, 6H); EI-MS: 788,4 (M+1).

Preparación del compuesto 80

10 El compuesto 80 se preparó de una manera similar a la usada para preparar el compuesto 61. RMN de ^1H (400 MHz, D_2O) δ 8,05 (s, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,81 (m, 1H), 7,46-7,40 (m, 2H), 5,17 (m, 1H), 4,86 (s, 2H), 4,58 (t, 2H), 4,52-4,38 (m, 2H), 4,20 (m, 1H), 4,03 (m, 1H), 3,26 (m, 1H), 3,20-3,12 (m, 6H), 2,87-2,73 (m, 3H), 2,40-2,22 (m, 4H), 2,18-1,81 (m, 8H), 1,68 (m, 2H), 1,52 (m, 1H), 1,42-1,19 (m, 12H); EI-MS: 692,4 (M+1).

Preparación del compuesto 81

15 El compuesto 81 se preparó de una manera similar a la usada para preparar el compuesto 69. RMN de ^1H (400 MHz, D_2O) δ 8,05 (s, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,83 (t, 1H), 7,58-7,41 (m, 7H), 5,59 (s, 1H), 4,86 (s, 2H), 4,59 (t, 2H), 4,51-4,40 (m, 2H), 4,20 (m, 1H), 4,08 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,34 (m, 1H), 3,22-3,14 (m, 6H), 2,91-2,78 (m, 3H), 2,42-2,20 (m, 4H), 2,20-1,81 (m, 8H), 1,68 (m, 2H), 1,52 (m, 1H), 1,42-1,19 (m, 6H); EI-MS: 797,5 (M+1).

Preparación del compuesto 82

20 El compuesto 82 se preparó de una manera similar a la usada para preparar el compuesto 61. RMN de ^1H (400 MHz, D_2O) δ 8,04 (d, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,84 (m, 1H), 7,50-7,44 (m, 2H), 4,86 (s, 2H), 4,58 (t, 2H), 4,52-4,38 (m, 4H), 4,20 (m, 1H), 4,03 (m, 1H), 3,26 (m, 1H), 3,20-3,12 (m, 6H), 2,87-2,73 (m, 3H), 2,40-2,22 (m, 4H), 2,18-1,81 (m, 8H), 1,68 (m, 2H), 1,52 (m, 1H), 1,42-1,19 (m, 9H); EI-MS: 678,4 (M+1).

Preparación del compuesto 83

25 El compuesto 83 se preparó de una manera similar a la usada para preparar el compuesto 69. RMN de ^1H (400 MHz, D_2O) δ 8,04 (s, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,83 (m, 1H), 7,49-7,42 (m, 2H), 4,86 (s, 2H), 4,58 (t, 2H), 4,50-4,40 (m, 2H), 4,05-3,98 (m, 3H), 3,26 (m, 1H), 3,20-3,12 (m, 6H), 2,85 (m, 1H), 2,64 (m, 2H), 2,37 (m, 2H), 2,22 (m, 2H), 2,18-1,81 (m, 8H), 1,68 (m, 2H), 1,52 (m, 1H), 1,42-1,19 (m, 12H); EI-MS: 691,5 (M+1).

Preparación del compuesto 84

30 El compuesto 84 se preparó de una manera similar a la usada para preparar el compuesto 69. RMN de ^1H (400 MHz, D_2O) δ 8,05-8,01 (m, 2H), 7,83 (t, 1H), 7,48-7,36 (m, 7H), 4,88 (s, 2H), 4,82 (d, 1H), 4,58 (t, 2H), 4,44-4,32 (m, 3H), 4,22-4,12 (m, 3H), 3,96-3,84 (m, 2H), 3,51 (d, 1H), 3,25-3,10 (m, 8H), 2,81 (m, 1H), 2,71 (m, 1H), 2,35 (m, 2H), 2,26 (m, 2H), 2,22-2,05 (m, 5H), 1,94-1,82 (m, 3H), 1,68 (m, 2H), 1,57 (m, 1H), 1,42-1,17 (m, 9H); EI-MS: 825,5 (M+1).

Preparación del compuesto 85

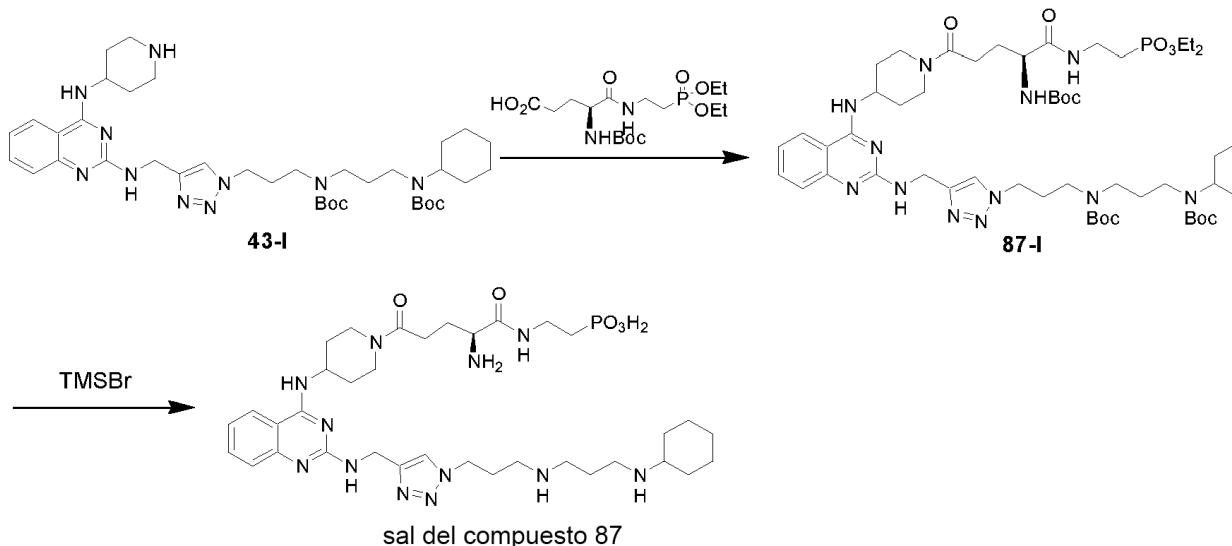
35 El compuesto 85 se preparó de una manera similar a la usada para preparar el compuesto 61. EI-MS: 730,4 (M+1).

Preparación del compuesto 86

40 El compuesto 86 se preparó de una manera similar a la usada para preparar el compuesto 69. RMN de ^1H (400 MHz, D_2O) δ 8,04-8,02 (m, 2H), 7,83 (t, 1H), 7,50-7,44 (m, 2H), 4,88 (s, 2H), 4,58 (m, 2H), 4,52-4,42 (m, 2H), 4,22-4,01 (m, 6H), 3,51 (m, 2H), 3,32 (m, 1H), 3,22-3,04 (m, 6H), 2,85 (m, 1H), 2,68 (t, 2H), 2,36 (m, 2H), 2,30-2,20 (m, 4H), 2,18-1,80 (m, 8H), 1,68 (m, 2H), 1,58 (m, 1H), 1,42-1,18 (m, 12H); EI-MS: 813,5 (M+1).

Preparación del compuesto 87

A continuación, se muestra un esquema para sintetizar el compuesto 87 a partir del compuesto 43-I a través del intermedio 87-1.



A una disolución agitada magnéticamente del ácido 4-terc-butoxicarbonilamino-4-[2-(dietoxifosforil)etilcarbamoil]butírico (410 mg) en diclorometano (50 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno se le añadió EDCI (680 mg) y HOBt (589 mg) a 25 °C. Después de agitar la mezcla a 25 °C durante 1 h, se añadió a la mezcla una disolución del compuesto 43-I (1000 mg) en diclorometano (10 mL) en una poción. La mezcla de reacción se agitó durante 6 h más y después se vertió en agua. La mezcla resultante se extrajo con diclorometano (3 x 50 mL). Los extractos reunidos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhídrico, se filtraron y se concentraron. El residuo obtenido de este modo se purificó mediante una cromatografía de resolución rápida en gel de sílice con MeOH/DCM (1/19) para producir el compuesto 87-I (850 mg, 67 % de rendimiento) como un sólido.

5 Se añadió TMSBr (0,6 mL) a la disolución del compuesto 87-I (200 mg) en diclorometano (15 mL). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 15 h y se concentró para producir la sal bromhidrato del compuesto 87 (205 mg, 83 % de rendimiento). RMN de ^1H (400 MHz, D_2O) δ 8,12 (s, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,83 (t, 1H), 7,28-7,17 (m, 2H), 4,86 (s, 2H), 4,59 (t, 2H), 4,42 (m, 1H), 4,24 (m, 1H), 4,08 (m, 1H), 3,98 (s, 1H), 3,57 (m, 2H), 3,26 (m, 1H), 3,20-3,08 (m, 6H), 2,81 (m, 1H), 2,68 (m, 2H), 2,36 (m, 2H), 2,22-1,79 (m, 12H), 1,70 (m, 2H), 1,59 (m, 1H), 1,39-1,18 (m, 6H); EI-MS: 757.4 ($\text{M}+1$).

10

15

Preparación del compuesto 88

El compuesto 88 se preparó de una manera similar a la usada para preparar el compuesto 1. RMN de ^1H (400 MHz, D_2O) δ 8,08 (s, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,74 (t, 1H), 7,41-7,30 (m, 2H), 4,86 (s, 2H), 4,59 (t, 2H), 4,03 (t, 1H), 3,66 (t, 2H), 3,22-3,10 (m, 6H), 2,37 (m, 2H), 2,18-1,79 (m, 14H), 1,68 (m, 1H), 1,42-1,17 (m, 6H); EI-MS: 553,3 (M+1).

20 Preparación del compuesto 89

El compuesto 89 se preparó de una manera similar a la usada para preparar el compuesto 69. RMN de ^1H (400 MHz, D_2O) δ 8,10-8,00 (m, 3H), 7,86 (m, 1H), 7,52-7,41 (m, 3H), 6,95 (t, 1H), 4,87 (s, 2H), 4,62-4,40 (m, 3H), 4,40-4,26 (m, 2H), 3,78 (m, 1H), 3,20-3,10 (m, 7H), 2,81-2,67 (m, 3H), 2,40-2,26 (m, 4H), 2,20-2,00 (m, 5H), 1,96-1,80 (m, 4H), 1,68 (m, 2H), 1,42-1,18 (m, 6H); EI-MS: 808,4 (M+1).

25 Preparación del compuesto 90

El compuesto 90 se preparó de una manera similar a la usada para preparar el compuesto 87. RMN de ^1H (400 MHz, D_2O) δ 8,04-8,02 (m, 2H), 7,83 (t, 1H), 7,48-7,41 (m, 2H), 4,86 (s, 2H), 4,58 (t, 2H), 4,53-4,40 (m, 4H), 4,24 (t, 1H), 4,03 (m, 1H), 3,28 (m, 1H), 3,22-3,12 (m, 8H), 2,84 (m, 1H), 2,78 (t, 2H), 2,35 (t, 2H), 2,30 (m, 2H), 2,19-1,78 (m, 8H), 1,70 (m, 2H), 1,55 (m, 1H), 1,42-1,18 (m, 6H); EI-MS: 758,4 (M+1).

30 Preparación del compuesto 91

El compuesto 91 se preparó de una manera similar a la usada para preparar el compuesto 69. EI-MS: 753,5 (M+1).

Preparación del compuesto 92

35 El compuesto 92 se preparó de una manera similar a la usada para preparar el compuesto 69. RMN de ^1H (400 MHz, D_2O) δ 8,05 (s, 1H), 8,01 (m, 1H), 7,81 (t, 1H), 7,47-7,24 (m, 7H), 4,87 (s, 2H), 4,62-4,57 (m, 3H), 4,42-4,38 (m, 2H), 4,24 (m, 1H), 3,91-3,78 (m, 2H), 3,20-3,05 (m, 7H), 2,81 (m, 1H), 2,52 (m, 2H), 2,35 (m, 2H), 2,26-1,80 (m,

11H), 1,68 (m, 1H), 1,58 (m, 1H), 1,42-1,18 (m, 6H); EI-MS: 781,5 (M+1).

Preparación del compuesto 93

El compuesto 93 se preparó de una manera similar a la usada para preparar el compuesto 69. RMN de ^1H (400 MHz, D_2O) δ 8,76 (d, 1H), 8,58 (m, 1H), 8,06-7,97 (m, 4H), 7,83 (t, 1H), 7,50-7,43 (m, 2H), 4,86 (s, 2H), 4,82 (m, 2H), 4,58 (t, 2H), 4,50-4,42 (m, 2H), 4,27 (t, 1H), 3,98 (t, 1H), 3,29 (m, 1H), 3,22-3,14 (m, 6H), 2,85 (m, 1H), 2,72 (m, 2H), 2,41-2,24 (m, 4H), 2,18-2,04 (m, 5H), 1,94-1,81 (m, 3H), 1,70 (m, 2H), 1,53 (m, 1H), 1,42-1,18 (m, 6H); EI-MS: 740,5 (M+1).

Preparación del compuesto 94

El compuesto 94 se preparó de una manera similar a la usada para preparar el compuesto 69. RMN de ^1H (400 MHz, D_2O) δ 8,04 (s, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,82 (m, 1H), 7,49-7,42 (m, 2H), 4,86 (s, 2H), 4,58 (t, 2H), 4,50-4,40 (m, 2H), 4,05-3,98 (m, 2H), 3,26 (m, 1H), 3,20-3,12 (m, 6H), 2,85 (m, 1H), 2,71 (m, 1H), 2,64 (m, 2H), 2,35 (m, 2H), 2,20 (m, 2H), 2,18-1,81 (m, 8H), 1,68 (m, 2H), 1,52 (m, 1H), 1,42-1,19 (m, 6H), 0,84 (d, 2H), 0,60 (a s, 2H); EI-MS: 689,5 (M+1).

Preparación del compuesto 95

El compuesto 95 se preparó de una manera similar a la usada para preparar el compuesto 69. RMN de ^1H (400 MHz, D_2O) δ 8,10 (d, 1H), 8,05-8,01 (m, 2H), 7,85 (t, 1H), 7,50-7,44 (m, 2H), 7,30-7,17 (m, 5H), 4,88 (s, 2H), 4,59-4,45 (m, 3H), 4,38-4,24 (m, 3H), 4,10 (m, 1H), 3,82 (d, 1H), 3,71 (d, 1H), 3,47 (m, 1H), 3,20-3,06 (m, 7H), 2,98-2,64 (m, 3H), 2,42-2,18 (m, 4H), 2,18-2,02 (m, 5H), 1,90-1,76 (m, 4H), 1,68-1,60 (m, 2H), 1,42-1,19 (m, 6H); EI-MS: 820,4 (M+1).

Preparación del compuesto 96

El compuesto 96 se preparó de una manera similar a la usada para preparar el compuesto 69. RMN de ^1H (400 MHz, D_2O) δ 8,05-8,01 (m, 2H), 7,84 (m, 1H), 7,50-7,44 (m, 2H), 7,36 (m, 1H), 7,11 (m, 1H), 6,97 (m, 1H), 4,88 (s, 2H), 4,60-4,36 (m, 6H), 4,09 (t, 1H), 3,69 (m, 1H), 3,22-3,06 (m, 9H), 2,78 (m, 1H), 2,49 (m, 2H), 2,35 (m, 2H), 2,22-2,04 (m, 5H), 1,94-1,81 (m, 4H), 1,70 (m, 1H), 1,54 (m, 1H), 1,42-1,18 (m, 6H); EI-MS: 745,4 (M+1).

Preparación del compuesto 97

El compuesto 97 se preparó de una manera similar a la usada para preparar el compuesto 69. RMN de ^1H (400 MHz, D_2O) δ 8,06 (s, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,94-7,80 (m, 2H), 7,61-7,40 (m, 5H), 4,90 (s, 2H), 4,59-4,53 (m, 4H), 4,38-4,28 (m, 2H), 4,12 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,58 (m, 1H), 3,20-3,00 (m, 9H), 2,76 (m, 1H), 2,44-2,04 (m, 9H), 1,90-1,78 (m, 4H), 1,67 (m, 1H), 1,50 (m, 1H), 1,40-1,19 (m, 6H); EI-MS: 797,5 (M+1).

Preparación del compuesto 98

El compuesto 98 se preparó de una manera similar a la usada para preparar el compuesto 69. RMN de ^1H (400 MHz, D_2O) δ 8,08-8,04 (m, 2H), 7,86 (m, 1H), 7,54-7,48 (m, 2H), 7,35 (d, 2H), 7,21 (d, 2H), 4,86 (s, 2H), 4,65-4,53 (m, 4H), 4,42-4,26 (m, 2H), 4,18 (m, 1H), 3,51 (m, 1H), 3,22-3,03 (m, 9H), 2,78 (m, 1H), 2,48-2,22 (m, 4H), 2,18-2,02 (m, 5H), 1,93-1,81 (m, 3H), 1,68 (m, 2H), 1,56 (m, 1H), 1,42-1,18 (m, 6H); EI-MS: 773,4 (M+1).

Preparación del compuesto 99

El compuesto 99 se preparó de una manera similar a la usada para preparar el compuesto 69. RMN de ^1H (400 MHz, D_2O) δ 8,08 (s, 1H), 7,97 (d, 1H), 7,90-7,62 (m, 3H), 7,58-7,38 (m, 4H), 4,88 (s, 2H), 4,64-4,56 (m, 3H), 4,42-4,24 (m, 4H), 3,78 (d, 1H), 3,20-3,06 (m, 7H), 2,90-2,64 (m, 3H), 2,42-2,22 (m, 4H), 2,18-2,02 (m, 5H), 1,94-1,78 (m, 3H), 1,76-1,42 (m, 3H), 1,42-1,19 (m, 6H); EI-MS: 779,5 (M+1).

Preparación del compuesto 100

El compuesto 100 se preparó de una manera similar a la usada para preparar el compuesto 69. RMN de ^1H (400 MHz, D_2O) δ 8,05-8,02 (m, 2H), 7,82 (m, 1H), 7,48-7,42 (m, 2H), 4,86 (s, 2H), 4,55 (t, 2H), 4,48-4,43 (m, 2H), 4,07 (t, 1H), 4,00 (m, 1H), 3,23 (m, 1H), 3,20-3,06 (m, 8H), 2,85 (m, 1H), 2,69 (t, 2H), 2,36 (m, 2H), 2,24 (m, 2H), 2,18-2,02 (m, 5H), 1,98-1,83 (m, 3H), 1,70 (m, 2H), 1,67 (m, 1H), 1,42-1,17 (m, 6H), 1,06 (m, 1H), 0,56 (m, 2H), 0,27 (m, 2H); EI-MS: 703,5 (M+1).

Preparación del compuesto 101

El compuesto 101 se preparó de una manera similar a la usada para preparar el compuesto 69. RMN de ^1H (400 MHz, D_2O) δ 8,72 (s, 1H), 8,07-8,03 (m, 2H), 7,84 (m, 1H), 7,50-7,44 (m, 3H), 4,86 (s, 2H), 4,65-4,56 (m, 4H), 4,50-4,41 (m, 2H), 4,15 (t, 1H), 3,98 (m, 1H), 3,29 (m, 1H), 3,22-3,12 (m, 6H), 2,84 (m, 1H), 2,67 (m, 2H), 2,36 (m, 2H), 2,24 (m, 2H), 2,18-2,04 (m, 5H), 1,94-1,81 (m, 3H), 1,70 (m, 2H), 1,54 (m, 1H), 1,42-1,18 (m, 6H); EI-MS: 729,4 (M+1).

Preparación del compuesto 102

El compuesto 102 se preparó de una manera similar a la usada para preparar el compuesto 69. RMN de ^1H (400 MHz, D_2O) δ 8,05-8,03 (m, 2H), 7,84 (m, 1H), 7,50-7,42 (m, 2H), 4,86 (s, 2H), 4,58 (t, 2H), 4,52-4,41 (m, 2H), 4,08 (t, 1H), 3,98 (m, 1H), 3,31-3,29 (m, 2H), 3,22-3,11 (m, 6H), 3,03 (m, 1H), 2,84 (m, 1H), 2,65 (t, 2H), 2,37 (m, 2H), 2,24 (m, 2H), 2,18-2,02 (m, 5H), 1,93-1,84 (m, 3H), 1,78-1,50 (m, 10H), 1,42-1,17 (m, 8H), 0,98 (m, 2H); EI-MS: 745,5 (M+1).

Preparación del compuesto 103

El compuesto 103 se preparó de una manera similar a la usada para preparar el compuesto 61. RMN de ^1H (400 MHz, D_2O) δ 8,00-7,94 (m, 2H), 7,80 (t, 1H), 7,50-7,36 (m, 7H), 5,32 (m, 2H), 4,47 (t, 2H), 4,41 (m, 1H), 4,29 (m, 1H), 4,05-4,03 (m, 2H), 3,87 (m, 2H), 3,22-3,01 (m, 10H), 2,78 (m, 1H), 2,62 (m, 1H), 2,38-2,20 (m, 4H), 2,18-1,82 (m, 9H), 1,68 (m, 1H), 1,56 (m, 1H), 1,42-1,18 (m, 6H); EI-MS: 754,5 (M+1).

Preparación del compuesto 104

El compuesto 104 se preparó de una manera similar a la usada para preparar el compuesto 69. RMN de ^1H (400 MHz, D_2O) δ 8,05-8,03 (m, 3H), 7,86 (t, 1H), 7,48-7,41 (m, 2H), 4,86 (s, 2H), 4,82 (m, 2H), 4,74 (d, 1H), 4,58 (t, 2H), 4,46-4,38 (m, 3H), 4,20-4,11 (m, 3H), 3,80 (m, 1H), 3,22-3,12 (m, 7H), 2,81 (m, 1H), 2,54 (t, 2H), 2,35 (t, 2H), 2,32-2,02 (m, 7H), 1,98-1,78 (m, 4H), 1,68 (m, 1H), 1,55 (m, 1H), 1,42-1,18 (m, 6H), 1,17 (t, 3H); EI-MS: 816,5 (M+1).

Preparación del compuesto 105

El compuesto 105 se preparó de una manera similar a la usada para preparar el compuesto 69. RMN de ^1H (400 MHz, D_2O) δ 8,05-8,03 (m, 2H), 7,83 (t, 1H), 7,48-7,41 (m, 2H), 4,86 (s, 2H), 4,58 (t, 2H), 4,51-4,40 (m, 2H), 4,09 (t, 1H), 4,01 (m, 1H), 3,40 (m, 2H), 3,30 (m, 1H), 3,20-3,06 (m, 8H), 2,85 (m, 1H), 2,68 (t, 2H), 2,35 (t, 2H), 2,22 (m, 2H), 2,18-1,80 (m, 15H), 1,78-1,52 (m, 4H), 1,42-1,18 (m, 12H); EI-MS: 788,5 (M+1).

Preparación del compuesto 106

El compuesto 106 se preparó de una manera similar a la usada para preparar los compuestos 1 y 57. RMN de ^1H (400 MHz, D_2O) δ 8,09 (s, 1H), 7,92 (m, 1H), 7,77 (t, 1H), 7,43-7,37 (m, 2H), 4,86 (s, 2H), 4,60 (t, 2H), 4,01 (t, 1H), 3,63 (m, 2H), 3,50-3,30 (m, 4H), 3,20-3,10 (m, 6H), 2,38 (m, 2H), 2,18-1,62 (m, 11H), 1,42-1,18 (m, 6H); EI-MS: 660,3 (M+1).

Preparación del compuesto 107

El compuesto 107 se preparó de una manera similar a la usada para preparar el compuesto 69. RMN de ^1H (400 MHz, D_2O) δ 8,09-8,00 (m, 2H), 7,83 (t, 1H), 7,50-7,41 (m, 2H), 4,86 (s, 2H), 4,58 (t, 2H), 4,52-4,41 (m, 2H), 4,02 (t, 1H), 3,62-3,56 (m, 5H), 3,32-3,08 (m, 7H), 2,84 (m, 1H), 2,65 (t, 2H), 2,34 (m, 2H), 2,24-1,50 (m, 19H), 1,42-1,17 (m, 6H); EI-MS: 717,5 (M+1).

Preparación del compuesto 108

El compuesto 108 se preparó de una manera similar a la usada para preparar el compuesto 69. RMN de ^1H (400 MHz, D_2O) δ 8,05-8,03 (m, 2H), 7,85 (m, 1H), 7,58-7,46 (m, 6H), 4,86 (s, 2H), 4,56 (m, 2H), 4,42-4,10 (m, 5H), 3,53 (m, 1H), 3,20-3,03 (m, 9H), 2,75 (m, 1H), 2,50-2,22 (m, 4H), 2,18-2,02 (m, 5H), 1,93-1,81 (m, 3H), 1,68 (m, 2H), 1,56 (m, 1H), 1,42-1,18 (m, 6H); EI-MS: 807,4 (M+1).

Preparación del compuesto 109

El compuesto 109 se preparó de una manera similar a la usada para preparar el compuesto 1. RMN de ^1H (400 MHz, D_2O) δ 8,02-7,97 (m, 3H), 7,83 (t, 1H), 7,49-7,43 (m, 2H), 4,93 (s, 2H), 4,86 (s, 2H), 4,57-4,56 (m, 4H), 3,26-3,07 (m, 12H), 2,43-2,28 (m, 4H), 2,21-2,02 (m, 8H), 1,93-1,80 (m, 4H), 1,74-1,63 (m, 2H), 1,44-1,18 (m, 12H); EI-MS: 701,5 (M+1).

Preparación del compuesto 110

El compuesto 110 se preparó de una manera similar a la usada para preparar el compuesto 63. EI-MS: 636,4 (M+1).

Preparación del compuesto 111

El compuesto 111 se preparó de una manera similar a la usada para preparar el compuesto 61. RMN de ^1H (400 MHz, D_2O) δ 8,04 (s, 1H), 7,41-7,34 (m, 2H), 7,31 (d, 1H), 4,86 (s, 2H), 4,57 (t, 2H), 4,48 (m, 1H), 4,35 (m, 1H), 4,09 (m, 1H), 4,03 (m, 1H), 3,90 (s, 6H), 3,26 (m, 1H), 3,20-3,10 (m, 6H), 2,81 (m, 1H), 2,75 (m, 2H), 2,35 (m, 2H), 2,25 (m, 2H), 2,18-1,81 (m, 8H), 1,68 (m, 2H), 1,52 (m, 1H), 1,42-1,19 (m, 6H); EI-MS: 694,4 (M+1).

Preparación del compuesto 112

El compuesto 112 se preparó de una manera similar a la usada para preparar el compuesto 63. RMN de ^1H (400 MHz, D_2O) δ 8,04 (s, 1H), 7,41-7,30 (m, 3H), 4,86 (s, 2H), 4,57 (t, 2H), 4,47 (m, 1H), 4,40 (m, 1H), 4,09 (m, 1H), 4,03 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,25 (m, 1H), 3,20-3,10 (m, 6H), 2,81 (m, 1H), 2,76 (m, 2H), 2,35 (m, 2H), 2,26 (m, 2H), 2,18-1,81 (m, 8H), 1,68 (m, 2H), 1,52 (m, 1H), 1,42-1,19 (m, 6H); EI-MS: 680,4 (M+1).

5 Preparación del compuesto 113

El compuesto 113 se preparó de una manera similar a la usada para preparar el compuesto 69. RMN de ^1H (400 MHz, D_2O) δ 8,04 (s, 1H), 8,00 (m, 1H), 7,82 (m, 1H), 7,47-7,42 (m, 2H), 7,28-7,22 (m, 2H), 6,83-6,73 (m, 2H), 4,86 (s, 2H), 4,82 (m, 1H), 4,57 (t, 2H), 4,41-4,24 (m, 2H), 4,18-4,04 (m, 2H), 3,56 (m, 1H), 3,22-3,01 (m, 9H), 2,78 (m, 1H), 2,48-2,18 (m, 4H), 2,18-2,02 (m, 5H), 1,93-1,80 (m, 4H), 1,68 (m, 1H), 1,50 (m, 1H), 1,42-1,18 (m, 6H); EI-MS: 755,5 (M+1).

Preparación del compuesto 114

El compuesto 114 se preparó de una manera similar a la usada para preparar el compuesto 87. RMN de ^1H (400 MHz, D_2O) δ 8,05-8,03 (m, 3H), 7,82 (t, 1H), 7,48-7,41 (m, 2H), 4,86 (s, 2H), 4,70 (d, 1H), 4,62-4,56 (m, 4H), 4,46-4,40 (m, 3H), 4,11 (t, 1H), 3,80 (m, 1H), 3,22-3,12 (m, 7H), 2,81 (m, 1H), 2,54 (t, 2H), 2,36 (t, 2H), 2,32-2,02 (m, 8H), 1,98-1,78 (m, 5H), 1,68 (m, 1H), 1,55 (m, 1H), 1,42-1,18 (m, 6H); EI-MS: 838,4 (M+1).

Preparación del compuesto 115

El compuesto 115 se preparó de una manera similar a la usada para preparar el compuesto 63. RMN de ^1H (400 MHz, D_2O) δ 7,97 (d, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,78 (t, 1H), 7,44-7,37 (m, 2H), 4,54-4,42 (m, 4H), 4,14 (t, 1H), 4,08 (m, 1H), 3,87 (m, 2H), 3,31 (m, 1H), 3,22-3,01 (m, 9H), 2,92 (m, 1H), 2,77 (m, 1H), 2,36-2,20 (m, 4H), 2,18-1,80 (m, 8H), 1,68 (m, 2H), 1,61 (m, 1H), 1,42-1,18 (m, 6H); EI-MS: 664,4 (M+1).

Preparación del compuesto 116

El compuesto 116 se preparó de una manera similar a la usada para preparar el compuesto 69. RMN de ^1H (400 MHz, D_2O) δ 8,07-8,04 (m, 2H), 7,86 (t, 1H), 7,54-7,48 (m, 2H), 7,38-7,35 (m, 2H), 6,88-6,80 (m, 2H), 4,86 (s, 2H), 4,80-4,76 (m, 3H), 4,22-4,06 (m, 2H), 3,51 (m, 1H), 3,22-3,00 (m, 9H), 2,78 (m, 1H), 2,48-2,22 (m, 4H), 2,18-2,02 (m, 5H), 1,93-1,81 (m, 3H), 1,68 (m, 2H), 1,56 (m, 1H), 1,42-1,18 (m, 6H); EI-MS: 769,5 (M+1).

Preparación del compuesto 117

El compuesto 117 se preparó de una manera similar a la usada para preparar los compuestos 1 y 57. RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,34 (s, 1H), 8,26-8,22 (m, 2H), 7,79 (t, 1H), 7,48-7,41 (m, 2H), 4,91 (s, 2H), 4,68-4,61 (m, 4H), 4,07 (t, 1H), 3,73 (m, 2H), 3,24-3,10 (m, 8H), 2,45-2,37 (m, 4H), 2,25-1,78 (m, 10H), 1,68 (m, 1H), 1,42-1,18 (m, 6H); EI-MS: 741,4 (M+1).

Preparación del compuesto 118

El compuesto 118 se preparó de una manera similar a la usada para preparar los compuestos 1 y 57. EI-MS: 646,3 (M+1).

Preparación del compuesto 119

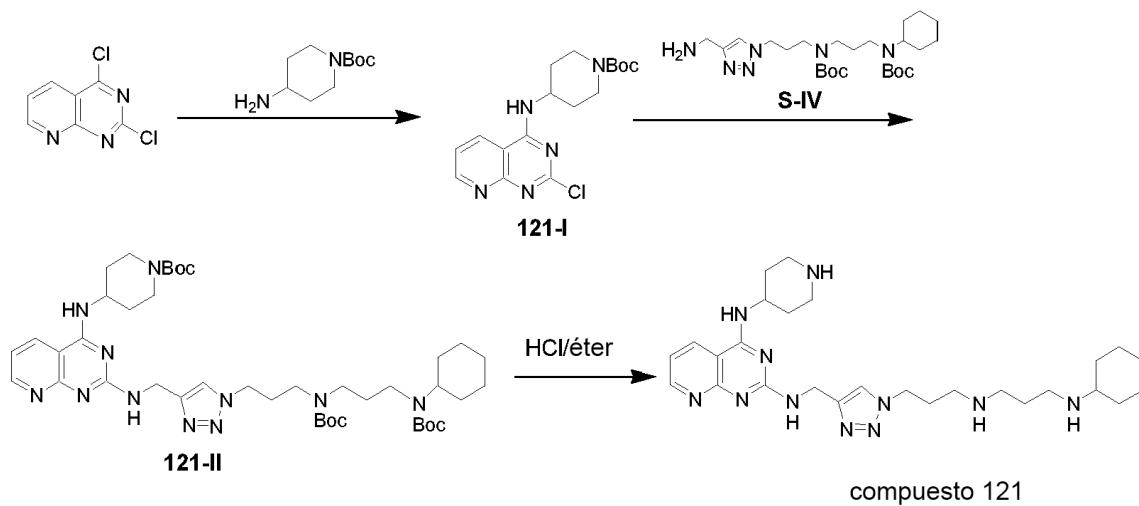
35 El compuesto 119 se preparó de una manera similar a la usada para preparar el compuesto 87. RMN de ^1H (400 MHz, D_2O) δ 8,03-8,00 (m, 2H), 7,82 (t, 1H), 7,48-7,41 (m, 2H), 4,86 (s, 2H), 4,58 (t, 2H), 4,46-4,43 (m, 2H), 4,14 (t, 1H), 4,01 (m, 1H), 3,53 (m, 2H), 3,23 (m, 1H), 3,22-3,14 (m, 6H), 2,84 (m, 1H), 2,70 (t, 2H), 2,36 (t, 2H), 2,23 (m, 2H), 2,19-2,02 (m, 4H), 1,99-1,81 (m, 4H), 1,68 (m, 2H), 1,58 (m, 1H), 1,42-1,18 (m, 6H); EI-MS: 743,4 (M+1).

Preparación del compuesto 120

40 El compuesto 120 se preparó de una manera similar a la usada para preparar el compuesto 1. RMN de ^1H (400 MHz, D_2O) δ 8,05 (s, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,82 (t, 1H), 7,68-7,41 (m, 8H), 4,86 (s, 2H), 4,55 (t, 2H), 4,49 (t, 2H), 4,42 (m, 1H), 3,69 (m, 1H), 3,59 (m, 1H), 3,22-3,04 (m, 8H), 2,40-2,26 (m, 4H), 2,20-1,80 (m, 12H), 1,71 (m, 1H), 1,43-1,18 (m, 6H); EI-MS: 750,4 (M+1).

Preparación del compuesto 121

45 A continuación, se muestra un esquema para sintetizar el compuesto 121 a través de los intermedios 121-I y 121-II.



5 A una disolución agitada magnéticamente de 2,4-dicloro-pirido[2,3-d]pirimidina (450 mg) en THF (30 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno se le añadió el éster terc-butílico del ácido 4-aminopiperidin-1-carboxílico (470 mg) y TEA (500 mg). La mezcla se agitó a 25 °C durante 15 h y después se extinguíó con NH₄Cl acuoso (50 mL, 2 M). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). Los extractos reunidos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhídrico y se filtraron. Despues el filtrado se concentró. El residuo obtenido de este modo se purificó mediante una recristalización en n-hexano/acetato de etilo para producir el compuesto 121-I (610 mg, 75 % de rendimiento) como un sólido de color amarillo claro.

10 Una disolución de los compuestos 121-I (610 mg) y S-IV (860 mg) en 1-pentanol (3 mL) se calentó a 120 °C durante 2 minutos usando radiación de microondas. La mezcla resultante se concentró. El residuo obtenido de este modo se purificó mediante una cromatografía de resolución rápida con MeOH/DCM (1:9) para producir el compuesto 121-II (825 mg, 60 % de rendimiento).

15 Se añadió una disolución de HCl 1 N/éter dietílico (8 mL) a la disolución del compuesto 121-II (400 mg) en diclorometano (16 mL). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 15 h y se concentró para producir la sal clorhidrato del compuesto 121 (348 mg, 93 % de rendimiento). RMN de ¹H (400 MHz, D₂O) δ 8,72 (d, 1H), 8,58 (d, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,51 (dd, 1H), 4,91 (s, 2H), 4,57 (t, 2H), 4,51 (m, 1H), 3,56 (m, 2H), 3,22-3,08 (m, 8H), 2,36 (m, 2H), 2,22-2,04 (m, 6H), 1,98-1,82 (m, 4H), 1,68 (m, 1H), 1,41-1,18 (m, 6H); EI-MS: 522,3 (M+1).

Preparación del compuesto 122

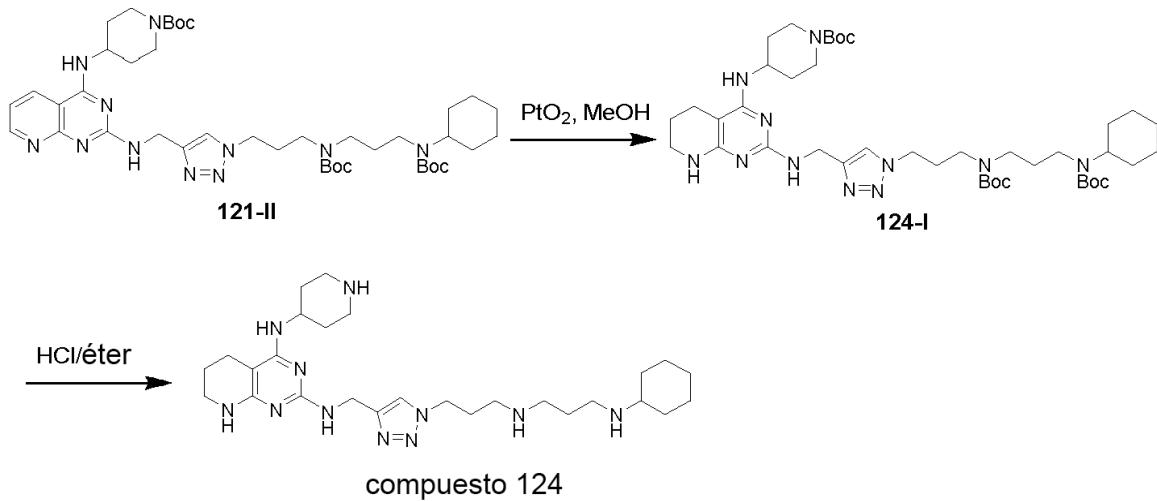
20 El compuesto 122 se preparó de una manera similar a la usada para preparar los compuestos 121 y 45. EI-MS: 618,3 (M+1).

Preparación del compuesto 123

El compuesto 123 se preparó de una manera similar a la usada para preparar los compuestos 121 y 63. EI-MS: 651,4 (M+1).

Preparación del compuesto 124

25 A continuación, se muestra un esquema para sintetizar el compuesto 124 a partir del compuesto 121-II a través del intermedio 124-I.



5 obtuvo una tasa de desaceleración rápida con MCC-1200 (1%) para producir el compuesto 1271 (375 mg, 77% de rendimiento).

Se añadió una disolución de HCl 1 N/éter dietílico (6 mL) a la disolución del compuesto 134 L (310 mg) en

diclorometano (12 mL). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 15 h y se concentró para producir la sal clorhidrato del compuesto 124 (223 mg, 88 % de rendimiento). EI-MS: 526,4 (M+1).

Preparación del compuesto 125

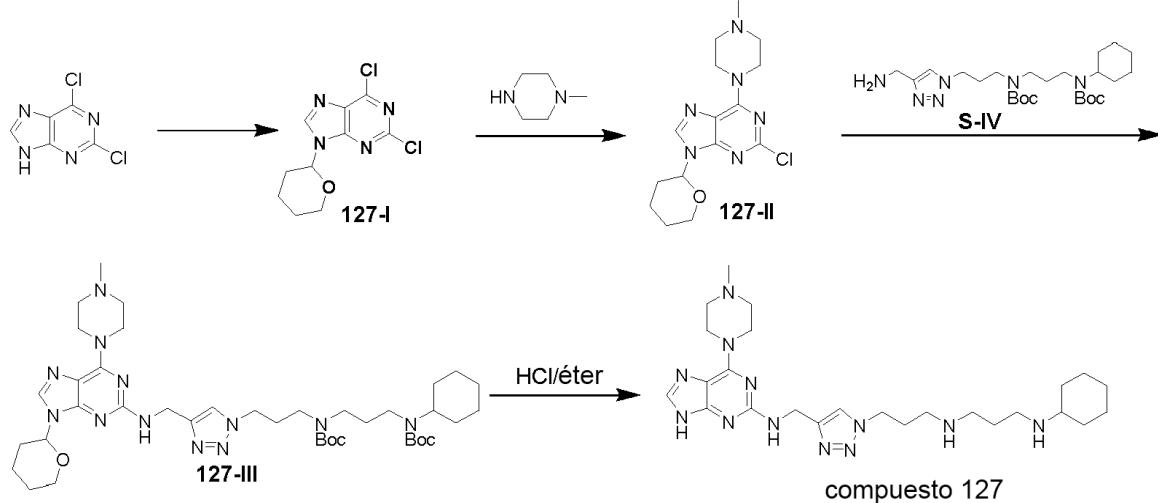
- 10 El compuesto 125 se preparó de una manera similar a la usada para preparar los compuestos 122 y 124. El-MS: 622,4 (M+1).

Preparación del compuesto 126

El compuesto 126 se preparó de una manera similar a la usada para preparar los compuestos 63 y 124. El-MS: 655,4 (M+1).

- 15 Preparación del compuesto 127

A continuación, se muestra un esquema para sintetizar el compuesto 127 a través de los intermedios 127-I a 127-III.



A una disolución agitada magnéticamente de 2,6-dicloropurina (10 g) en acetato de etilo (100 mL) se le añadió ácido *p*-toluensulfónico monohidrato (0,08 g). La mezcla resultante se calentó hasta 50 °C bajo una atmósfera de nitrógeno

y se añadió 3,4-dihidro-2*H*-pirano (7,5 mL) a lo largo de un periodo de 2 h. La mezcla se agitó a 25 °C durante 15 horas y se filtró para producir un sólido bruto. El sólido se lavó con n-hexano/acetato de etilo 1:1) para producir el compuesto 127-I (14,4 g, 100 % de rendimiento) como un sólido incoloro.

5 A una disolución agitada magnéticamente del compuesto 127-I (1,01 g) en THF (30 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno se le añadió 1-metilpiperazina (500 mg) y TEA (1,01 g). La mezcla se calentó hasta 50 °C durante 15 h y después se extinguió con NH₄Cl acuoso (50 mL, 2 M). La disolución resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). Los extractos reunidos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. Despues el filtrado se concentró. El residuo obtenido de este modo se purificó mediante una cromatografía de resolución rápida en gel de sílice con n-hexano/acetato de etilo (1:9) para producir el compuesto 127-II (0,93 g, 76 % de rendimiento) como un sólido.

10 Una disolución de los compuestos 127-II (800 mg) y S-IV (1,32 g) en 1-pentanol (3 mL) se calentó a 150 °C durante 180 minutos usando radiación de microondas. Despues la mezcla de reacción se concentró. El residuo obtenido de este modo se purificó mediante una cromatografía de resolución rápida en gel de sílice con MeOH/DCM (1/9) para producir el compuesto 127-III (322 mg, 17 % de rendimiento).

15 Se añadió una disolución de HCl 1 N/éter dietílico (8 mL) a la disolución del compuesto 127-III (322 mg) en diclorometano (16 mL). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 15 h y se concentró para producir la sal clorhidrato del compuesto 127 (248 mg, 89 % de rendimiento). EI-MS: 511,3 (M+1).

Preparación del compuesto 128

20 El compuesto 128 se preparó de una manera similar a la usada para preparar el compuesto 1. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,35 (s, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 4,84 (s, 2H), 4,65 (t, 2H), 4,37 (m, 4H), 3,47 (m, 4H), 3,28-3,08 (m, 6H), 2,44 (m, 2H), 2,20-2,13 (m, 4H), 2,02 (m, 2H), 1,71 (m, 1H), 1,43-1,18 (m, 6H); EI-MS: 513,3 (M+1).

Preparación del compuesto 129

El compuesto 129 se preparó de una manera similar a la usada para preparar el compuesto 1. EI-MS: 471,3 (M+1).

Preparación del compuesto 130

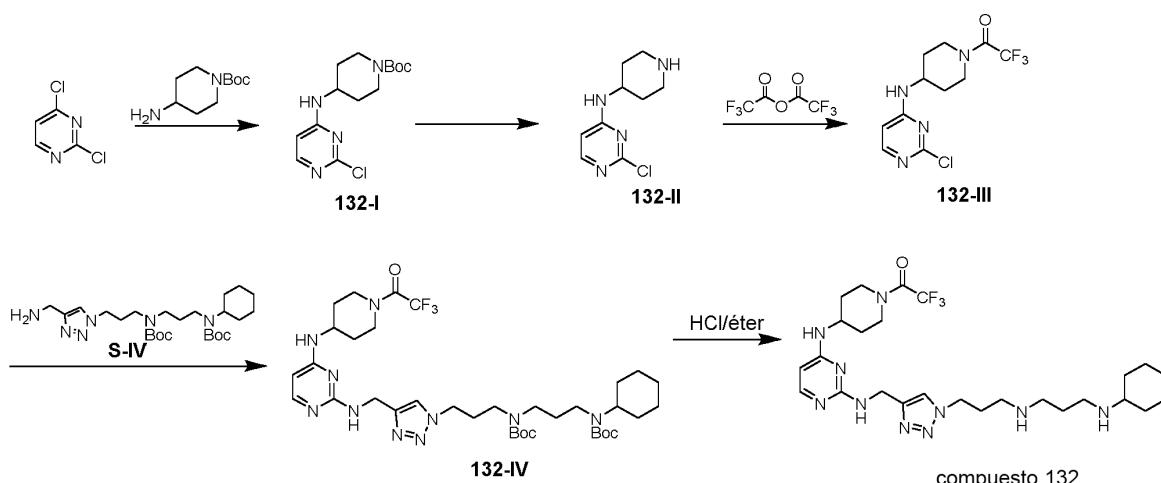
25 El compuesto 130 se preparó de una manera similar a la usada para preparar el compuesto 1. EI-MS: 457,3 (M+1).

Preparación del compuesto 131

El compuesto 131 se preparó de una manera similar a la usada para preparar el compuesto 1. EI-MS: 499,4 (M+1).

Preparación del compuesto 132

30 A continuación, se muestra un esquema para sintetizar el compuesto 132 a partir de 2,4-dicloropirimidina a través de los intermedios 132-I a 132-IV.



35 A una disolución agitada magnéticamente de 2,4-dicloropirimidina (4,01 g) en THF (120 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno se le añadió el éster *terc*-butílico del ácido 4-aminopiperidin-1-carboxílico (6,42 g) y TEA (4,01 g). La mezcla se agitó a 25 °C durante 15 h y después se extinguió con NH₄Cl acuoso (200 mL, 2 M). La disolución se extrajo con acetato de etilo (3 x 400 mL). Los extractos reunidos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato

de sodio anhídrico y se filtraron. Despues el filtrado se concentró. El residuo obtenido de este modo se purificó mediante una cromatografía de resolución rápida en gel de sílice con n-hexano/acetato de etilo (1:1) para producir el compuesto 132-I (4.4 g, 63 % de rendimiento) como un sólido.

Se añadió una disolución de HCl 1 N/éter dietílico (56 mL) a la disolución del compuesto 132-I (4,4 g) en diclorometano (112 mL). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 15 h y se concentró para producir la sal clorhidrato del compuesto 132-II (2,8 g, 88 % de rendimiento).

A una disolución agitada magnéticamente de la sal clorhidrato del compuesto 132-II (2,8 g) en diclorometano (42 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno se le añadió anhídrido trifluoroacético (2,8 g) y TEA (2,8 g) a 5-10 °C. La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 2 h y después se concentró. El residuo obtenido de este modo se purificó mediante una cromatografía de resolución rápida en gel de sílice con n-hexano/acetato de etilo (1:3) para producir el compuesto 132-III (1,9 g, 55 % de rendimiento).

Una disolución de los compuestos 132-III (1,2 g) y S-IV (2,0 g) en 1-pentanol (3 mL) se calentó a 120 °C durante 10 minutos usando radiación de microondas. La mezcla resultante se concentró. El residuo obtenido de este modo se purificó mediante una cromatografía de resolución rápida con MeOH/DCM (1/32) para producir el compuesto 132-IV (1,8 g, 60 % de rendimiento).

Se añadió una disolución de HCl 1 N/éter dietílico (3,3 mL) a la disolución del compuesto 132-IV (256 mg) en diclorometano (6,6 mL). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 15 h y se concentró para producir la sal clorhidrato del compuesto 132 (203 mg, 90 % de rendimiento). EI-MS: 567,3 (M+1).

Preparación del compuesto 133

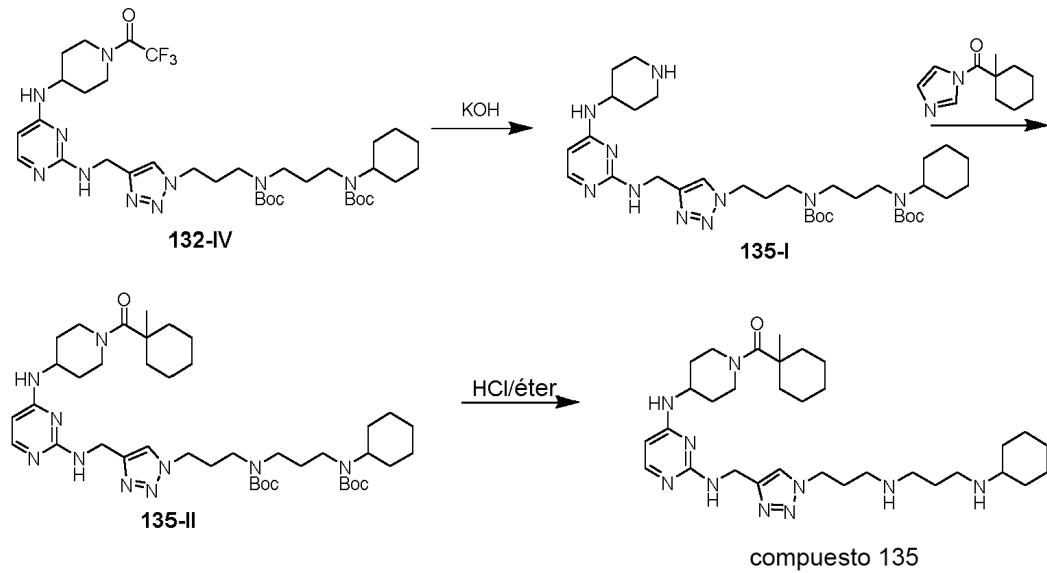
20 El compuesto 133 se preparó de una manera similar a la usada para preparar el compuesto 40. EI-MS: 586,4 (M+1).

Preparación del compuesto 134

El compuesto 134 se preparó de una manera similar a la usada para preparar el compuesto 40. EI-MS: 551,4 (M+1).

Preparación del compuesto 135

25 A continuación, se muestra un esquema para sintetizar el compuesto 135 a partir del compuesto 132-IV a través de los intermedios 135-I y 135-II.



A una disolución agitada magnéticamente del compuesto 132-IV (320 mg) en EtOH (2 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno se le añadió una disolución de KOH (64 mg) en H₂O (0,64 mL). La mezcla se agitó a 25 °C durante 15 h y después se concentró. El residuo resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). Los extractos reunidos se concentraron para producir el compuesto 135-I (250 mg, 89 % de rendimiento) como un sólido.

A una disolución agitada magnéticamente del compuesto 135-I (250 mg) en THF (8 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno se le añadió imidazol-1-il-(1-metilciclohexol)-metanona (100 mg). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 15 h y después se concentró. El residuo resultante se purificó mediante una cromatografía de resolución rápida en gel de sílice con MeOH/DCM (1:32) para producir el compuesto 135-II (231 mg, 78 % de rendimiento).

como un sólido.

Se añadió una disolución de HCl 1 N/éter dietílico (4,6 mL) a la disolución del compuesto 135-II (231 mg) en diclorometano (9,2 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 15 h y se concentró para producir la sal clorhidrato del compuesto 135 (168 mg, 82 % de rendimiento). EI-MS: 595,4 (M+1).

5 Preparación del compuesto 136

El compuesto 136 se preparó de una manera similar a la usada para preparar los compuestos 56 y 135. EI-MS: 555,4 (M+1).

Preparación del compuesto 137

10 El compuesto 137 se preparó de una manera similar a la usada para preparar los compuestos 56 y 135. EI-MS: 569,4 (M+1).

Preparación del compuesto 138

El compuesto 138 se preparó de una manera similar a la usada para preparar los compuestos 55 y 135. EI-MS: 543,4 (M+1).

Preparación del compuesto 139

15 El compuesto 139 se preparó de una manera similar a la usada para preparar los compuestos 61 y 135. EI-MS: 690,4 (M+1).

Preparación del compuesto 140

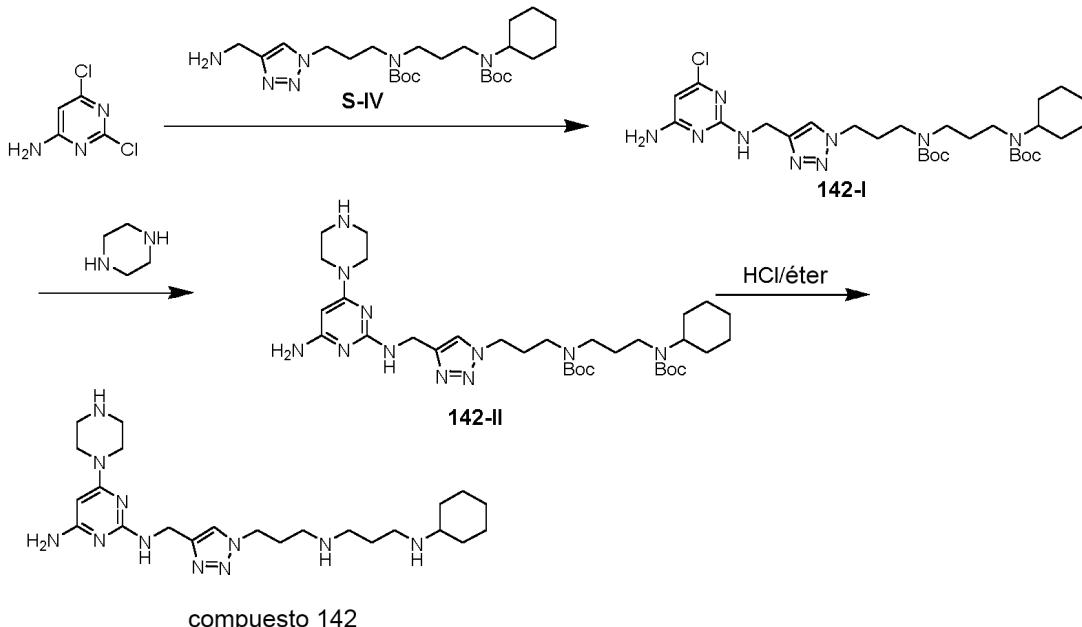
20 El compuesto 140 se preparó de una manera similar a la usada para preparar los compuestos 61 y 135. RMN de ^1H (400 MHz, D_2O) δ 8,01 (s, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,47-7,38 (m, 5H), 6,16 (d, 1H), 5,38 (d, 1H), 5,24 (d, 1H), 4,75 (s, 2H), 4,53 (t, 2H), 4,28 (m, 1H), 4,06-4,01 (m, 2H), 3,57 (m, 1H), 3,37 (m, 1H), 3,22-3,05 (m, 7H), 2,82 (t, 1H), 2,52 (m, 2H), 2,37-2,06 (m, 11H), 1,90-1,55 (m, 5H), 1,43-1,18 (m, 6H); EI-MS: 704,4 (M+1).

Preparación del compuesto 141

25 El compuesto 141 se preparó de una manera similar a la usada para preparar los compuestos 61 y 135. RMN de ^1H (400 MHz, D_2O) δ 8,02 (s, 1H), 7,55 (d, 1H), 6,09 (d, 1H), 4,83 (s, 2H), 4,58 (t, 2H), 4,36-4,02 (m, 5H), 3,92 (m, 1H), 3,28 (m, 1H), 3,22-3,06 (m, 6H), 2,92 (m, 1H), 2,74 (m, 2H), 2,40-2,22 (m, 4H), 2,18-1,80 (m, 10H), 1,77-1,45 (m, 9H), 1,42-1,18 (m, 10H); EI-MS: 696,5 (M+1).

Preparación del compuesto 142

A continuación, se muestra un esquema para sintetizar el compuesto 142 a través de los intermedios 142-I y 142-II.



Una disolución de 2,6-dicloropirimidin-4-ilamina (0,51 g) y el compuesto S-IV (1,46 g) en 1-pentanol (2 mL) se calentó a 120 °C durante 15 min usando radiación de microondas. La mezcla se concentró. El residuo resultante se purificó mediante una cromatografía de resolución rápida con MeOH/DCM (1/32) para producir el compuesto 142-I (0,98 g, 51 % de rendimiento).

- 5 A una disolución agitada magnéticamente del compuesto 142-I (0,98 g) en 1-pentanol (4 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno se le añadió piperazina (2 g). La mezcla se agitó a 150 °C durante 4 horas y después se extinguió con NH₄Cl acuoso (50 mL, 2 M). La disolución resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 mL). Los extractos reunidos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhídrico y se filtraron. Despues el filtrado se concentró. El residuo obtenido de este modo se purificó mediante una cromatografía de resolución rápida en gel de sílice con MeOH/DCM (1:1) para producir el compuesto 142-II (0,77 g, 73 % de rendimiento) como un sólido.

Se añadió una disolución de HCl 1 N/éter dietílico (6 mL) a la disolución del compuesto 142-II (304 mg) en diclorometano (12 mL). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 15 h y se concentró para producir la sal clorhidrato del compuesto 142 (256 mg, 86 % de rendimiento). EI-MS: 472,3 (M+1).

Preparación del compuesto 143

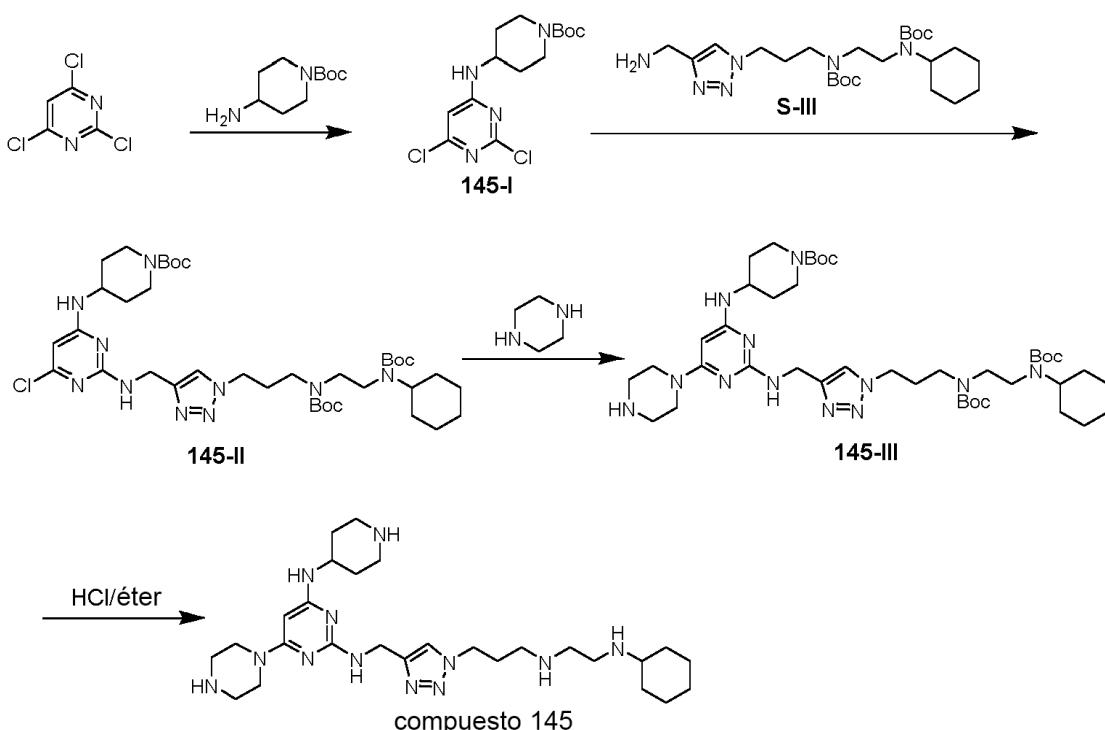
- 15 El compuesto 143 se preparó de una manera similar a la usada para preparar el compuesto 142. EI-MS: 458,3 (M+1).

Preparación del compuesto 144

El compuesto 144 se preparó de una manera similar a la usada para preparar el compuesto 142. EI-MS: 458,3 (M+1).

- 20 Preparación del compuesto 145

A continuación, se muestra un esquema para sintetizar el compuesto 145 a través de los intermedios 145-I a 145-III.



- 25 A una disolución agitada magnéticamente de 2,4,6-tricloropirimidina (1,02 g) en THF (50 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno se le añadió el éster terc-butílico del ácido 4-aminopiperidin-1-carboxílico (1,01 g) y TEA (1,01 g). La mezcla se agitó a 25 °C durante 15 h y después se extinguió con NH₄Cl acuoso (50 mL, 2 M). La disolución resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 mL). Los extractos reunidos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhídrico y se filtraron. Despues el filtrado se concentró. El residuo obtenido de este modo se purificó mediante una cromatografía de resolución rápida en gel de sílice con n-hexano/acetato de etilo (1:1) para producir el compuesto 145-1 (1,27 g, 66 % de rendimiento) como un sólido.

Una disolución de los compuestos 145-I (1,27 g) y S-III (1,76 g) en 1-pentanol (4 mL) se calentó a 120 °C durante 15 min usando radiación de microondas. Después la mezcla resultante se concentró. El residuo obtenido de este modo se purificó mediante una cromatografía de resolución rápida con MeOH/DCM (1:9) para producir el compuesto 145-II (1,48 g, 51 % de rendimiento).

- 5 A una disolución agitada magnéticamente del compuesto 145-II (0,96 g) en 1-pentanol (4 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno se le añadió piperazina (2 g). La mezcla se agitó a 150 °C durante 4 h y después se extinguió con NH₄Cl acuoso (50 mL, 2 M). La disolución resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 mL). Los extractos reunidos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhídrico y se filtraron. Después el filtrado se concentró. El residuo obtenido de este modo se purificó mediante una cromatografía de resolución rápida en gel de sílice con MeOH/DCM (1:1) para producir el compuesto 145-III (0,72 g, 70 % de rendimiento).

Se añadió una disolución de HCl 1 N/éter dietílico (8 mL) a la disolución del compuesto 145-III (360 mg) en diclorometano (16 mL). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 15 h y se concentró para producir la sal clorhidrato del compuesto 145 (267 mg, 86 % de rendimiento). EI-MS: 541,4 (M+1).

Preparación del compuesto 146

- 15 El compuesto 146 se preparó de una manera similar a la usada para preparar el compuesto 145. EI-MS: 542,4 (M+1).

Preparación del compuesto 147

El compuesto 147 se preparó de una manera similar a la usada para preparar el compuesto 145. EI-MS: 540,4 (M+1).

- 20 Preparación del compuesto 148

El compuesto 148 se preparó de una manera similar a la usada para preparar el compuesto 145. EI-MS: 599,4 (M+1).

Preparación del compuesto 149

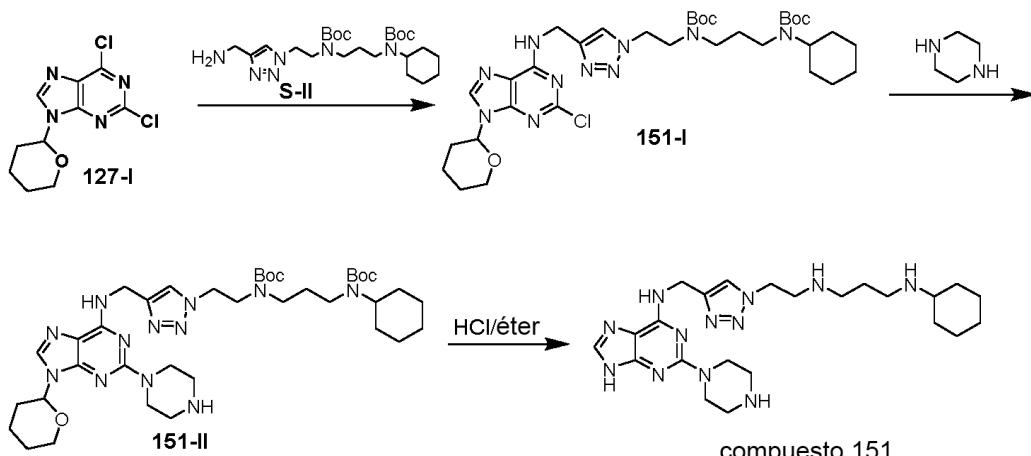
- 25 El compuesto 149 se preparó de una manera similar a la usada para preparar el compuesto 145. EI-MS: 541,4 (M+1).

Preparación del compuesto 150

- 30 El compuesto 150 se preparó de una manera similar a la usada para preparar el compuesto 61. RMN de ¹H (400 MHz, D₂O) δ 8,05 (s, 1H), 7,44-7,41 (m, 3H), 7,33 (t, 2H), 7,25 (t, 1H), 5,29 (s, 2H), 4,73 (s, 2H), 4,58 (t, 2H), 4,31 (t, 1H), 3,50 (m, 4H), 3,30-3,10 (m, 10H), 2,58 (m, 2H), 2,42-2,22 (m, 4H), 2,18-2,02 (m, 4H), 1,87 (m, 2H), 1,68 (m, 1H), 1,42-1,18 (m, 6H); EI-MS: 691,4 (M+1).

Preparación del compuesto 151

A continuación, se muestra un esquema para sintetizar el compuesto 151 a partir del compuesto 127-I a través de los intermedios 151-I y 151-II.



A una disolución agitada magnéticamente del compuesto 127-I (1,3 g) en acetato de etilo (35 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno se le añadió el compuesto S-II (2,3 g) y TEA (1,5 g). La mezcla se calentó hasta 50 °C durante 4 h, se enfrió hasta 25 °C, y después se extinguío con NH₄Cl acuoso (50 mL, 2 M). La disolución resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 mL). Los extractos reunidos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhídrico y se filtraron. Después el filtrado se concentró. El residuo obtenido de este modo se purificó mediante una cromatografía de resolución rápida en gel de sílice con MeOH/DCM (1:9) para producir el compuesto 151-I (2,1 g, 62 % de rendimiento) como un sólido de color amarillo claro.

Una disolución del compuesto 151-I (2,1 g) y piperazina (2 g) en 1-pentanol (6 mL) se calentó a 100 °C durante 15 h. La mezcla resultante se concentró. El residuo obtenido de este modo se purificó mediante una cromatografía de resolución rápida en gel de sílice con MeOH/DCM (1:1) para producir el compuesto 151-II (1,2 g, 53 % de rendimiento).

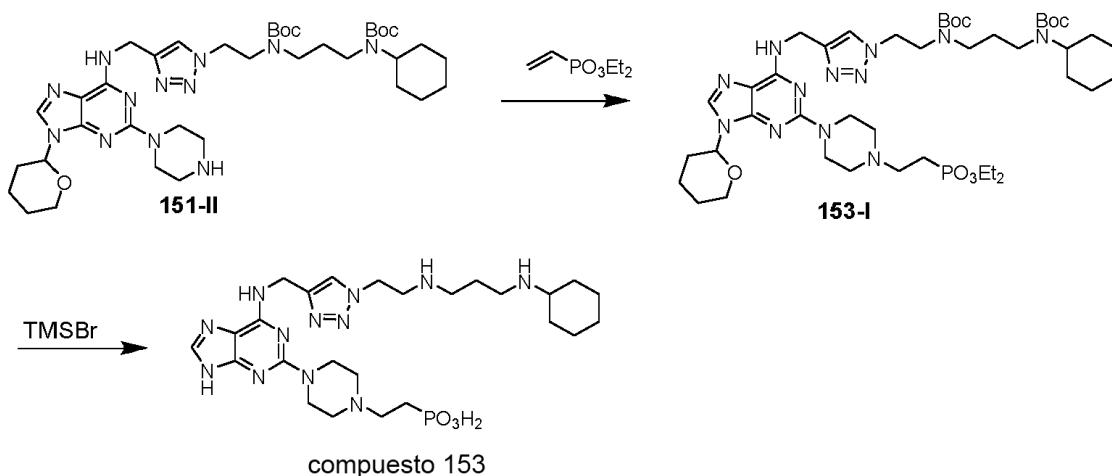
Se añadió una disolución de HCl 1 N/éter dietílico (4,8 mL) a la disolución del compuesto 151-II (240 mg) en diclorometano (9,6 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 15 horas y se concentró para producir la sal clorhidrato del compuesto 151 (186 mg, 89 % de rendimiento). EI-MS: 483,3 (M+1).

15 Preparación del compuesto 152

El compuesto 152 se preparó de una manera similar a la usada para preparar el compuesto 151. EI-MS: 497,3 (M+1).

Preparación del compuesto 153

20 A continuación, se muestra un esquema para sintetizar el compuesto 153 a partir del compuesto 151-II a través del intermedio 153-I.

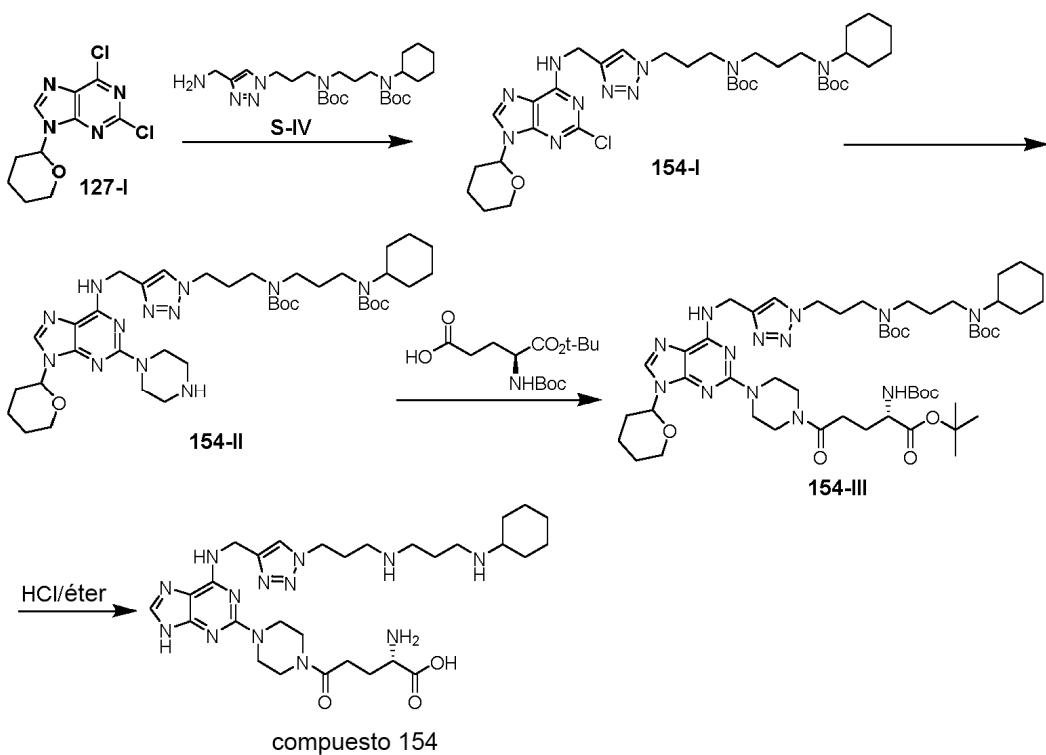


A una disolución agitada magnéticamente del compuesto 151-II (350 mg) en MeOH (10 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno se le añadió vinilfosfonato de dietilo (224 mg). La mezcla se agitó a 25 °C durante 15 h y después se concentró. El residuo obtenido de este modo se purificó mediante una cromatografía de resolución rápida en gel de sílice con MeOH/DCM = 1/9 para producir el compuesto 153-I (320 mg, 75 % de rendimiento) como un sólido.

Se añadió TMSBr (1 mL) a la disolución del compuesto 153-I (320 mg) en diclorometano (10 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 15 h y se concentró para producir la sal bromhidrato del compuesto 153 (220 mg, 92 % de rendimiento). EI-MS: 591.3 (M+1).

Preparación del compuesto 154

30 A continuación, se muestra un esquema para sintetizar el compuesto 154 a partir del compuesto 127-I a través de los intermedios 154-I a 154-III.



A una disolución agitada magnéticamente del compuesto 127-I (1,0 g) en acetato de etilo (35 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno se le añadió el compuesto S-IV (2,0 g) y TEA (1,2 g). La mezcla se calentó hasta 50 °C durante 4 h, se enfrió hasta 25 °C, y después se extinguió con NH₄Cl acuoso (50 mL, 2 M). La disolución resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 mL). Los extractos reunidos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhídrico y se filtraron. Despues el filtrado se concentró. El residuo obtenido de este modo se purificó mediante una cromatografía de resolución rápida en gel de sílice con MeOH/DCM (1:9) para producir el compuesto 154-I (1,7 g, 64 % de rendimiento) como un sólido de color amarillo claro.

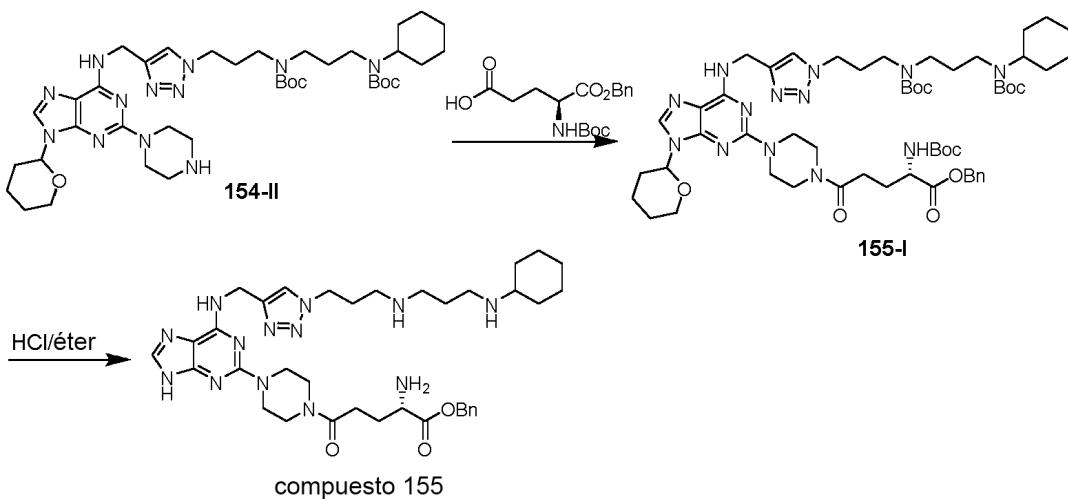
5 Una disolución del compuesto 154-I (1,7 g) y piperazina (2 g) en 1-pentanol (6 mL) se calentó a 100 °C durante 15 h. La mezcla resultante se concentró. El residuo obtenido de este modo se purificó mediante una cromatografía de resolución rápida en gel de sílice con MeOH/DCM (1:1) para producir el compuesto 154-II (1,2 g, 66 % de rendimiento).

10 Una disolución agitada magnéticamente del éster mono-terc-butílico del ácido 3-terc-butoxicarbonilaminopentanodioico (150 mg) en diclorometano (30 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno se le añadió EDCI (100 mg) y HOBr (100 mg) a 25 °C. Despues de agitar la mezcla a 25 °C durante 1 h, se añadió una disolución del compuesto 154-II (200 mg) en diclorometano (10 mL) en una poción. La mezcla de reacción se agitó durante 6 h más y despues se vertió en agua. La disolución resultante se extrajo con diclorometano (3 x 50 mL). Los extractos reunidos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhídrico y se filtraron. Despues el filtrado se concentró. El residuo obtenido de este modo se purificó mediante una cromatografía de resolución rápida en gel de sílice con MeOH/DCM = 1/9 para producir el compuesto 154-III (185 mg, 67 % de rendimiento) como un sólido.

15 Se añadió una disolución de HCl 1 N/éter dietílico (2 mL) a la disolución del compuesto 154-III (185 mg) en diclorometano (4 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 15 h y se concentró para producir la sal clorhidrato del compuesto 154 (113 mg, 89 % de rendimiento). RMN de ¹H (400 MHz, D₂O) δ 8,21 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 4,95 (s, 2H), 4,57 (t, 2H), 4,11 (m, 1H), 3,90 (m, 4H), 3,78 (m, 4H), 3,22-3,10 (m, 6H), 2,76 (m, 2H), 2,35 (m, 2H), 2,28 (m, 2H), 2,20-2,02 (m, 4H), 1,86 (m, 2H), 1,67 (m, 1H), 1,42-1,18 (m, 6H); EI-MS: 626,4 (M+1).

Preparación del compuesto 155

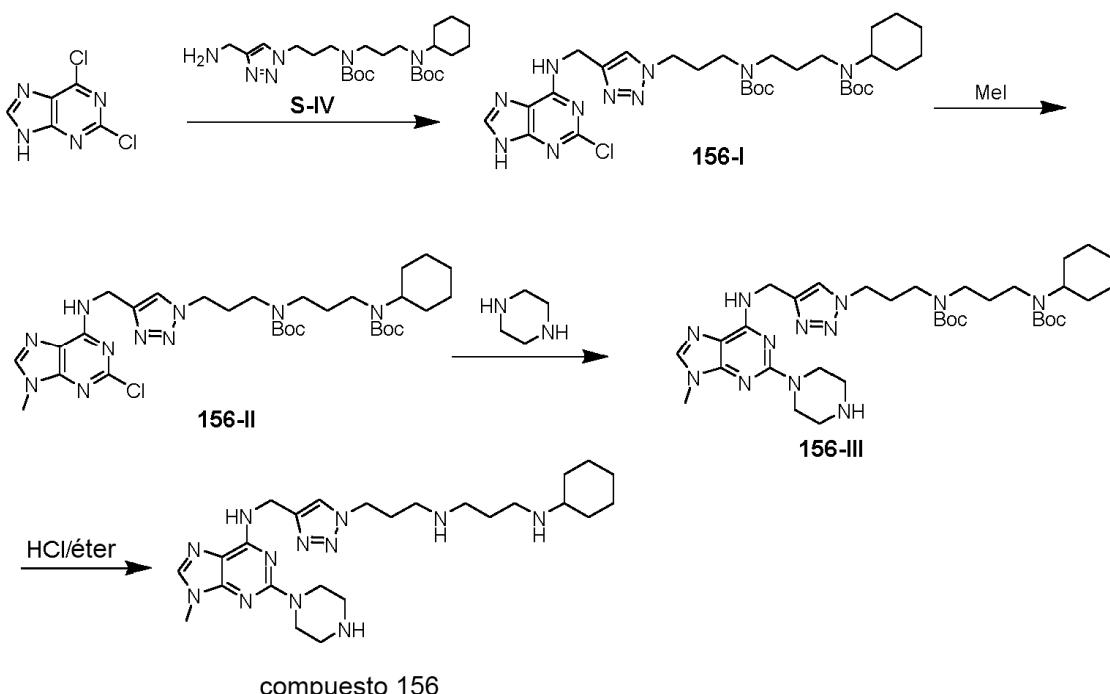
20 A continuación, se muestra un esquema para sintetizar el compuesto 155 a partir del compuesto 154-II a través del intermedio 155-I.



- A una disolución agitada magnéticamente del éster monobencílico del ácido 3-terc-butoxicarbonilaminopentanodioico (0,4 g) en diclorometano (30 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno se le añadió EDCI (225 mg) y HOBt (200 mg) a 25 °C. Después de agitar la mezcla a 25 °C durante 1 h, se añadió una disolución del compuesto 154-II (0,5 g) en diclorometano en una poción. La mezcla de reacción se agitó durante 6 h más y después se vertió en agua. La disolución resultante se extrajo con diclorometano (3 x 50 mL). Los extractos reunidos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhídrico y se filtraron. Después el filtrado se concentró. El residuo obtenido de este modo se purificó mediante una chromatografía de resolución rápida en gel de sílice con MeOH/DCM (1/9) para producir el compuesto 155-I (570 mg, 81 % de rendimiento) como un sólido.
- 5 Se añadió una disolución de HCl 1 N/éter dietílico (4 mL) a la disolución del compuesto 155-I (190 mg) en diclorometano (8 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 15 h y se concentró para producir la sal clorhidrato del compuesto 155 (135 mg, 87 % de rendimiento). EI-MS: 716,4 (M+1).

Preparación del compuesto 156

A continuación, se muestra un esquema para sintetizar el compuesto 156 a través de los intermedios 156-I a 156-III.



A una disolución agitada magnéticamente de 2,6-dicloropurina (0,5 g) en *t*-BuOH (30 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno se le añadió el compuesto S-IV (1,51 g) y TEA (0,5 g). La mezcla se calentó hasta 50 °C durante 4 h y después se extinguió con NH₄Cl acuoso (50 mL, 2 M). La disolución resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). Los extractos reunidos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhídrico y se filtraron.

5 Despues el filtrado se concentró. El residuo obtenido de este modo se purificó mediante una cromatografía de resolución rápida en gel de sílice con MeOH/DCM (1:9) para producir el compuesto 156-I (1,52 g, 89 % de rendimiento) como un sólido.

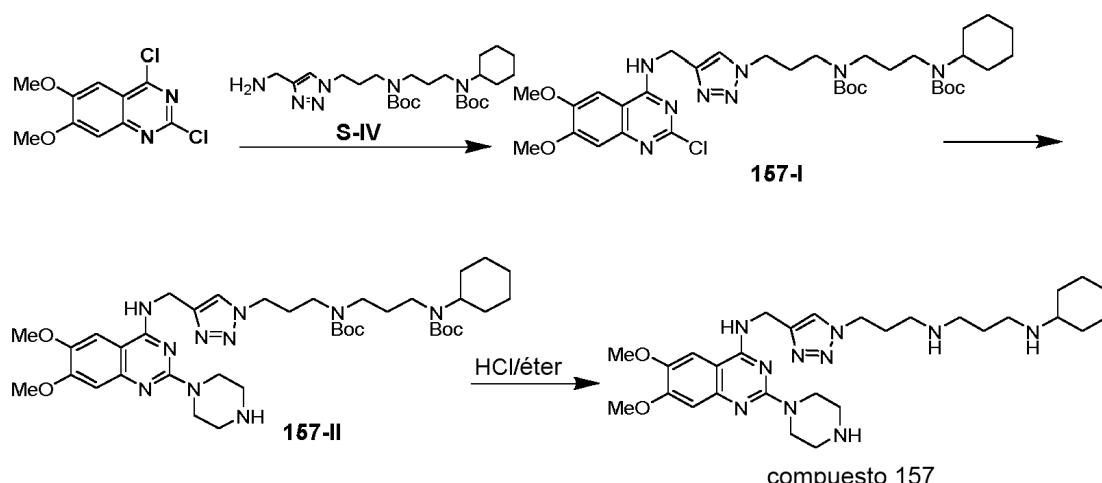
Una disolución del compuesto 156-I (300 mg), Mel (300 mg), y K₂CO₃ (72 mg) en DMF (6 mL) se agitó a 25 °C durante 3 h. Despues la mezcla de reacción se vertió en agua. La disolución resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). Los extractos reunidos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhídrico y se filtraron. Despues el filtrado se concentró. El residuo obtenido de este modo se purificó mediante una cromatografía de resolución rápida en gel de sílice con MeOH/DCM (1:9) para producir el compuesto 156-II (297 mg, 97 % de rendimiento).

10 Una mezcla de reacción del compuesto 156-II (210 mg) y piperazina (87 mg) en etilenglicol monometil éter (6 mL) se calentó a 120 °C durante 15 h. Despues la mezcla de reacción se vertió en agua. La disolución resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). Los extractos reunidos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhídrico y se filtraron. Despues el filtrado se concentró. El residuo obtenido de este modo se purificó mediante una cromatografía de resolución rápida con MeOH/DCM (1:1) para producir el compuesto 156-III (156 mg, 69 % de rendimiento).

15 20 Se añadió una disolución de HCl 1 N/éter dietílico (3 mL) a la disolución del compuesto 156-III (156 mg) en diclorometano (6 mL). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 15 h y se concentró para producir la sal clorhidrato del compuesto 156 (132 mg, 87 % de rendimiento). EI-MS: 511,3 (M+1).

Preparación del compuesto 157

A continuación, se muestra un esquema para sintetizar el compuesto 157 a través de los intermedios 157-I y 157-II.



25 A una disolución agitada magnéticamente de 2,4-dicloro-6,7-dimetoxiquinazolina (0,5 g) en THF (60 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno se le añadió el compuesto S-IV (1,2 g) y TEA (0,5 g). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 h y después se extinguió con NH₄Cl acuoso (50 mL, 2 M). La disolución resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). Los extractos reunidos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhídrico y se filtraron. Despues el filtrado se concentró. El residuo obtenido de este modo se purificó mediante una cromatografía de resolución rápida en gel de sílice con EtOAc/hexano (9:1) para producir el compuesto 157-I (1,15 g, 82 % de rendimiento) como un sólido de color amarillo claro.

30 Una disolución del compuesto 157-I (1,15 g) y piperazina (0,6 g) en 1-pentanol (6 mL) se calentó a 100 °C durante 15 h. La mezcla resultante se concentró. El residuo obtenido de este modo se purificó mediante una cromatografía de resolución rápida con MeOH/DCM (1:3) para producir el compuesto 157-II (0,82 g, 67 % de rendimiento).

35 Se añadió una disolución de HCl 1 N/éter dietílico (4,8 mL) a la disolución del compuesto 157-II (250 mg) en diclorometano (9,6 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 15 h y se concentró para producir la sal clorhidrato del compuesto 157 (210 mg, 90 % de rendimiento). EI-MS: 567,4 (M+1).

Preparación del compuesto 158

El compuesto 158 se preparó de una manera similar a la usada para preparar los compuestos 157 y 57. RMN de ^1H (400 MHz, D_2O) δ 8,27-8,24 (m, 2H), 7,82 (t, 1H), 7,50-7,42 (m, 2H), 4,86 (s, 2H), 4,73- 4,60 (m, 3H), 3,77 (m, 2H), 3,53-3,41 (m, 4H), 3,23-3,06 (m, 8H), 2,43-2,06 (m, 10H), 1,87 (m, 2H), 1,70 (m, 1H), 1,43-1,18 (m, 6H); EI-MS: 675,4 (M+1).

5 Preparación del compuesto 159

El compuesto 159 se preparó de una manera similar a la usada para preparar el compuesto 157. EI-MS: 513,3 (M+1).

Preparación del compuesto 160

10 El compuesto 160 se preparó de una manera similar a la usada para preparar el compuesto 157. EI-MS: 508,3 (M+1).

Preparación del compuesto 161

El compuesto 161 se preparó de una manera similar a la usada para preparar el compuesto 157. EI-MS: 471,3 (M+1).

Preparación del compuesto 162

15 El compuesto 162 se preparó de una manera similar a la usada para preparar el compuesto 145. EI-MS: 541,4 (M+1).

Preparación del compuesto 163

El compuesto 163 se preparó de una manera similar a la usada para preparar el compuesto 63. EI-MS: 664,4 (M+1).

Preparación del compuesto 164

20 El compuesto 164 se preparó de una manera similar a la usada para preparar el compuesto 87. RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,11 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 4,68-4,55 (m, 7H), 4,43 (d, 1H), 3,97 (t, 1H), 3,76-3,61 (m, 6H), 3,36-3,06 (m, 8H), 2,64 (t, 2H), 2,42-2,30 (m, 4H), 2,32-2,12 (m, 6H), 1,92-1,81 (m, 2H), 1,71 (m, 1H), 1,42-1,18 (m, 6H); EI-MS: 789,4 (M+1).

Preparación del compuesto 165

25 El compuesto 165 se preparó de una manera similar a la usada para preparar el compuesto 63. EI-MS: 664,4 (M+1).

Preparación del compuesto 166

El compuesto 166 se preparó de una manera similar a la usada para preparar el compuesto 63. EI-MS: 664,4 (M+1).

Preparación del compuesto 167

30 El compuesto 167 se preparó de una manera similar a la usada para preparar el compuesto 142. EI-MS: 351,1 (M+1).

Preparación del compuesto 168

El compuesto 168 se preparó de una manera similar a la usada para preparar el compuesto 142. RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,11 (s, 1H), 4,68 (s, 2H), 4,55 (t, 2H), 3,96 (m, 4H), 3,53 (m, 2H), 3,30 (m, 4H), 3,16 (m, 2H), 2,95 (m, 2H), 2,41 (m, 2H), 2,00-1,78 (m, 5H), 1,50 (m, 1H); EI-MS: 401,3 (M+1).

35 Preparación del compuesto 169

El compuesto 169 se preparó de una manera similar a la usada para preparar el compuesto 142. RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,10 (s, 1H), 6,22 (s, 1H), 4,71 (s, 2H), 4,56 (t, 2H), 3,08 (m, 2H), 2,31 (m, 2H), 2,09 (m, 2H), 1,85 (m, 2H), 1,71 (m, 1H), 1,42-1,18 (m, 6H); EI-MS: 365,2 (M+1).

Preparación del compuesto 170

40 El compuesto 170 se preparó de una manera similar a la usada para preparar el compuesto 142. RMN de ^1H (400 MHz, D_2O) δ 8,05 (s, 1H), 4,73 (s, 2H), 4,60 (t, 2H), 3,96 (m, 4H), 3,35 (m, 4H), 3,07 (m, 2H), 2,34 (m, 2H), 2,03 (m, 2H), 1,85 (m, 2H), 1,69 (m, 1H), 1,42-1,18 (m, 6H); EI-MS: 415,3 (M+1).

Preparación del compuesto 171

El compuesto 171 se preparó de una manera similar a la usada para preparar el compuesto 29. RMN de ^1H (400

MHz, CD₃OD) δ 8,28 (d, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,82 (t, 1H), 7,48-7,42 (m, 2H), 4,86 (s, 2H), 4,62 (m, 1H), 4,56 (t, 2H), 3,52 (m, 2H), 3,24 (m, 2H), 3,07 (m, 2H), 2,31 (m, 2H), 2,22-1,98 (m, 6H), 1,85 (m, 2H), 1,68 (m, 1H), 1,42-1,18 (m, 6H); EI-MS: 464,3 (M+1).

Preparación del compuesto 172

5 El compuesto 172 se preparó de una manera similar a la usada para preparar el compuesto 87. RMN de ¹H (400 MHz, D₂O) δ 8,03 (s, 1H), 4,71 (s, 2H), 4,58 (m, 2H), 4,13 (t, 1H), 3,80-3,50 (m, 9H), 3,22-3,10 (m, 7H), 2,68 (t, 2H), 2,38 (m, 2H), 2,19-2,04 (m, 4H), 1,87 (m, 2H), 1,71 (m, 1H), 1,42-1,18 (m, 6H); EI-MS: 694,4 (M+1).

Preparación del compuesto 173

10 El compuesto 173 se preparó de una manera similar a la usada para preparar el compuesto 1. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,07 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,23-7,16 (m, 2H), 4,84 (s, 2H), 4,57 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 4,38 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,57 (m, 2H), 3,23-3,09 (m, 8H), 2,33 (m, 2H), 2,20-2,02 (m, 6H), 1,92 (m, 2H), 1,82 (m, 2H), 1,65 (m, 1H), 1,38-1,16 (m, 6H); EI-MS: 551,4 (M+1).

Preparación del compuesto 174

15 El compuesto 174 se preparó de una manera similar a la usada para preparar el compuesto 63. RMN de ¹H (400 MHz, D₂O) δ 8,26 (d, 1H), 8,14 (a s, 1H), 7,79 (t, 1H), 7,49-7,42 (m, 2H), 4,87 (s, 2H), 4,61-4,40 (m, 4H), 4,15-4,02 (m, 2H), 3,38-2,88 (m, 8H), 2,58 (m, 2H), 2,36-1,84 (m, 17H), 1,67 (m, 1H), 1,42-1,18 (m, 6H); EI-MS: 692,4 (M+1).

Preparación del compuesto 175

20 El compuesto 175 se preparó de una manera similar a la usada para preparar el compuesto 63. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,20 (d, 1H), 8,08 (a s, 1H), 7,81 (t, 1H), 7,48-7,42 (m, 2H), 4,86 (s, 2H), 4,60-4,44 (m, 5H), 4,02 (m, 1H), 3,31-3,06 (m, 7H), 2,78 (m, 1H), 2,55 (m, 2H), 2,36 (m, 2H), 2,23-1,80 (m, 13H), 1,67 (m, 2H), 1,56 (m, 1H), 1,43-1,19 (m, 6H); EI-MS: 692,4 (M+1).

Preparación del compuesto 176

25 El compuesto 176 se preparó de una manera similar a la usada para preparar el compuesto 1. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,15 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 6,51 (s, 1H), 4,88 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 4,83 (s, 2H), 4,38 (m, 1H), 3,78 (s, 6H), 3,76 (m, 2H), 3,61-3,43 (m, 5H), 3,24-3,15 (m, 3H), 2,20 (m, 2H), 2,06 (m, 2H), 1,94 (m, 2H), 1,83 (m, 2H), 1,67 (m, 1H), 1,41-1,19 (m, 6H); EI-MS: 553,3 (M+1).

Preparación del compuesto 177

30 El compuesto 177 se preparó de una manera similar a la usada para preparar el compuesto 1. RMN de ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 8,04 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,48 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 4,83 (s, 2H), 4,57 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 4,38 (m, 1H), 3,57 (m, 2H), 3,22-3,08 (m, 8H), 2,34 (m, 2H), 2,21-2,01 (m, 6H), 1,95 (m, 2H), 1,79 (m, 2H), 1,61 (m, 1H), 1,36-1,18 (m, 6H); EI-MS: 589,3 (M+1).

Preparación del compuesto 178

35 El compuesto 178 se preparó de una manera similar a la usada para preparar el compuesto 63. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,23 (d, 1H), 8,11 (a s, 1H), 7,80 (t, 1H), 7,48-7,41 (m, 2H), 4,86 (s, 2H), 4,65-4,51 (m, 4H), 4,13-4,02 (m, 2H), 3,63 (m, 1H), 3,40 (t, 2H), 3,06 (m, 2H), 2,98 (m, 2H), 2,81-2,75 (m, 3H), 2,56 (m, 2H), 2,34 (m, 2H), 2,21-2,03 (m, 8H), 1,91-1,18 (m, 12H); EI-MS: 692,4 (M+1).

Preparación del compuesto 179

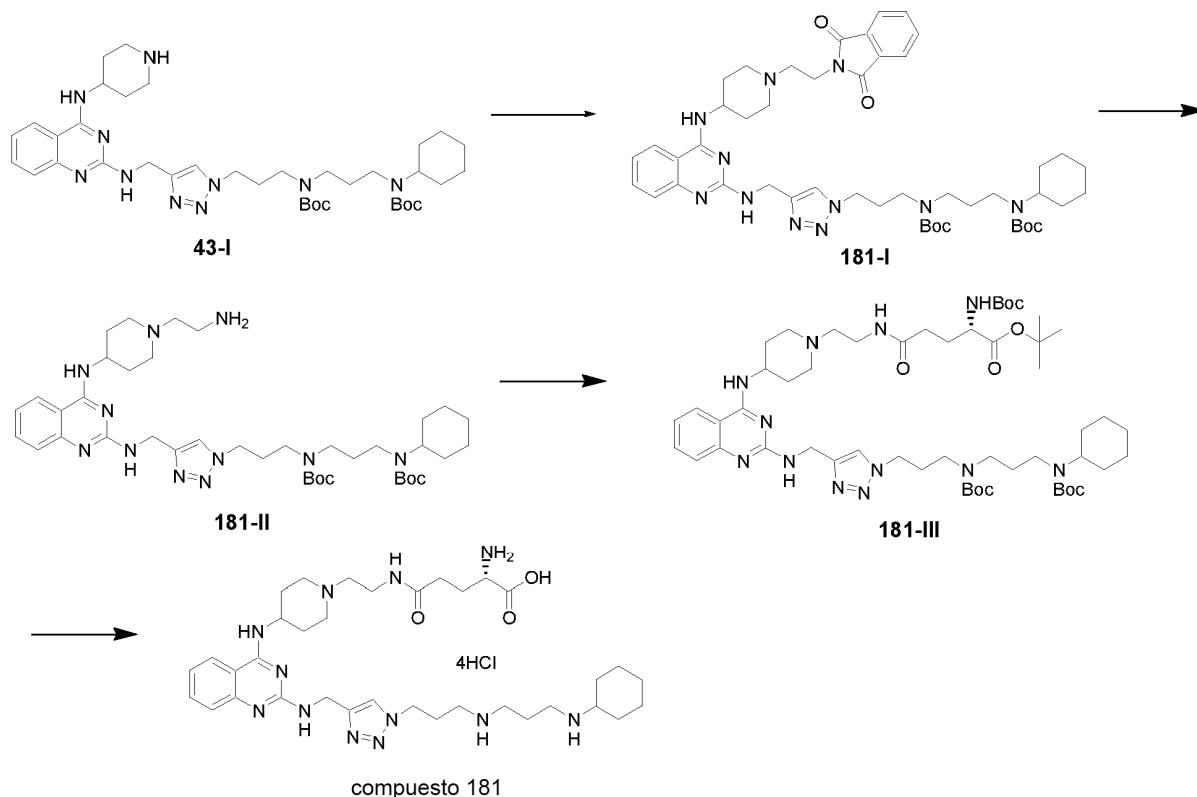
El compuesto 179 se preparó de una manera similar a la usada para preparar el compuesto 57. EI-MS: 580,3 (M+1).

Preparación del compuesto 180

40 El compuesto 180 se preparó de una manera similar a la usada para preparar el compuesto 60. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,22 (s, 1H), 4,69 (s, 2H), 4,62 (m, 2H), 3,80-3,62 (m, 8H), 3,26-3,10 (m, 8H), 2,39 (m, 2H), 2,19-2,10 (m, 4H), 1,87 (m, 2H), 1,71 (m, 1H), 1,42-1,18 (m, 6H); EI-MS: 594,3 (M+1).

Preparación del compuesto 181

45 A continuación, se muestra un esquema para sintetizar el compuesto 181 a partir del compuesto 43-I a través de los intermedios 181-I a 181-III.



A una disolución agitada magnéticamente del compuesto 43-I (362 mg) en acetonitrilo (50 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno se le añadió 2-(2-bromoethyl)-isoindol-1,3-diona (254 mg) y K_2CO_3 (100 mg). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 15 horas y después se extinguió con NH_4Cl acuoso (50 mL, 2 M). La disolución resultante se extrajo con diclorometano (3 x 50 mL). El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhídrico y se filtró. Despues el filtrado se concentró. El residuo obtenido de este modo se purificó mediante una cromatografía de resolución rápida en gel de sílice con MeOH/DCM = 1/19 para producir el compuesto 181-I (301 mg, 67 % de rendimiento) como un sólido.

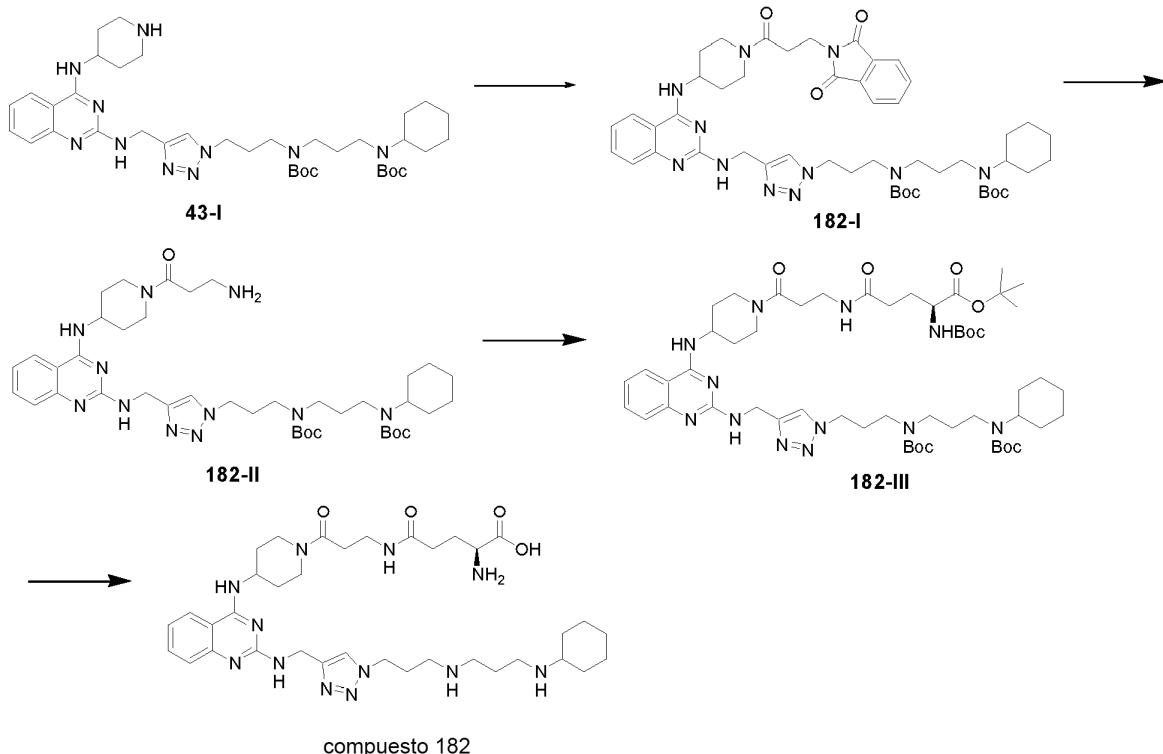
A una disolución agitada del compuesto 181-I (280 mg) en metanol (2,8 mL) se le añadió gota a gota $NH_2NH_2 \cdot H_2O$ al 85 % (200 mg). La mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 15 h. La mezcla se concentró a presión reducida retirando el etanol para obtener el residuo, que se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 50 mL) y K_2CO_3 al 10 % (50 mL). Los extractos se reunieron, se lavaron con H_2O , y se concentraron a presión reducida para obtener el residuo. El residuo obtenido de este modo se purificó mediante una cromatografía de resolución rápida en gel de sílice con MeOH/DCM = 1/19 para producir el compuesto 181-II (220 mg, 92 % de rendimiento) como un sólido.

A una disolución agitada magnéticamente del éster 1-terc-butílico del ácido 2-terc-butoxicarbonilaminopentanodoico (125 mg) en diclorometano (50 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno se le añadió EDCI (100 mg) y HOBr (80 mg) a 25 °C. Despues de agitar la mezcla a 25 °C durante 1 hora, se añadió a la mezcla una disolución del compuesto 181-II (210 mg) en diclorometano (10 mL) en una poción. La mezcla de reacción se agitó durante 6 horas más y despues se vertió en agua. La mezcla resultante se extrajo con diclorometano (3 x 50 mL). Los extractos reunidos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhídrico, se filtraron y se concentraron. El residuo obtenido de este modo se purificó mediante una cromatografía de resolución rápida en gel de sílice con MeOH/DCM = 1/19 para producir el compuesto 181-III (206 mg, 70 % de rendimiento) como un sólido.

Se añadió una disolución de HCl 4 N/dioxano (1,8 mL) a la disolución del compuesto 181-III (196 mg) en diclorometano (3,6 mL) y 1,4-dioxano (3,6 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 15 h y se concentró para producir la sal clorhidrato del compuesto 181 (145 mg, 92 % de rendimiento). RMN de 1H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,25 (d, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,81 (t, 1H), 7,48-7,41 (m, 2H), 4,86 (s, 2H), 4,60-4,59 (m, 3H), 4,10 (t, 1H), 3,82 (m, 2H), 3,40-3,34 (m, 4H), 3,20-3,08 (m, 8H), 2,58 (m, 2H), 2,36 (m, 2H), 2,30-2,12 (m, 10H), 1,88 (m, 2H), 1,70 (m, 1H), 1,42-1,19 (m, 6H); EI-MS: 693,4 (M+1).

Preparación del compuesto 182

A continuación, se muestra un esquema para sintetizar el compuesto 182 a partir del compuesto 43-I a través de los intermedios 182-I a 182-III.



A una disolución agitada magnéticamente del ácido 3-(1,3-dioxo-1,3-dihidroisoindol-2-il)-propiónico (160 mg) en diclorometano (50 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno se le añadió (153 mg) y HOBr (190 mg) a 25 °C. Despues de agitar la mezcla a 25 °C durante 1 hora, se añadió una disolución del compuesto 43-I (362 mg) en diclorometano (10 mL) en una poción. La mezcla de reacción se agitó durante 6 horas más y despues se vertió en agua. La mezcla resultante se extrajo con diclorometano (3 x 50 mL). Los extractos reunidos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhídrico, se filtraron y se concentraron. El residuo obtenido de este modo se purificó mediante una cromatografía de resolución rápida en gel de sílice con MeOH/DCM = 1/19 para producir el compuesto 182-II (320 mg, 69 % de rendimiento) como un sólido.

5 A una disolución agitada del compuesto 182-II (300 mg) en metanol (3 mL) se le añadió gota a gota $\text{NH}_2\text{NH}_2\text{-H}_2\text{O}$ al 85 % (200 mg). La mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 15 h. La mezcla se concentró a presión reducida retirando el etanol para obtener el residuo, que se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 50 mL) y K_2CO_3 al 10 % (50 mL). Los extractos se reunieron, se lavaron con H_2O , y se concentraron a presión reducida para obtener el residuo. El residuo obtenido de este modo se purificó mediante una cromatografía de resolución rápida en gel de sílice con MeOH/DCM = 1/19 para producir el compuesto 182-II (210 mg, 81 % de rendimiento) como un sólido de color amarillo claro.

10 A una disolución agitada magnéticamente del éster 1-terc-butílico del ácido 2-terc-butoxicarbonilaminopentanodioico (115 mg) en diclorometano (50 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno se le añadió EDCI (100 mg) y HOBr (80 mg) a 25 °C. Despues de agitar la mezcla a 25 °C durante 1 hora, se añadió a la mezcla una disolución del compuesto 182-II (200 mg) en diclorometano (10 mL) en una poción. La mezcla de reacción se agitó durante 6 horas más y despues se vertió en agua. La mezcla resultante se extrajo con diclorometano (3 x 50 mL). Los extractos reunidos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhídrico, se filtraron y se concentraron. El residuo obtenido de este modo se purificó mediante una cromatografía de resolución rápida en gel de sílice con MeOH/DCM = 1/19 para producir el compuesto 182-III (202 mg, 74 % de rendimiento) como un sólido.

15 Se añadió una disolución de HCl 4 N/dioxano (1,8 mL) a la disolución del compuesto 182-III (190 mg) en diclorometano (3,6 mL) y 1,4-dioxano (3,6 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 15 h y se concentró para producir la sal clorhidrato del compuesto 182 (130 mg, 89 % de rendimiento). RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,22 (d, 1H), 8,10 (a s, 1H), 7,81 (t, 1H), 7,48-7,41 (m, 2H), 4,86 (s, 2H), 4,61-4,48 (m, 4H), 4,06-4,02 (m, 2H), 3,47 (t, 2H), 3,29 (m, 1H), 3,20-3,11 (m, 6H), 2,81 (m, 1H), 2,67 (t, 2H), 2,49 (t, 2H), 2,36 (m, 2H), 2,23-2,03 (m, 7H), 1,92-1,82 (m, 3H), 1,73 (m, 2H), 1,55 (m, 1H), 1,42-1,18 (m, 6H); EI-MS: 721,5 (M+1).

20 30 Preparación del compuesto 183

El compuesto 183 se preparó de una manera similar a la usada para preparar el compuesto 60. RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,50-8,43 (m, 2H), 4,82-4,70 (m, 4H), 3,98-3,50 (m, 8H), 3,26-3,10 (m, 8H), 2,45 (m, 2H), 2,22-2,06

(m, 4H), 1,96-1,80 (m, 4H), 1,71 (m, 1H), 1,42-1,18 (m, 6H); EI-MS: 608,3 (M+1).

Preparación del compuesto 184

El compuesto 184 se preparó de una manera similar a la usada para preparar el compuesto 63. RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,10 (s, 1H), 4,68 (s, 2H), 4,59 (m, 2H), 4,07 (t, 1H), 3,83-3,55 (m, 6H), 3,20-3,03 (m, 8H), 2,74 (t, 2H), 2,41-2,03 (m, 8H), 1,88 (m, 2H), 1,71 (m, 1H), 1,42-1,18 (m, 6H); EI-MS: 601,4 (M+1).

Preparación del compuesto 185

El compuesto 185 se preparó de una manera similar a la usada para preparar el compuesto 60. RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,14 (s, 1H), 4,86 (s, 2H), 4,76-4,58 (m, 4H), 3,26-3,10 (m, 10H), 2,90 (d, 2H), 2,38 (m, 2H), 2,22-2,10 (m, 4H), 1,96-1,67 (m, 6H), 1,42-1,18 (m, 8H); EI-MS: 622,3 (M+1).

10 Preparación del compuesto 186

El compuesto 186 se preparó de una manera similar a la usada para preparar el compuesto 63. RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,08 (s, 1H), 4,66 (s, 2H), 4,59 (t, 2H), 4,04 (t, 1H), 3,85 (d, 1H), 3,81 (t, 1H), 3,20-2,83 (m, 10H), 2,51 (t, 2H), 2,35 (m, 2H), 2,24-2,10 (m, 7H), 1,96-1,64 (m, 6H), 1,42-1,18 (m, 7H); EI-MS: 629,4 (M+1).

Preparación del compuesto 187

15 El compuesto 187 se preparó de una manera similar a la usada para preparar el compuesto 60. RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,24 (s, 1H), 4,70 (s, 2H), 4,65 (t, 2H), 3,26-3,06 (m, 12H), 2,88 (m, 2H), 2,40 (m, 2H), 2,22-2,10 (m, 4H), 1,94-1,67 (m, 6H), 1,42-1,18 (m, 8H); EI-MS: 622,3 (M+1).

Preparación del compuesto 188

20 El compuesto 188 se preparó de una manera similar a la usada para preparar el compuesto 60. RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,37-8,33 (m, 2H), 4,72 (s, 2H), 4,68 (m, 2H), 3,97 (m, 1H), 3,26-3,06 (m, 10H), 2,87 (d, 2H), 2,42 (m, 2H), 2,22-2,10 (m, 4H), 1,96-1,80 (m, 4H), 1,71 (m, 1H), 1,42-1,18 (m, 8H); EI-MS: 608,3 (M+1).

Preparación del compuesto 189

25 El compuesto 189 se preparó de una manera similar a la usada para preparar el compuesto 63. RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,13 (s, 1H), 4,66 (s, 2H), 4,60 (t, 2H), 4,05 (t, 1H), 3,71-3,55 (m, 4H), 3,20-3,04 (m, 10H), 2,69 (m, 1H), 2,57 (m, 1H), 2,37 (m, 2H), 2,24-2,06 (m, 6H), 1,89-1,83 (m, 4H), 1,73 (m, 1H), 1,42-1,18 (m, 6H); EI-MS: 615,4 (M+1).

Preparación del compuesto 190

30 El compuesto 190 se preparó de una manera similar a la usada para preparar el compuesto 60. RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,21 (d, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,49 (a s, 1H), 7,43 (d, 1H), 4,86 (s, 2H), 4,60 (t, 2H), 4,53 (m, 1H), 4,47 (m, 1H), 4,13 (m, 1H), 3,34 (m, 1H), 3,22-3,07 (m, 8H), 2,83 (m, 1H), 2,38 (m, 2H), 2,21-2,11 (m, 4H), 2,00-1,67 (m, 6H), 1,60 (m, 1H), 1,40-1,17 (m, 6H); EI-MS: 677,3 (M+1).

Preparación del compuesto 191

35 El compuesto 191 se preparó de una manera similar a la usada para preparar el compuesto 63. RMN de ^1H (400 MHz, D_2O) δ 8,04 (s, 1H), 7,45-7,32 (m, 4H), 7,25 (m, 1H), 4,76 (s, 2H), 4,62 (d, 1H), 4,56 (t, 2H), 4,29 (d, 1H), 4,12 (t, 1H), 3,68-3,56 (m, 4H), 3,38-3,10 (m, 10H), 2,42 (t, 2H), 2,36 (m, 2H), 2,30-2,04 (m, 6H), 1,93-1,83 (m, 2H), 1,70 (m, 1H), 1,42-1,18 (m, 6H); EI-MS: 690,4 (M+1).

Preparación del compuesto 192

40 El compuesto 192 se preparó de una manera similar a la usada para preparar el compuesto 63. RMN de ^1H (400 MHz, D_2O) δ 7,99 (s, 1H), 6,18 (s, 1H), 4,82 (s, 2H), 4,57 (t, 2H), 4,30 (m, 1H), 4,18-4,03 (m, 2H), 3,94 (m, 1H), 3,27 (m, 1H), 3,22-3,12 (m, 6H), 2,89 (m, 1H), 2,73 (m, 2H), 2,35 (m, 2H), 2,30-2,21 (m, 5H), 2,18-1,80 (m, 8H), 1,68 (m, 2H), 1,56 (m, 1H), 1,42-1,18 (m, 6H); EI-MS: 614,4 (M+1).

Preparación del compuesto 193

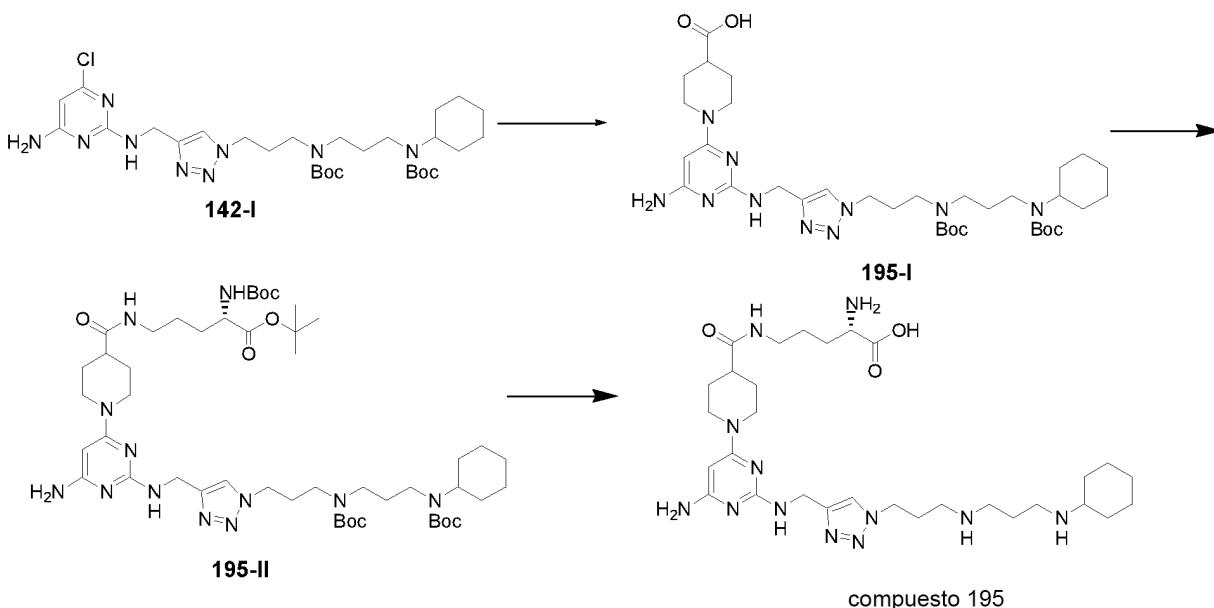
45 El compuesto 193 se preparó de una manera similar a la usada para preparar el compuesto 87. RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,22 (d, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,81 (t, 1H), 7,48-7,41 (m, 2H), 4,86 (s, 2H), 4,64-4,48 (m, 4H), 4,03 (m, 1H), 3,87 (m, 2H), 3,65 (m, 1H), 3,48 (m, 2H), 3,38-3,06 (m, 7H), 2,85 (m, 1H), 2,72 (m, 2H), 2,41 (m, 2H), 2,24-1,81 (m, 14H), 1,78-1,60 (m, 3H), 1,42-1,18 (m, 6H); EI-MS: 865,4 (M+1).

Preparación del compuesto 194

El compuesto 194 se preparó de una manera similar a la usada para preparar el compuesto 63. EI-MS: 629,4 (M+1).

Preparación del compuesto 195

A continuación, se muestra un esquema para sintetizar el compuesto 195 a partir del compuesto 142-I a través de los intermedios 195-I y 195-II.



5 A una disolución agitada magnéticamente del compuesto 142-I (311 mg) en 1-pentanol (2 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno se le añadió ácido piperidin-4-carboxílico (129 mg). La mezcla se agitó a 150 °C durante 4 horas y después se extinguío con NH₄Cl acuoso (50 mL, 2 M). La disolución resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 mL). Los extractos reunidos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhídrico y se filtraron. Despues el filtrado se concentró. El residuo obtenido de este modo se purificó mediante una cromatografía de resolución rápida en gel de sílice con MeOH/DCM (1:1) para producir el compuesto 195-I (260 mg, 73 % de rendimiento) como un sólido.

10 A una disolución agitada magnéticamente de 195-I (240 mg) en diclorometano (50 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno se le añadió EDCI (100 mg) y HOBT (80 mg) a 25 °C. Despues de agitar la mezcla a 25 °C durante 1 hora, se añadió a la mezcla una disolución del compuesto éster terc-butílico del ácido 5-amino-2-terc-butoxicarbonilaminopentanoico (140 mg) en diclorometano (10 mL) en una poción. La mezcla de reacción se agitó durante 6 horas más y después se vertió en agua. La mezcla resultante se extrajo con diclorometano (3 x 50 mL). Los extractos reunidos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhídrico, se filtraron y se concentraron. El residuo obtenido de este modo se purificó mediante una cromatografía de resolución rápida en gel de sílice con MeOH/DCM = 1/19 para producir el compuesto 195-II (230 mg, 70 % de rendimiento) como un sólido.

15 20 Se añadió una disolución de HCl 4 N/dioxano (2,2 mL) a la disolución del compuesto 195-II (220 mg) en diclorometano (4,4 mL) y 1,4-dioxano (4,4 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 15 h y se concentró para producir la sal clorhidrato del compuesto 195 (149 mg, 90 % de rendimiento). RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,16 (s, 1H), 4,88 (s, 2H), 4,75-4,58 (m, 4H), 4,06 (m, 1H), 3,30-3,06 (m, 10H), 2,58 (m, 1H), 2,37 (m, 2H), 2,22-2,06 (m, 4H), 2,04-1,56 (m, 11H), 1,42-1,18 (m, 6H); EI-MS: 629,4 (M+1).

25 Preparación del compuesto 196

El compuesto 194 se preparó de una manera similar a la usada para preparar los compuestos 63 y 142. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,14 (s, 1H), 4,88 (s, 2H), 4,70 (d, 1H), 4,67 (d, 1H), 4,60 (t, 2H), 4,06 (m, 1H), 3,75 (m, 1H), 3,30-3,06 (m, 8H), 2,50 (m, 2H), 2,38 (m, 2H), 2,18-1,80 (m, 11H), 1,69-1,61 (m, 2H), 1,42-1,18 (m, 6H); EI-MS: 615,4 (M+1).

30 Preparación del compuesto 197

El compuesto 194 se preparó de una manera similar a la usada para preparar el compuesto 60. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,22 (d, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,80 (t, 1H), 7,48-7,41 (m, 2H), 4,86 (s, 2H), 4,62 (t, 2H), 4,60-4,44 (m, 2H), 4,13 (m, 1H), 3,30 (m, 1H), 3,22-3,06 (m, 8H), 2,84 (m, 1H), 2,39 (m, 2H), 2,20-2,10 (m, 4H), 2,02-1,82 (m, 4H), 1,71 (m, 2H), 1,61 (m, 1H), 1,40-1,17 (m, 6H); EI-MS: 643,3 (M+1).

Preparación del compuesto 198

El compuesto 198 se preparó de una manera similar a la usada para preparar los compuestos 87 y 182. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,22 (d, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,80 (t, 1H), 7,48-7,41 (m, 2H), 4,86 (s, 2H), 4,68-4,51 (m, 5H), 4,18 (m, 1H), 3,89 (m, 1H), 3,65 (m, 2H), 3,54 (m, 2H), 3,38 (m, 1H), 3,22-3,08 (m, 6H), 2,85 (m, 1H), 2,60 (t, 2H), 2,41-2,30 (m, 4H), 2,21-1,81 (m, 14H), 1,78-1,60 (m, 3H), 1,42-1,18 (m, 6H); EI-MS: 854,5 (M+1).

Preparación del compuesto 199

El compuesto 199 se preparó de una manera similar a la usada para preparar los compuestos 63 y 182. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,20 (d, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,81 (t, 1H), 7,48-7,41 (m, 2H), 4,86 (s, 2H), 4,61-4,52 (m, 5H), 4,16 (m, 1H), 4,06 (m, 1H), 3,38 (m, 1H), 3,20-3,07 (m, 8H), 2,88 (m, 1H), 2,68 (m, 2H), 2,41-2,22 (m, 4H), 2,21-1,82 (m, 12H), 1,78-1,60 (m, 3H), 1,42-1,18 (m, 6H); EI-MS: 747,4 (M+1).

Preparación del compuesto 200

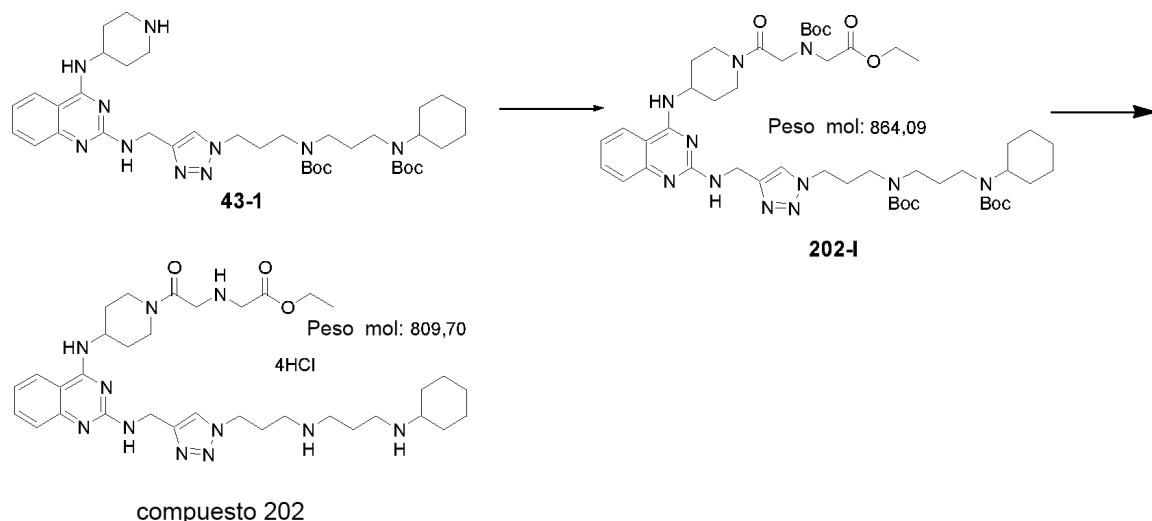
El compuesto 200 se preparó de una manera similar a la usada para preparar el compuesto 182. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,28-8,24 (m, 2H), 7,81 (t, 1H), 7,48-7,32 (m, 2H), 4,86 (s, 2H), 4,68-4,57 (m, 4H), 4,08 (m, 1H), 3,24-3,04 (m, 7H), 2,95 (m, 2H), 2,83 (m, 1H), 2,51 (m, 2H), 2,40 (m, 2H), 2,20-1,80 (m, 8H), 1,78-1,43 (m, 7H), 1,42-1,18 (m, 8H); EI-MS: 634,4 (M+1).

Preparación del compuesto 201

El compuesto 201 se preparó de una manera similar a la usada para preparar el compuesto 61. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,21 (s, 1H), 7,47-7,32 (m, 5H), 6,03 (s, 1H), 5,30 (m, 2H), 4,79 (s, 2H), 4,63 (t, 2H), 4,33 (m, 1H), 4,21-4,06 (m, 2H), 3,76 (m, 1H), 3,22-3,12 (m, 9H), 2,89 (m, 1H), 2,61 (m, 2H), 2,39 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,30-1,80 (m, 11H), 1,68 (m, 1H), 1,56-1,18 (m, 7H); EI-MS: 704,4 (M+1).

Preparación del compuesto 202

A continuación, se muestra un esquema para sintetizar el compuesto 202 a partir del compuesto 43-I a través del intermedio 202-I.



25 A una disolución agitada magnéticamente del ácido (etoxicarbonilmetilamino)acético (161 mg) en diclorometano (50 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno se le añadió EDCI (153 mg) y HOBt (190 mg) a 25 °C. Después de agitar la mezcla a 25 °C durante 1 h, se añadió a la mezcla una disolución del compuesto 43-I (362 mg) en diclorometano (10 mL) en una poción. La mezcla de reacción se agitó durante 6 horas más y después se vertió en agua. La mezcla resultante se extrajo con diclorometano (3 x 50 mL). Los extractos reunidos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhídrido, se filtraron y se concentraron. El residuo obtenido de este modo se purificó mediante una cromatografía de resolución rápida en gel de sílice con MeOH/DCM = 1/19 para producir el compuesto 202-I (312 mg, 64 % de rendimiento) como un sólido.

Se añadió una disolución de HCl 4 N/dioxano (1,8 mL) a la disolución del compuesto 202-I (150 mg) en diclorometano (3,6 mL) y 1,4-dioxano (3,6 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 15 horas y se concentró para

producir la sal clorhidrato del compuesto 202 (110 mg, 87 % de rendimiento). EI-MS: 664,4 (M+1).

Preparación del compuesto 203

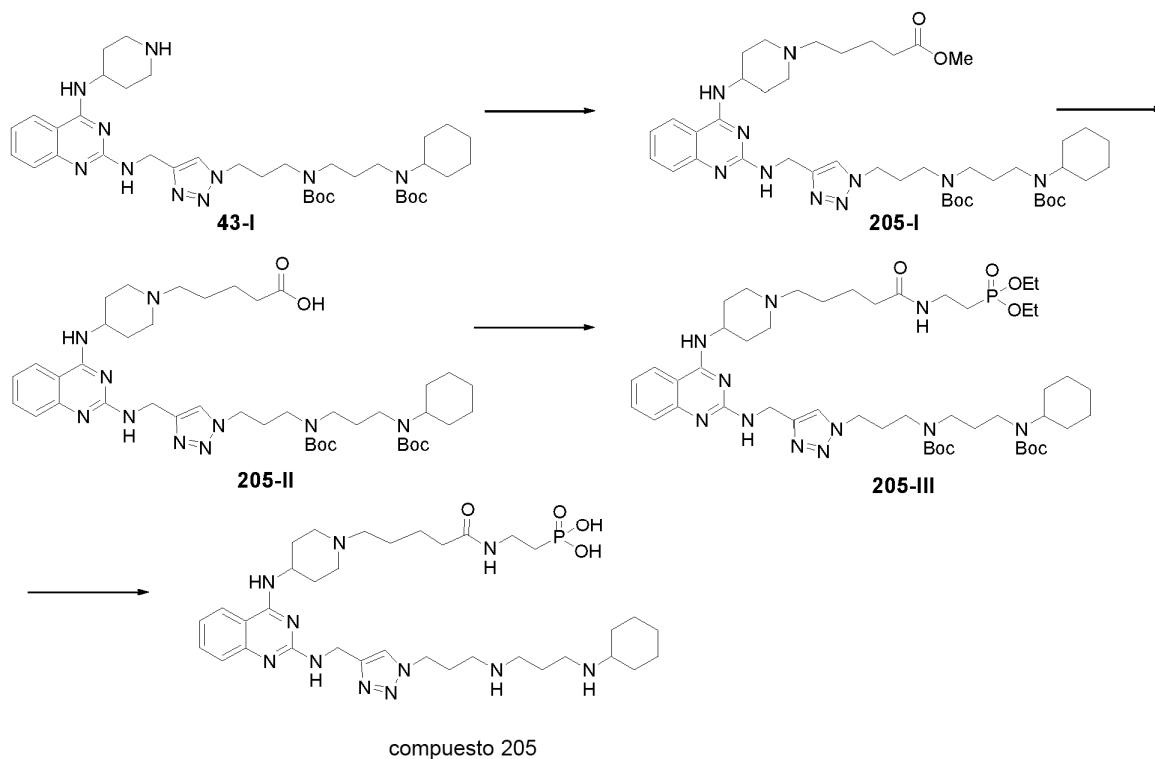
El compuesto 203 se preparó de una manera similar a la usada para preparar el compuesto 63. EI-MS: 629,4 (M+1).

Preparación del compuesto 204

- 5 El compuesto 204 se preparó de una manera similar a la usada para preparar el compuesto 182. RMN de ^1H (400 MHz, D_2O) δ 8,04-8,01 (m, 2H), 7,83 (t, 1H), 7,48-7,43 (m, 2H), 4,86 (s, 2H), 4,59 (t, 2H), 4,45-4,41 (m, 2H), 4,10 (m, 1H), 4,07 (m, 1H), 3,29-3,12 (m, 9H), 2,81 (m, 1H), 2,57-2,48 (m, 4H), 2,35 (m, 2H), 2,24 (m, 2H), 2,19-1,82 (m, 8H), 1,75-1,55 (m, 9H), 1,42-1,18 (m, 6H); EI-MS: 763,5 (M+1).

Preparación del compuesto 205

- 10 A continuación, se muestra un esquema para sintetizar el compuesto 205 a partir del compuesto 43-I a través de los intermedios 205-I a 205-III.



- 15 A una disolución agitada magnéticamente del compuesto 43-I (362 mg) en DCM (50 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno se le añadió el éster metílico del ácido 5-bromopentanoico (194 mg) y TEA (200 mg). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 15 horas y después se extinguío con NH₄Cl acuoso (50 mL, 2 M). La disolución resultante se extrajo con diclorometano (3 x 50 mL). El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhídrido y se filtró. Después el filtrado se concentró. El residuo obtenido de este modo se purificó mediante una cromatografía de resolución rápida en gel de sílice con MeOH/DCM = 1/19 para producir el compuesto 205-I (300 mg, 71 % de rendimiento) como un sólido.

- 20 A una disolución agitada magnéticamente del compuesto 205-I (280 mg) en THF (5 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno se le añadió LiOH acuoso (0,5 M, 5 mL). La mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 15 h y después se acidificó con HCl 1 N acuoso (12 mL). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). Los extractos reunidos se concentraron. El residuo obtenido de este modo se purificó mediante una cromatografía de resolución rápida en gel de sílice con MeOH/DCM (1:3) para producir el compuesto 205-II (235 mg, 87 % de rendimiento) como un sólido.

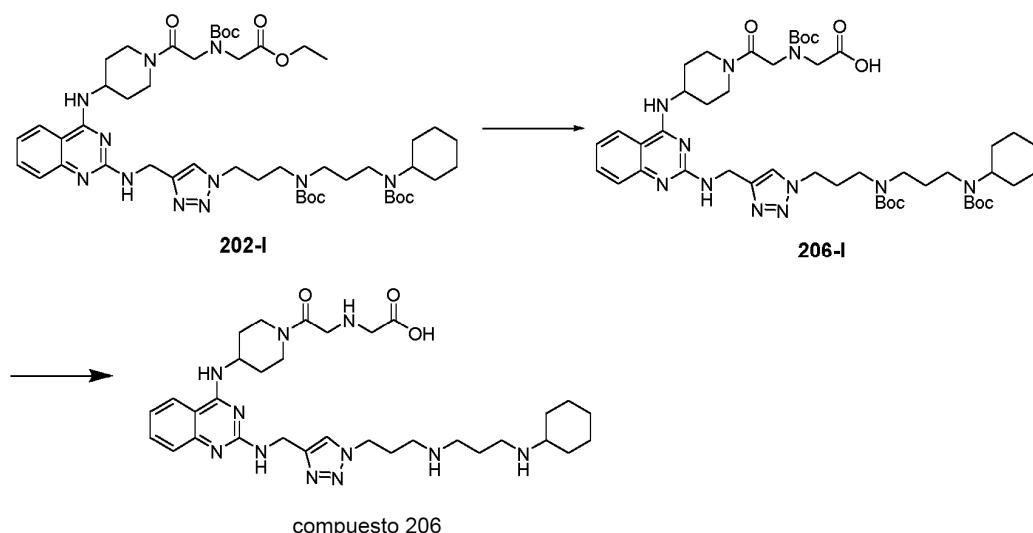
25 A una disolución agitada magnéticamente de 205-II (220 mg) en diclorometano (50 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno se le añadió EDCI (100 mg) y HOBr (80 mg) a 25 °C. Después de agitar la mezcla a 25 °C durante 1 hora, se añadió a la mezcla una disolución del compuesto éster dietílico del ácido (2-amino-etil)fosfónico (115 mg) en diclorometano (10 mL) en una poción. La mezcla de reacción se agitó durante 6 horas más y después se vertió en

agua. La mezcla resultante se extrajo con diclorometano (3 x 50 mL). Los extractos reunidos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo obtenido de este modo se purificó mediante una cromatografía de resolución rápida en gel de sílice con MeOH/DCM = 1/19 para producir el compuesto 205-III (230 mg, 76 % de rendimiento) como un sólido.

- 5 Se añadió TMSBr (1 mL) a la disolución del compuesto 205-III (220 mg) en diclorometano (15 mL). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 15 horas y se concentró para producir la sal bromhidrato del compuesto 205 (186 mg, 86 % de rendimiento). RMN de ¹H (400 MHz, D₂O) δ 8,05-8,03 (m, 2H), 7,84 (t, 1H), 7,49-7,45 (m, 2H), 4,89 (s, 2H), 4,59 (t, 2H), 4,56 (m, 1H), 3,76 (m, 2H), 3,47 (m, 2H), 3,23-3,12 (m, 10H), 2,41-2,35 (m, 4H), 2,30-2,02 (m, 7H), 1,98-1,63 (m, 10H), 1,42-1,18 (m, 6H); EI-MS: 728,5 (M+1).

10 Preparación del compuesto 206

A continuación, se muestra un esquema para sintetizar el compuesto 206 a partir del compuesto 202-I a través del intermedio 206-I.



- 15 A una disolución agitada magnéticamente del compuesto 202-I (150 mg) en THF (5 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno se le añadió LiOH acuoso (0,5 M, 5 mL). La mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 15 horas y después se acidificó con HCl 1 N acuoso (12 mL). La mezcla resultante se extrajo con diclorometano (3 x 50 mL). Los extractos reunidos se concentraron. El residuo obtenido de este modo se purificó mediante una cromatografía de resolución rápida en gel de sílice con MeOH/DCM (1:3) para producir el compuesto 206-I (110 mg, 76 % de rendimiento) como un sólido.

- 20 Se añadió una disolución de HCl 4 N/dioxano (1,3 mL) a la disolución del compuesto 206-I (150 mg) en diclorometano (2,6 mL) y 1,4-dioxano (2,6 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 15 h y se concentró para producir la sal clorhidrato del compuesto 206 (83 mg, 88 % de rendimiento). RMN de ¹H (400 MHz, D₂O) δ 8,04-8,01 (m, 2H), 7,82 (t, 1H), 7,47-7,42 (m, 2H), 4,83 (s, 2H), 4,58 (t, 2H), 4,46-4,42 (m, 2H), 4,33 (d, 1H), 4,31 (d, 1H), 4,04 (m, 2H), 3,81 (m, 1H), 3,30 (m, 1H), 3,19-3,12 (m, 6H), 2,93 (m, 1H), 2,36 (m, 2H), 2,19-1,83 (m, 8H), 1,71 (m, 2H), 1,61 (m, 1H), 1,40-1,17 (m, 6H); EI-MS: 636,4 (M+1).

Preparación del compuesto 207

- 30 El compuesto 207 se preparó de una manera similar a la usada para preparar los compuestos 182 y 205. RMN de ¹H (400 MHz, D₂O) δ 8,04 (s, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,83 (t, 1H), 7,46-7,42 (m, 2H), 4,84 (s, 2H), 4,59 (t, 2H), 4,46-4,42 (m, 2H), 4,10 (m, 1H), 4,03 (m, 1H), 3,58-3,50 (m, 4H), 3,29 (m, 1H), 3,20-3,12 (m, 6H), 2,83 (m, 1H), 2,76 (m, 2H), 2,46 (t, 2H), 2,36 (m, 2H), 2,22 (m, 2H), 2,19-1,96 (m, 5H), 1,90-1,86 (m, 3H), 1,69 (m, 2H), 1,58 (m, 1H), 1,42-1,18 (m, 6H); EI-MS: 814,4 (M+1).

Preparación del compuesto 208

- 35 El compuesto 208 se preparó de una manera similar a la usada para preparar el compuesto 87. RMN de ¹H (400 MHz, D₂O) δ 8,01 (s, 1H), 4,78 (s, 2H), 4,59 (t, 2H), 4,29 (m, 1H), 4,13 (t, 1H), 4,07 (m, 1H), 3,79 (m, 1H), 3,61 (m, 2H), 3,28-3,12 (m, 7H), 2,91 (m, 1H), 2,67 (t, 2H), 2,36 (t, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,22-1,81 (m, 10H), 1,68 (m, 2H), 1,58

(m, 1H), 1,42-1,18 (m, 6H); EI-MS: 707,4 (M+1).

Preparación del compuesto 209

El compuesto 209 se preparó de una manera similar a la usada para preparar los compuestos 181 y 87. RMN de ^1H (400 MHz, D_2O) δ 8,06-8,04 (m, 2H), 7,85 (t, 1H), 7,51-7,44 (m, 2H), 4,87 (s, 2H), 4,59 (t, 2H), 4,54 (m, 1H), 4,04 (t, 1H), 3,80 (m, 2H), 3,70 (t, 2H), 3,47 (m, 2H), 3,41 (m, 2H), 3,26-3,12 (m, 8H), 2,50 (t, 2H), 2,36 (m, 2H), 2,28-2,22 (m, 4H), 2,19-2,01 (m, 6H), 1,93 (t, 2H), 1,87 (m, 2H), 1,70 (m, 1H), 1,42-1,18 (m, 6H); EI-MS: 800,4 (M+1).

Preparación del compuesto 210

El compuesto 210 se preparó de una manera similar a la usada para preparar el compuesto 87. RMN de ^1H (400 MHz, D_2O) δ 8,04 (s, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,83 (t, 1H), 7,46-7,42 (m, 2H), 4,82 (s, 2H), 4,59 (t, 2H), 4,48-4,41 (m, 2H), 4,36 (d, 1H), 4,33 (d, 1H), 4,07 (s, 2H), 3,78 (m, 1H), 3,61 (d, 1H), 3,54 (d, 1H), 3,33 (m, 1H), 3,20-3,12 (m, 6H), 2,94 (m, 1H), 2,36 (m, 2H), 2,17-1,80 (m, 8H), 1,72 (m, 2H), 1,62 (m, 1H), 1,41-1,18 (m, 6H); EI-MS: 729,4 (M+1).

Preparación del compuesto 211

El compuesto 211 se preparó de una manera similar a la usada para preparar el compuesto 202. EI-MS: 678,4 (M+1).

15 Preparación del compuesto 212

El compuesto 212 se preparó de una manera similar a la usada para preparar el compuesto 195. EI-MS: 551,3 (M+1).

Preparación del compuesto 213

20 El compuesto 213 se preparó de una manera similar a la usada para preparar el compuesto 206. RMN de ^1H (400 MHz, D_2O) δ 8,05 (s, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,82 (t, 1H), 7,46-7,42 (m, 2H), 4,89 (s, 2H), 4,59 (t, 2H), 4,48-4,42 (m, 2H), 4,01 (m, 1H), 3,95 (s, 2H), 3,46 (t, 2H), 3,30 (m, 1H), 3,20-3,11 (m, 6H), 3,03 (t, 2H), 2,86 (m, 1H), 2,36 (m, 2H), 2,18-2,10 (m, 6H), 1,87 (m, 2H), 1,71 (m, 2H), 1,58 (m, 1H), 1,41-1,19 (m, 6H); EI-MS: 650,4 (M+1).

Preparación del compuesto 214

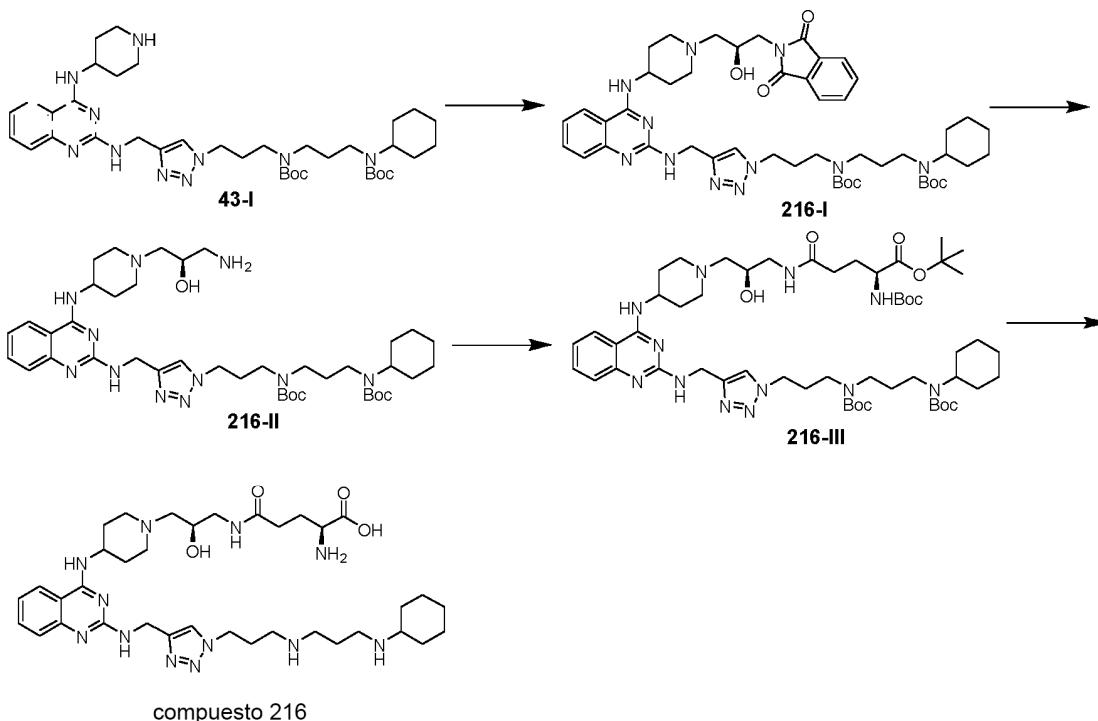
25 El compuesto 214 se preparó de una manera similar a la usada para preparar el compuesto 59. RMN de ^1H (400 MHz, D_2O) δ 8,07-8,04 (m, 2H), 7,84 (t, 1H), 7,52-7,44 (m, 2H), 4,89 (s, 2H), 4,60-4,42 (m, 3H), 3,78 (m, 2H), 3,51 (t, 2H), 3,22-3,08 (m, 8H), 2,89 (t, 2H), 2,38 (m, 2H), 2,26 (m, 2H), 2,20-2,09 (m, 4H), 2,00 (m, 2H), 1,88 (m, 2H), 1,71 (m, 1H), 1,43-1,18 (m, 6H); EI-MS: 593,4 (M+1).

Preparación del compuesto 215

30 El compuesto 215 se preparó de una manera similar a la usada para preparar el compuesto 195. EI-MS: 714,4 (M+1).

Preparación del compuesto 216

A continuación, se muestra un esquema para sintetizar el compuesto 216 a partir del compuesto 43-I a través de los intermedios 216-I a 216-III.



A una disolución agitada magnéticamente del compuesto 43-I (362 mg) en etanol (50 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno se le añadió 2-oxiranilmetilisoindol-1,3-diona (203 mg). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 15 horas y después se extinguió con NH₄Cl acuoso (50 mL, 2 M). La disolución resultante se extrajo con diclorometano (3 x 50 mL). El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhídrico y se filtró. Despues el filtrado se concentró. El residuo obtenido de este modo se purificó mediante una cromatografía de resolución rápida en gel de sílice con MeOH/DCM = 1/19 para producir el compuesto 216-I (311 mg, 67 % de rendimiento) como un sólido.

5 A una disolución agitada del compuesto 216-I (300 mg) en metanol (2,8 mL) se le añadió gota a gota NH₂NH₂·H₂O al 85 % (200 mg). La mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 15 h. La mezcla se concentró a presión reducida retirando el etanol para obtener el residuo, que se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 50 mL) y K₂CO₃ al 10 % (50 mL). Los extractos se reunieron, se lavaron con H₂O, y se concentraron a presión reducida para obtener el residuo. El residuo obtenido de este modo se purificó mediante una cromatografía de resolución rápida en gel de sílice con MeOH/DCM = 1/19 para producir el compuesto 216-II (220 mg, 86 % de rendimiento) como un sólido.

10 A una disolución agitada magnéticamente del éster 1-terc-butílico del ácido 2-terc-butoxicarbonilaminopentanodioico (120 mg) en diclorometano (50 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno se le añadió EDCI (100 mg) y HOBt (80 mg) a 25 °C. Después de agitar la mezcla a 25 °C durante 1 hora, se añadió a la mezcla una disolución del compuesto 216-II (218 mg) en diclorometano (10 mL) en una poción. La mezcla de reacción se agitó durante 6 h más y después se vertió en agua. La mezcla resultante se extrajo con diclorometano (3 x 50 mL). Los extractos reunidos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhídrico, se filtraron y se concentraron. El residuo obtenido de este modo se purificó mediante una cromatografía de resolución rápida en gel de sílice con MeOH/DCM = 1/19 para producir el compuesto 216-III (202 mg, 68 % de rendimiento) como un sólido.

15 A una disolución agitada magnéticamente del éster 1-terc-butílico del ácido 2-terc-butoxicarbonilaminopentanodioico (120 mg) en diclorometano (50 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno se le añadió EDCI (100 mg) y HOBt (80 mg) a 25 °C. Después de agitar la mezcla a 25 °C durante 1 hora, se añadió a la mezcla una disolución del compuesto 216-II (218 mg) en diclorometano (10 mL) en una poción. La mezcla de reacción se agitó durante 6 h más y después se vertió en agua. La mezcla resultante se extrajo con diclorometano (3 x 50 mL). Los extractos reunidos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhídrico, se filtraron y se concentraron. El residuo obtenido de este modo se purificó mediante una cromatografía de resolución rápida en gel de sílice con MeOH/DCM = 1/19 para producir el compuesto 216-III (202 mg, 68 % de rendimiento) como un sólido.

20 Se añadió una disolución de HCl 4 N/dioxano (1,8 mL) a la disolución del compuesto 216-III (198 mg) en diclorometano (3,6 mL) y 1,4-dioxano (3,6 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 15 horas y se concentró para producir la sal clorhidrato del compuesto 216 (145 mg, 91 % de rendimiento). RMN de ¹H (400 MHz, D₂O) δ 8,07-8,04 (m, 2H), 7,85 (t, 1H), 7,51-7,46 (m, 2H), 4,89 (s, 2H), 4,57 (t, 2H), 4,30 (m, 1H), 3,96 (m, 1H), 3,80 (m, 1H), 3,56-3,10 (m, 14H), 2,55 (m, 2H), 2,36 (m, 2H), 2,30-2,00 (m, 10H), 1,88 (m, 2H), 1,70 (m, 1H), 1,42-1,18 (m, 6H); EI-MS: 723,4 (M+1).

Preparación del compuesto 217

25 El compuesto 217 se preparó de una manera similar a la usada para preparar el compuesto 202. RMN de ¹H (400 MHz, D₂O) δ 8,02 (s, 1H), 4,76 (s, 2H), 4,58 (t, 2H), 4,36 (q, 2H), 4,10 (s, 2H), 3,80-3,62 (m, 8H), 3,46 (t, 2H), 3,21-3,11 (m, 6H), 3,02 (t, 2H), 2,36 (m, 2H), 2,20-1,98 (m, 4H), 1,88 (m, 2H), 1,67 (m, 1H), 1,41-1,18 (m, 9H); EI-MS: 629,4 (M+1).

Preparación del compuesto 218

El compuesto 218 se preparó de una manera similar a la usada para preparar los compuestos 216 y 87. RMN de ^1H (400 MHz, D_2O) δ 8,07-8,01 (m, 2H), 7,83 (t, 1H), 7,49-7,43 (m, 2H), 4,88 (s, 2H), 4,57 (t, 2H), 4,28 (m, 1H), 4,05 (m, 1H), 3,78 (m, 1H), 3,56-3,08 (m, 16H), 2,50 (m, 2H), 2,35 (m, 2H), 2,30-1,90 (m, 12H), 1,86 (m, 2H), 1,69 (m, 1H), 1,42-1,18 (m, 6H); EI-MS: 830,4 (M+1).

5 Preparación del compuesto 219

El compuesto 219 se preparó de una manera similar a la usada para preparar el compuesto 206. RMN de ^1H (400 MHz, D_2O) δ 8,04 (s, 1H), 4,73 (s, 2H), 4,58 (t, 2H), 3,94 (s, 2H), 3,80-3,66 (m, 8H), 3,46 (t, 2H), 3,23-3,12 (m, 6H), 3,01 (t, 2H), 2,36 (m, 2H), 2,20-2,05 (m, 4H), 1,88 (m, 2H), 1,71 (m, 1H), 1,41-1,18 (m, 6H); EI-MS: 601,4 (M+1).

Preparación del compuesto 220

10 El compuesto 220 se preparó de una manera similar a la usada para preparar el compuesto 195. EI-MS: 665,4 (M+1).

Preparación del compuesto 221

15 El compuesto 221 se preparó de una manera similar a la usada para preparar el compuesto 182. RMN de ^1H (400 MHz, D_2O) δ 8,07 (s, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,79 (t, 1H), 7,44-7,38 (m, 2H), 4,86 (s, 2H), 4,59 (t, 2H), 4,48-4,39 (m, 2H), 4,08 (m, 1H), 3,38-3,12 (m, 11H), 2,82 (m, 1H), 2,54 (t, 2H), 2,37 (m, 2H), 2,20-2,00 (m, 6H), 1,97-1,62 (m, 8H), 1,60-1,18 (m, 11H); EI-MS: 742,4 (M+1).

Preparación del compuesto 222

20 El compuesto 222 se preparó de una manera similar a la usada para preparar el compuesto 182. RMN de ^1H (400 MHz, D_2O) δ 8,06 (s, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,80 (t, 1H), 7,44-7,40 (m, 2H), 4,86 (s, 2H), 4,59 (t, 2H), 4,48-4,39 (m, 2H), 4,07 (m, 1H), 3,45 (m, 4H), 3,34-3,26 (m, 3H), 3,20-3,12 (m, 6H), 2,82 (m, 1H), 2,55 (t, 2H), 2,36 (m, 2H), 2,20-2,00 (m, 10H), 1,92-1,78 (m, 4H), 1,77-1,64 (m, 4H), 1,58-1,42 (m, 3H), 1,42-1,18 (m, 6H); EI-MS: 850,4 (M+1).

Preparación del compuesto 223

25 El compuesto 223 se preparó de una manera similar a la usada para preparar el compuesto 182. RMN de ^1H (400 MHz, D_2O) δ 8,04 (s, 1H), 7,98 (d, 1H), 7,80 (t, 1H), 7,46-7,38 (m, 2H), 4,86 (s, 2H), 4,58 (t, 2H), 4,48-4,37 (m, 2H), 3,98 (m, 1H), 3,41-3,23 (m, 5H), 3,20-3,12 (m, 6H), 2,99 (t, 2H), 2,82 (m, 1H), 2,36 (m, 2H), 2,17-1,98 (m, 7H), 1,97-1,80 (m, 3H), 1,69 (m, 2H), 1,56 (m, 1H), 1,41-1,18 (m, 6H); EI-MS: 700,4 (M+1).

Preparación del compuesto 224

30 El compuesto 224 se preparó de una manera similar a la usada para preparar el compuesto 63. RMN de ^1H (400 MHz, D_2O) δ 8,06 (s, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,82 (t, 1H), 7,48-7,42 (m, 2H), 4,87 (s, 2H), 4,60 (t, 2H), 4,48-4,38 (m, 2H), 4,30 (m, 1H), 4,13 (m, 1H), 4,05 (m, 1H), 3,38-3,12 (m, 7H), 2,85 (m, 1H), 2,77 (m, 2H), 2,40 (m, 2H), 2,29 (m, 2H), 2,18-1,83 (m, 6H), 1,71 (m, 2H), 1,56 (m, 1H), 1,42-1,18 (m, 6H); EI-MS: 666,4 (M+1).

Preparación del compuesto 225

35 El compuesto 225 se preparó de una manera similar a la usada para preparar los compuestos 182 y 60. RMN de ^1H (400 MHz, D_2O) δ 8,06 (s, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,81 (t, 1H), 7,46-7,40 (m, 2H), 4,86 (s, 2H), 4,60 (t, 2H), 4,48-4,36 (m, 2H), 4,07 (m, 1H), 3,33-3,15 (m, 9H), 2,85-2,81 (m, 3H), 2,53 (t, 2H), 2,37 (m, 2H), 2,17-1,80 (m, 8H), 1,76-1,52 (m, 7H), 1,41-1,18 (m, 8H); EI-MS: 756,4 (M+1).

Preparación del compuesto 226

40 El compuesto 226 se preparó de una manera similar a la usada para preparar el compuesto 216. RMN de ^1H (400 MHz, D_2O) δ 8,06 (s, 1H), 8,03 (m, 2H), 7,83 (t, 1H), 7,51-7,42 (m, 2H), 4,88 (s, 2H), 4,57 (t, 2H), 4,07 (m, 1H), 3,95 (m, 1H), 3,74 (m, 2H), 3,38 (m, 1H), 3,30-3,06 (m, 6H), 2,93 (m, 1H), 2,47 (m, 2H), 2,34 (m, 2H), 2,20-2,00 (m, 6H), 1,84 (m, 2H), 1,67 (m, 1H), 1,42-1,18 (m, 6H); EI-MS: 640,4 (M+1).

Preparación del compuesto 227

45 El compuesto 227 se preparó de una manera similar a la usada para preparar el compuesto 182. RMN de ^1H (400 MHz, D_2O) δ 8,06 (s, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,87 (t, 1H), 7,50-7,43 (m, 2H), 4,88 (s, 2H), 4,60 (t, 2H), 4,51-4,43 (m, 2H), 4,07-3,83 (m, 3H), 3,41 (m, 1H), 3,22-3,13 (m, 8H), 2,96 (m, 1H), 2,71 (m, 2H), 2,37 (m, 2H), 2,26 (m, 2H), 2,18-1,81 (m, 8H), 1,71 (m, 2H), 1,61 (m, 1H), 1,42-1,18 (m, 6H); EI-MS: 737,4 (M+1).

Preparación del compuesto 228

El compuesto 228 se preparó de una manera similar a la usada para preparar el compuesto 202. RMN de ^1H (400 MHz, D_2O) δ 8,07 (s, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,84 (t, 1H), 7,49-7,41 (m, 2H), 4,86 (s, 2H), 4,61 (t, 2H), 4,50-4,30 (m, 5H),

4,12 (s, 2H), 4,03 (m, 1H), 3,50 (t, 2H), 3,36-3,13 (m, 7H), 3,05 (t, 2H), 2,87 (m, 1H), 2,42 (m, 2H), 2,20-2,02 (m, 3H), 1,99-1,83 (m, 3H), 1,74 (m, 2H), 1,60 (m, 1H), 1,41-1,19 (m, 9H); EI-MS: 694,4 (M+1).

Preparación del compuesto 229

5 El compuesto 229 se preparó de una manera similar a la usada para preparar el compuesto 182. RMN de ^1H (400 MHz, D_2O) δ 8,07 (s, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,83 (t, 1H), 7,50-7,41 (m, 2H), 4,88 (s, 2H), 4,60 (t, 2H), 4,51-4,44 (m, 2H), 4,19-4,16 (m, 2H), 4,07-3,78 (m, 4H), 3,43 (m, 1H), 3,22-3,11 (m, 6H), 2,96 (m, 1H), 2,73-2,65 (m, 4H), 2,40-2,21 (m, 6H), 2,18-1,80 (m, 8H), 1,71 (m, 2H), 1,62 (m, 1H), 1,42-1,19 (m, 6H); EI-MS: 866,5 (M+1).

Preparación del compuesto 230

10 El compuesto 230 se preparó de una manera similar a la usada para preparar el compuesto 202. RMN de ^1H (400 MHz, D_2O) δ 8,02 (s, 1H), 4,86 (s, 2H), 4,60 (t, 2H), 4,38 (q, 2H), 4,29 (m, 1H), 4,18 (m, 1H), 4,11 (s, 2H), 3,91 (m, 1H), 3,49 (t, 2H), 3,30 (m, 1H), 3,24-3,13 (m, 6H), 3,05-2,92 (m, 3H), 2,38 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,20-2,08 (m, 5H), 1,99-1,83 (m, 4H), 1,74 (m, 1H), 1,60 (m, 1H), 1,41-1,19 (m, 9H); EI-MS: 642,4 (M+1).

Preparación del compuesto 231

15 El compuesto 231 se preparó de una manera similar a la usada para preparar el compuesto 63. RMN de ^1H (400 MHz, D_2O) δ 8,07 (s, 1H), 7,97 (d, 1H), 7,79 (t, 1H), 7,44-7,38 (m, 2H), 4,88 (s, 2H), 4,60 (t, 2H), 4,48 (m, 1H), 4,38 (m, 1H), 4,14 (m, 1H), 4,02 (m, 1H), 3,30 (m, 1H), 3,22-3,12 (m, 6H), 2,85-2,75 (m, 3H), 2,37 (m, 2H), 2,30 (m, 2H), 2,18-1,80 (m, 8H), 1,68 (m, 2H), 1,58 (m, 1H), 1,42-1,18 (m, 6H); EI-MS: 650,4 (M+1).

Preparación del compuesto 232

20 El compuesto 232 se preparó de una manera similar a la usada para preparar el compuesto 206. RMN de ^1H (400 MHz, D_2O) δ 8,06 (s, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,84 (t, 1H), 7,49-7,42 (m, 2H), 4,91 (s, 2H), 4,61 (t, 2H), 4,53-4,43 (m, 2H), 4,32 (m, 1H), 4,00 (m, 1H), 3,95 (s, 2H), 3,47 (t, 2H), 3,37-3,08 (m, 7H), 3,04 (t, 2H), 2,88 (m, 1H), 2,41 (m, 2H), 2,20-2,02 (m, 3H), 1,96-1,84 (m, 3H), 1,73 (m, 2H), 1,58 (m, 1H), 1,41-1,19 (m, 6H); EI-MS: 666,4 (M+1).

Preparación del compuesto 233

25 El compuesto 233 se preparó de una manera similar a la usada para preparar el compuesto 206. RMN de ^1H (400 MHz, D_2O) δ 8,02 (s, 1H), 5,94 (s, 1H), 4,86 (s, 2H), 4,60 (t, 2H), 4,30 (m, 1H), 4,17 (m, 1H), 3,99 (s, 2H), 3,91 (m, 1H), 3,46 (t, 2H), 3,30 (m, 1H), 3,23-3,12 (m, 6H), 3,01 (t, 2H), 2,94 (m, 1H), 2,36 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,20-2,08 (m, 5H), 1,99-1,81 (m, 4H), 1,73 (m, 1H), 1,57 (m, 1H), 1,41-1,19 (m, 6H); EI-MS: 614,4 (M+1).

Preparación del compuesto 234

30 El compuesto 234 se preparó de una manera similar a la usada para preparar el compuesto 15. RMN de ^1H (400 MHz, D_2O) δ 8,00 (d, 1H), 7,93-7,89 (m, 2H), 7,83 (t, 1H), 7,50-7,42 (m, 2H), 4,93 (s, 2H), 4,66-4,50 (m, 6H), 3,23-3,12 (m, 6H), 2,37 (m, 2H), 2,28 (m, 2H), 2,20-2,06 (m, 4H), 1,90-1,80 (m, 2H), 1,71 (m, 1H), 1,43-1,18 (m, 6H); EI-MS: 627,3 (M+1).

Preparación del compuesto 235

35 El compuesto 235 se preparó de una manera similar a la usada para preparar los compuestos 151 y 202. RMN de ^1H (400 MHz, D_2O) δ 8,24 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 4,99 (s, 2H), 4,60 (t, 2H), 4,36 (q, 2H), 4,12 (s, 2H), 3,94-3,90 (m, 4H), 3,81-3,77 (m, 4H), 3,50 (t, 2H), 3,21-3,15 (m, 6H), 3,06 (t, 2H), 2,38 (m, 2H), 2,18-2,06 (m, 4H), 1,89 (m, 2H), 1,72 (m, 1H), 1,41-1,19 (m, 9H); EI-MS: 654,4 (M+1).

Preparación del compuesto 236

40 El compuesto 236 se preparó de una manera similar a la usada para preparar los compuestos 182 y 57. RMN de ^1H (400 MHz, D_2O) δ 8,01 (s, 1H), 5,92 (s, 1H), 4,86 (s, 2H), 4,59 (t, 2H), 4,28 (m, 1H), 4,19 (m, 1H), 3,88 (m, 1H), 3,41-3,30 (m, 5H), 3,22-3,17 (m, 6H), 2,98 (t, 2H), 2,90 (m, 1H), 2,37 (m, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,19-2,02 (m, 7H), 1,97-1,78 (m, 3H), 1,69 (m, 2H), 1,56 (m, 1H), 1,41-1,18 (m, 6H); EI-MS: 664,4 (M+1).

Preparación del compuesto 237

45 El compuesto 237 se preparó de una manera similar a la usada para preparar los compuestos 151 y 206. RMN de ^1H (400 MHz, D_2O) δ 8,24 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 4,98 (s, 2H), 4,60 (t, 2H), 3,96 (s, 2H), 3,95-3,90 (m, 4H), 3,79-3,75 (m, 4H), 3,49 (t, 2H), 3,23-3,12 (m, 6H), 3,04 (t, 2H), 2,39 (m, 2H), 2,19-2,09 (m, 4H), 1,88 (m, 2H), 1,73 (m, 1H), 1,41-1,18 (m, 6H); EI-MS: 626,4 (M+1).

Preparación del compuesto 238

El compuesto 238 se preparó de una manera similar a la usada para preparar el compuesto 182. RMN de ^1H (400 MHz, D_2O) δ 8,06 (s, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,83 (t, 1H), 7,48-7,42 (m, 2H), 4,86 (s, 2H), 4,59 (t, 2H), 4,43-4,41 (m, 2H), 4,15 (m, 1H), 4,02 (m, 1H), 3,82 (m, 1H), 3,54 (m, 2H), 3,30 (m, 1H), 3,20-3,12 (m, 8H), 2,82-2,70 (m, 2H), 2,62 (m, 1H), 2,40-2,24 (m, 4H), 2,18-1,80 (m, 9H), 1,68 (m, 2H), 1,55 (m, 1H), 1,40-1,15 (m, 12H); EI-MS: 834,5.

5 Preparación del compuesto 239

El compuesto 239 se preparó de una manera similar a la usada para preparar el compuesto 182. RMN de ^1H (400 MHz, D_2O) δ 8,06 (s, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,83 (t, 1H), 7,48-7,42 (m, 2H), 4,86 (s, 2H), 4,59 (t, 2H), 4,46-4,42 (m, 2H), 4,15 (m, 1H), 4,05-4,01 (m, 2H), 3,82 (m, 1H), 3,56 (m, 2H), 3,30 (m, 1H), 3,22-3,12 (m, 8H), 2,85-2,75 (m, 2H), 2,62 (m, 1H), 2,40 (m, 2H), 2,24 (m, 2H), 2,18-1,80 (m, 8H), 1,68 (m, 2H), 1,55 (m, 1H), 1,40-1,15 (m, 6H); EI-MS: 778,5 (M+1).

Preparación del compuesto 240

10 El compuesto 240 se preparó de una manera similar a la usada para preparar el compuesto 202. RMN de ^1H (400 MHz, D_2O) δ 8,06 (s, 1H), 7,94 (d, 1H), 7,77 (t, 1H), 7,42-7,33 (m, 2H), 4,86 (s, 2H), 4,58 (t, 2H), 4,45 (m, 1H), 4,42 (m, 1H), 4,05 (m, 1H), 3,27 (m, 1H), 3,22-3,10 (m, 9H), 2,80 (m, 1H), 2,56 (t, 2H), 2,50 (t, 2H), 2,35 (m, 2H), 2,18-2,08 (m, 4H), 2,02-1,82 (m, 6H), 1,69 (m, 2H), 1,56 (m, 1H), 1,42-1,18 (m, 6H); EI-MS: 649,4 (M+1).

15 Preparación del compuesto 241

15 El compuesto 241 se preparó de una manera similar a la usada para preparar el compuesto 206. RMN de ^1H (400 MHz, D_2O) δ 8,04 (s, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,76 (t, 1H), 7,42-7,33 (m, 2H), 4,88 (s, 2H), 4,59 (t, 2H), 4,45 (m, 1H), 4,38 (m, 1H), 4,06 (m, 1H), 3,27 (m, 1H), 3,22-3,14 (m, 6H), 2,80 (m, 1H), 2,56 (t, 2H), 2,50 (t, 2H), 2,36 (m, 2H), 2,18-2,04 (m, 6H), 1,92 (t, 2H), 1,84 (m, 2H), 1,68 (m, 2H), 1,56 (m, 1H), 1,41-1,19 (m, 6H); EI-MS: 635,4 (M+1).

Preparación del compuesto 242

20 El compuesto 242 se preparó de una manera similar a la usada para preparar el compuesto 182. RMN de ^1H (400 MHz, D_2O) δ 8,06 (s, 1H), 7,97 (d, 1H), 7,79 (t, 1H), 7,46-7,38 (m, 2H), 4,86 (s, 2H), 4,58 (t, 2H), 4,48-4,37 (m, 2H), 4,01 (m, 1H), 3,50 (m, 1H), 3,36-3,12 (m, 12H), 2,84 (m, 1H), 2,36 (m, 2H), 2,19-1,80 (m, 8H), 1,69 (m, 2H), 1,58 (m, 1H), 1,41-1,18 (m, 6H); EI-MS: 686,4 (M+1).

Preparación del compuesto 243

25 El compuesto 243 se preparó de una manera similar a la usada para preparar el compuesto 241. RMN de ^1H (400 MHz, D_2O) δ 8,06 (s, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,76 (t, 1H), 7,42-7,33 (m, 2H), 4,88 (s, 2H), 4,59 (t, 2H), 4,45 (m, 1H), 4,38 (m, 1H), 4,06 (m, 1H), 3,27 (m, 1H), 3,22-3,14 (m, 6H), 2,80 (m, 1H), 2,50 (t, 2H), 2,36-2,34 (m, 4H), 2,18-2,04 (m, 6H), 1,92 (m, 2H), 1,84 (m, 2H), 1,68 (m, 2H), 1,56 (m, 3H), 1,41-1,19 (m, 14H); EI-MS: 705,5 (M+1).

Preparación del compuesto 244

30 El compuesto 244 se preparó de una manera similar a la usada para preparar el compuesto 240. EI-MS: 719,5 (M+1).

Preparación del compuesto 245

35 El compuesto 245 se preparó de una manera similar a la usada para preparar el compuesto 1. RMN de ^1H (400 MHz, D_2O) δ 8,07 (s, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,81 (t, 1H), 7,49-7,41 (m, 2H), 4,87 (s, 2H), 4,60 (t, 2H), 3,57 (m, 2H), 3,47 (m, 2H), 3,22-3,10 (m, 6H), 2,92 (t, 2H), 2,37 (m, 2H), 2,18-1,82 (m, 9H), 1,70 (m, 1H), 1,58-1,18 (m, 8H); EI-MS: 535,4 (M+1).

Preparación del compuesto 246

40 El compuesto 246 se preparó de una manera similar a la usada para preparar el compuesto 1. RMN de ^1H (400 MHz, D_2O) δ 8,06 (s, 1H), 7,97 (d, 1H), 7,81 (t, 1H), 7,51-7,43 (m, 2H), 4,86 (s, 2H), 4,59 (t, 2H), 3,71 (m, 2H), 3,51 (m, 2H), 3,22-3,12 (m, 7H), 2,37 (m, 2H), 2,26 (m, 2H), 2,18-2,04 (m, 5H), 1,91-1,68 (m, 4H), 1,42-1,18 (m, 6H); EI-MS: 521,4 (M+1).

Preparación del compuesto 247

45 El compuesto 247 se preparó de una manera similar a la usada para preparar el compuesto 1. RMN de ^1H (400 MHz, D_2O) δ 8,11 (d, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,81 (t, 1H), 7,50-7,40 (m, 2H), 4,86 (s, 2H), 4,82 (m, 1H), 4,57 (t, 2H), 3,61 (m, 2H), 3,44 (t, 3H), 3,22-3,10 (m, 8H), 2,36 (m, 2H), 2,20-2,00 (m, 8H), 1,88 (m, 2H), 1,70 (m, 1H), 1,42-1,19 (m, 6H); EI-MS: 499,4 (M+1).

Preparación del compuesto 248

El compuesto 248 se preparó de una manera similar a la usada para preparar los compuestos 195 y 214. EI-MS: 707,5 (M+1).

Preparación del compuesto 249

5 El compuesto 249 se preparó de una manera similar a la usada para preparar el compuesto 202. RMN de ^1H (400 MHz, D_2O) δ 8,06-8,03 (m, 2H), 7,83 (t, 1H), 7,50-7,44 (m, 2H), 4,88 (s, 2H), 4,61-4,47 (m, 5H), 4,02 (m, 1H), 3,41 (m, 1H), 3,22-3,12 (m, 6H), 3,00 (m, 1H), 2,75 (d, 3H), 2,36 (m, 2H), 2,18-1,60 (m, 14H), 1,42-1,18 (m, 6H), 1,10-0,98 (m, 6H); EI-MS: 648,4 (M+1).

Preparación del compuesto 250

10 El compuesto 250 se preparó de una manera similar a la usada para preparar el compuesto 202. RMN de ^1H (400 MHz, D_2O) δ 8,03 (s, 1H), 6,17 (s, 1H), 4,80 (s, 2H), 4,63-4,52 (m, 4H), 4,36 (q, 2H), 4,10 (s, 2H), 4,00 (m, 1H), 3,47 (t, 2H), 3,24-3,11 (m, 7H), 3,00 (t, 2H), 2,98 (s, 3H), 2,72 (m, 1H), 2,42-2,34 (m, 5H), 2,18-2,06 (m, 5H), 1,94-1,80 (m, 3H), 1,71 (m, 2H), 1,57 (m, 1H), 1,42-1,18 (m, 9H); EI-MS: 656,4 (M+1).

Preparación del compuesto 251

15 El compuesto 251 se preparó de una manera similar a la usada para preparar el compuesto 1. RMN de ^1H (400 MHz, D_2O) δ 8,05-7,94 (m, 3H), 7,84 (t, 1H), 7,51-7,43 (m, 2H), 5,40 (s, 2H), 4,93 (s, 2H), 4,52 (t, 2H), 4,14 (t, 2H), 3,22-3,13 (m, 8H), 2,35 (m, 2H), 2,18-2,06 (m, 4H), 1,87 (m, 2H), 1,70 (m, 1H), 1,45 (m, 2H), 1,42-1,18 (m, 6H), 1,10-0,98 (m, 4H), 0,63 (t, 3H); EI-MS: 647,4 (M+1).

Preparación del compuesto 252

20 El compuesto 252 se preparó de una manera similar a la usada para preparar el compuesto 202. RMN de ^1H (400 MHz, D_2O) δ 8,06 (d, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,83 (t, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,48 (t, 1H), 4,86 (s, 2H), 4,62 (m, 1H), 4,59 (t, 2H), 4,52 (s, 2H), 3,62 (m, 2H), 3,36-3,10 (m, 10H), 2,79 (m, 1H), 2,42-2,36 (m, 4H), 2,18-1,97 (m, 8H), 1,88-1,70 (m, 5H), 1,42-1,19 (m, 6H); EI-MS: 632,4 (M+1).

Preparación del compuesto 253

25 El compuesto 253 se preparó de una manera similar a la usada para preparar el compuesto 202. RMN de ^1H (400 MHz, D_2O) δ 8,05-8,00 (m, 2H), 7,83 (t, 1H), 7,49-7,43 (m, 2H), 4,87 (s, 2H), 4,59 (t, 2H), 4,48-4,42 (m, 2H), 4,29 (m, 2H), 4,18 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,78 (m, 1H), 3,31 (m, 1H), 3,20-3,12 (m, 6H), 2,93 (m, 1H), 2,36 (m, 2H), 2,16-2,06 (m, 6H), 2,00-1,82 (m, 5H), 1,71 (m, 2H), 1,56 (m, 1H), 1,41-1,18 (m, 6H), 1,02 (d, 6H); EI-MS: 706,5 (M+1).

Preparación del compuesto 254

30 El compuesto 254 se preparó de una manera similar a la usada para preparar el compuesto 206. EI-MS: 628,4 (M+1).

Preparación del compuesto 255

35 El compuesto 255 se preparó de una manera similar a la usada para preparar el compuesto 1. RMN de ^1H (400 MHz, D_2O) δ 8,07 (d, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,83 (t, 1H), 7,51-7,44 (m, 2H), 4,91 (s, 2H), 4,52 (m, 1H), 4,47 (s, 2H), 3,56 (m, 2H), 3,26-3,10 (m, 6H), 3,05 (s, 2H), 2,26-1,82 (m, 10H), 1,70 (m, 1H), 1,42-1,19 (m, 6H), 1,13 (s, 6H); EI-MS: 549,4 (M+1).

Preparación del compuesto 256

El compuesto 256 se preparó de una manera similar a la usada para preparar el compuesto 202. EI-MS: 692,4 (M+1).

Preparación del compuesto 257

40 El compuesto 257 se preparó de una manera similar a la usada para preparar el compuesto 206. EI-MS: 692,4 (M+1).

Preparación del compuesto 258

El compuesto 258 se preparó de una manera similar a la usada para preparar los compuestos 78 y 59. EI-MS: 621,4 (M+1).

45 Preparación del compuesto 259

El compuesto 259 se preparó de una manera similar a la usada para preparar el compuesto 1. RMN de ^1H (400 MHz, D_2O) δ 7,99 (s, 1H), 6,19 (s, 1H), 4,86 (s, 2H), 4,82 (m, 1H), 4,55 (t, 2H), 3,58 (m, 2H), 3,22-3,10 (m, 8H), 3,01 (s, 3H), 2,36-2,30 (m, 5H), 2,20-1,80 (m, 10H), 1,70 (m, 1H), 1,42-1,19 (m, 6H); EI-MS: 499,4 (M+1).

Preparación del compuesto 260

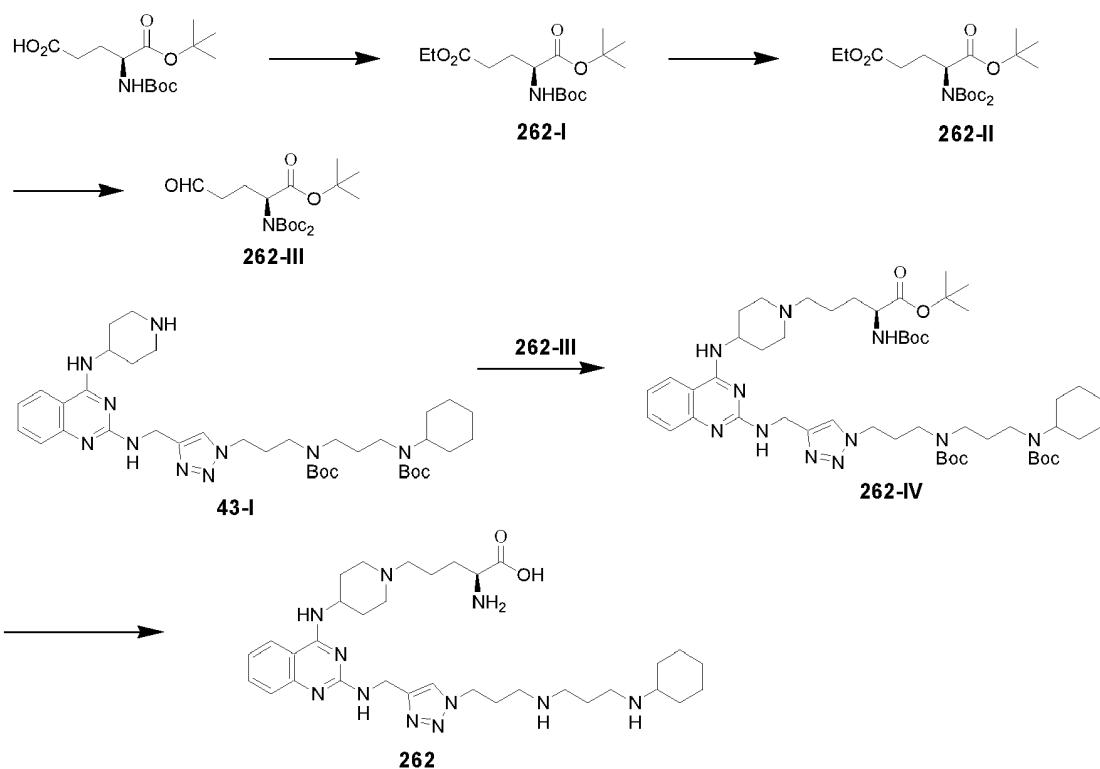
El compuesto 260 se preparó de una manera similar a la usada para preparar el compuesto 1. RMN de ^1H (400 MHz, D_2O) δ 8,29 (d, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,81 (t, 1H), 7,48-7,42 (m, 2H), 4,58 (m, 2H), 4,40 (m, 1H), 4,10 (m, 2H), 3,62 (m, 2H), 3,30 (m, 2H), 3,20-3,04 (m, 4H), 3,04 (m, 2H), 2,98 (m, 2H), 2,62 (t, 2H), 2,38 (m, 2H), 2,20-1,82 (m, 10H), 1,77-1,63 (m, 1H), 1,43-1,18 (m, 6H); EI-MS: 535,4 (M+1).

Preparación del compuesto 261

El compuesto 261 se preparó de una manera similar a la usada para preparar el compuesto 142. RMN de ^1H (400 MHz, D_2O) δ 8,01 (s, 1H), 4,69 (s, 2H), 4,57 (t, 2H), 3,22-3,04 (m, 10H), 2,79 (m, 1H), 2,35 (m, 2H), 2,18-2,02 (m, 4H), 1,98 (m, 2H), 1,87 (m, 2H), 1,70 (m, 1H), 1,56 (m, 2H), 1,42-1,19 (m, 6H); EI-MS: 515,3 (M+1).

10 Preparación del compuesto 262

A continuación, se muestra un esquema para sintetizar el compuesto 262 a partir del compuesto 43-I a través de los intermedios 262-I a 262-IV.



Se añadieron EtI (936 mg) y K_2CO_3 (100 mg) a una disolución del éster 1-terc-butílico del ácido 2-terc-butoxicarbonilaminopentanodioico (909 mg) en DMF (8 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción resultante se agitó a 25 °C durante 15 h y después se extinguío con NH_4Cl acuoso (50 mL, 2 M). La disolución resultante se extrajo con diclorometano (3 x 50 mL). El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhídrico y se filtró. Después el filtrado se concentró para producir 262-I bruto (712 mg, 72 % de rendimiento).

Se añadieron Boc₂O (710 mg), TEA (420 mg) y DMAP (122 mg) a una disolución de 262-I (710 mg) en DCM. La mezcla se agitó a 60 °C durante 15 h, y después se concentró a presión reducida retirando el CH₂Cl₂ para obtener el residuo bruto, que se purificó con una cromatografía de resolución rápida con n-hexano/acetato de etilo (30:1) para producir el producto 262-II (670 mg, 72 % de rendimiento).

Se añadió DIBAL (1 M, 2 mL) a -78 °C a una disolución de 262-II (650 mg) en éter dietílico (20 mL). La mezcla resultante se agitó a -78 °C durante 2 h, y después se extinguío con NH₄Cl acuoso (50 mL, 2 M). La disolución resultante se extrajo con diclorometano (3 x 50 mL). El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhídrico y se filtró. Después el filtrado se concentró. El residuo obtenido de este modo se purificó mediante una cromatografía de resolución rápida en gel de sílice con n-hexano/acetato de etilo = 19/1 para producir el compuesto 262-III (347 mg, 59 % de rendimiento).

30 Se añadieron 262-III (130 mg), triacetoxiborohidruro de sodio (150 mg) y HOAc (60 mg) a una disolución de 43-I (363 mg) en DCM (20 mL). La mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 15 h y después se extinguío con NH4Cl acuoso (50 mL, 2 M). La disolución resultante se extrajo con diclorometano (3 x 50 mL). El extracto se lavó con

salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhídrico y se filtró. Despues el filtrado se concentró. El residuo obtenido de este modo se purificó mediante una cromatografía de resolución rápida en gel de sílice con MeOH/DCM = 1/19 para producir el compuesto 262-IV (311 mg, 62 % de rendimiento).

5 Se añadió una disolución de HCl 4 N/dioxano (1,8 mL) a la disolución del compuesto 262-IV (196 mg) en diclorometano (3,6 mL) y 1,4-dioxano (3,6 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 15 h y se concentró para producir la sal clorhidrato del compuesto 262 (135 mg, 87 % de rendimiento). EI-MS: 636,4 (M+1).

Preparación del compuesto 263

El compuesto 263 se preparó de una manera similar a la usada para preparar el compuesto 241. EI-MS: 599,4 (M+1).

10 Preparación del compuesto 264

El compuesto 264 se preparó de una manera similar a la usada para preparar el compuesto 1. RMN de ^1H (400 MHz, D_2O) δ 8,10-8,05 (m, 2H), 7,86 (t, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,51 (t, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,60-4,50 (m, 3H), 3,57 (m, 2H), 3,38 (s 3H), 3,22-3,15 (m, 8H), 2,38 (m, 2H), 2,26 (m, 2H), 2,20-2,05 (m, 4H), 2,00-1,82 (m, 4H), 1,71 (m, 1H), 1,43-1,18 (m, 6H); EI-MS: 535,4 (M+1).

15 Preparación del compuesto 265

El compuesto 265 se preparó de una manera similar a la usada para preparar el compuesto 195. RMN de ^1H (400 MHz, D_2O) δ 8,03-7,93 (m, 3H), 7,84 (t, 1H), 7,48 (d, 2H), 5,24 (s, 2H), 4,96 (s, 2H), 4,52 (m, 2H), 3,95 (m, 1H), 3,30 (m, 2H), 3,22-3,08 (m, 8H), 2,34 (m, 2H), 2,18-1,61 (m, 11H), 1,43-1,18 (m, 6H); EI-MS: 691,4 (M+1).

Preparación del compuesto 266

20 El compuesto 266 se preparó de una manera similar a la usada para preparar el compuesto 262. EI-MS: 600,4 (M+1).

Preparación del compuesto 267

25 El compuesto 267 se preparó de una manera similar a la usada para preparar el compuesto 63. RMN de ^1H (400 MHz, D_2O) δ 8,05 (s, 1H), 7,84 (d, 1H), 6,92 (dd, 1H), 6,75 (s, 1H), 4,86 (s, 2H), 4,58 (t, 2H), 4,45 (m, 1H), 4,32 (m, 1H), 4,15 (m, 1H), 4,02 (m, 1H), 3,26 (m, 1H), 3,20-3,12 (m, 6H), 2,82 (m, 1H), 2,77 (t, 2H), 2,35 (m, 2H), 2,27 (m, 2H), 2,18-1,80 (m, 8H), 1,68 (m, 2H), 1,55 (m, 1H), 1,40-1,17 (m, 6H); EI-MS: 680,4 (M+1).

Preparación del compuesto 268

30 El compuesto 268 se preparó de una manera similar a la usada para preparar el compuesto 63. RMN de ^1H (400 MHz, D_2O) δ 8,08 (s, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,36-7,24 (m, 2H), 4,86 (s, 2H), 4,46 (t, 2H), 4,46 (m, 1H), 4,38 (m, 1H), 4,17 (m, 1H), 4,04 (m, 1H), 3,30 (m, 1H), 3,20-3,06 (m, 6H), 2,81 (m, 1H), 2,78 (t, 2H), 2,36 (m, 2H), 2,26 (m, 2H), 2,16-1,80 (m, 8H), 1,67 (m, 2H), 1,58 (m, 1H), 1,40-1,13 (m, 6H); 684,3 (M+1).

Preparación del compuesto 269

El compuesto 269 se preparó de una manera similar a la usada para preparar los compuestos 260 y 63. EI-MS: 664,4 (M+1).

35 Preparación del compuesto 270

El compuesto 270 se preparó de una manera similar a la usada para preparar el compuesto 63. RMN de ^1H (400 MHz, D_2O) δ 8,04-8,01 (m, 2H), 7,83 (m, 1H), 7,46-7,42 (m, 2H), 4,86 (s, 2H), 4,58 (t, 2H), 4,44-4,41 (m, 2H), 4,30 (m, 1H), 4,03 (m, 1H), 3,40-3,12 (m, 9H), 2,83 (m, 1H), 2,35 (m, 2H), 2,21-1,80 (m, 8H), 1,70 (m, 2H), 1,58 (m, 1H), 1,43-1,18 (m, 6H); 636,4 (M+1).

40 Preparación del compuesto 271

El compuesto 271 se preparó de una manera similar a la usada para preparar el compuesto 63. EI-MS: 664,4 (M+1).

Preparación del compuesto 272

El compuesto 272 se preparó de una manera similar a la usada para preparar el compuesto 258. EI-MS: 585,4 (M+1).

45 Preparación del compuesto 273

El compuesto 273 se preparó de una manera similar a la usada para preparar los compuestos 181 y 63. EI-MS: 693,4 (M+1).

Ejemplo 2

Ensayo de unión de radioligandos usando membranas preparadas a partir de células HEK293 transfectadas con CXCR4 humanas

5 Se evaluó la competencia de unión entre los compuestos de fórmula (I) y el SDF-1 humano usando un ensayo de unión de radioligandos como se describe a continuación.

10 Membranas (2-4 µg) preparadas a partir de células HEK293 transfectadas con CXCR4 humanas en 40 µL de tampón de ensayo (HEPES-NaOH 50 µM, pH 7,4, NaCl 100 µM, MgCl₂ 5 µM, CaCl₂ 1 µM, albúmina de suero bovina al 0,5 %) se incubaron con 20 µL de ¹²⁵I-SDF-1 radiomarcado (0,16 nM) y 20 µL de un compuesto de ensayo en una placa de ensayo (Costar Corning, Cambridge, MA). Después de 60 minutos a 30 °C, la incubación terminó trasladando la mezcla de reacción resultante a una placa de filtro GF/B de 96 pocillos (Millipore Corp., Billerica, MA) y se filtró mediante un colector. La placa se lavó con 100 µL de tampón de lavado enfriado en hielo (HEPES-NaOH 50 µM, pH 7,4, NaCl 100 µM) cuatro veces. La radiactividad unida al filtro se midió mediante un Topcount (PerkinElmer Inc., Waltham, MA).

15 Se observó, de modo inesperado, que la concentración necesaria para inhibir la unión de ¹²⁵I-SDF-1 a CXCR4 en 50 % (CI₅₀) de 42 compuestos ensayados era menor que 25 nM, 97 compuestos ensayados presentaban unos valores de CI₅₀ de 25-100 nM, y 104 compuestos ensayados presentaban unos valores de CI₅₀ de 100-1000 nM.

Los resultados indican que los compuestos de fórmula (I) presentan afinidades de unión altas por CXCR4.

Ensayo de movilización de calcio usando células HEK293 transfectadas con CXCR4 humanas

20 Los compuestos de fórmula (I) se ensayaron para su eficacia en la unión a CXCR4 usando un ensayo de movilización de calcio como sigue:

25 Se incubaron células HEK293 transfectadas con CXCR4 humanas con 50 µL de tinte Fluo-4 (2X) de Fluo-4 (kit de ensayo de calcio DIRECT™, Molecular Probes; Invitrogen, Breda, Países Bajos) en 40 µL de medio de Eagle modificado de Dulbecco suplementado con suero bovino fetal al 10 % en una placa de ensayo a una densidad de 2 × 10⁴ células/pocillo. Después de 60 minutos a 37 °C, las células se trataron con 10 µL de un compuesto de ensayo y 25 µL de SDF-1 (1 nM) a temperatura ambiente.

De modo inesperado, la concentración necesaria para inhibir la unión de SDF-1 a CXCR4 en 50 % (CE₅₀) de cinco compuestos ensayados fue menor que 100 nM, y 40 compuestos ensayados mostraron unos valores de CE₅₀ de 100-1000 nM.

Los resultados indican que los compuestos de fórmula (I) se unen fuertemente a CXCR4.

30 Ensayo de quimiotaxis usando células de leucemia linfoblástica (CCRF-CEM)

Se evaluó la respuesta de células de cáncer a los compuestos de fórmula (I) usando el ensayo de quimiotaxis como se indica a continuación.

35 Se incubaron células de leucemia linfoblástica aguda de células T (CCRF-CEM) en medio de Roswell Park Memorial Institute (RPMI) 1640 suplementado con albúmina de suero bovina al 10 % con 250 µL de un compuesto de ensayo. El ensayo se realizó usando insertos de cultivo de células colgantes Millicell (tamaño de poro 5 µm; placa de 24 pocillos; Millipore, Bedford, MA, EE. UU.). Después de 10 minutos a 37 °C, se cultivaron en placa 250 µL de células preincubadas con un compuesto de ensayo por pocillo en las cámaras superiores de los insertos a una densidad de 2,5 × 10⁵ células/pocillo. Se cultivaron en placa 300 µL/pocillo de medio que contenía SDF-1 (10 nM) y un compuesto de ensayo en la cámara inferior del inserto. Después de 2,5 h a 37 °C, se midieron las células en ambas cámaras de los insertos mediante citometría de flujo (Guava Technologies, Hayward, CA, EE. UU.).

40 Se observó que 33 compuestos ensayados presentaron, de modo inesperado, unas concentraciones necesarias para inhibir la quimiotaxis en 50 % (CE₅₀) con unos valores menores que 100 nM, y 20 compuestos ensayados presentaron unos valores de CE₅₀ de 100-1000 nM.

45 Los resultados indican que los compuestos de fórmula (I) presentan una alta eficacia para la inhibición de la quimiotaxis de ciertas células de cáncer.

Ejemplo 3

Ensayo de formación de colonias para evaluar la movilización de células madre en ratones

Se ensayaron 31 compuestos de fórmula (I) para evaluar su eficacia para potenciar la movilización de células madre/progenitoras como sigue:

- Cada uno de los 31 compuestos se disolvió en disolución salina para formar una disolución. La disolución se administró a ratones macho C57BL/6 (National Laboratory Animal Center, Taipei, Taiwán) por vía subcutánea. Se usaron ratones tratados con disolución salina como controles. Se recogió sangre entera 2 h después de la inyección subcutánea y se marcó con los siguientes anticuerpos: (i) anti-CXCR4 conjugado con APC (clon 2B11; eBioscience), (ii) anti-CD34 conjugado con FITC (clon RAM34; eBioscience), (iii) anti-CD133 conjugado con PE (clon 13A4; eBioscience), (iv) anti-c-kit (clon 2B8; eBioscience), (v) anti-Sca-1 (clon D7; eBioscience), (vi) anti-linaje (panel de biotina de linaje hematopoyético de ratón, eBioscience), y (vii) estreptavidina PE-Cy7 (eBioscience). Las células madre hematopoyéticas (CD34⁺) y las células progenitoras endoteliales (CD133⁺) se cuantificaron usando tinción de superficie de anticuerpos y citometría de flujo (Guava Technologies, Hayward, CA, EE. UU.).
- 5 De modo inesperado, los compuestos de ensayo potenciaron significativamente la movilización de células madre hematopoyéticas CD34⁺ (hasta 7,8 veces) y células progenitoras endoteliales CD133⁺ (hasta 5,8 veces) hacia la sangre periférica, comparado con los controles de disolución salina. Además, se descubrió que los compuestos ensayados combinados con G-CSF movilizaron, de modo inesperado, a las células madre hematopoyéticas de forma sinérgica, según se evidencia por el aumento significativo en el número de CFU-GM.
- 10 15 Los resultados indican que los compuestos de fórmula (I) presentan una alta eficacia para la potenciación de la movilización de células madre/progenitoras.

Ejemplo 4

Tratamiento de lesiones por isquemia por reperfusión en ratas

- 20 Se evaluó la eficacia de ciertos compuestos de fórmula (I) para tratar lesiones por isquemia por reperfusión usando un modelo de lesiones renales agudas, un modelo de ictus isquémico y un modelo de isquemia de las extremidades. 25
- Modelo de lesiones renales agudas (LRA).
- Cada uno de cinco compuestos se disolvió en disolución salina para formar una disolución. La disolución se administró a ratas macho Sprague-Dawley (National Laboratory Animal Center, Taipei, Taiwán) por vía subcutánea a una dosificación de 6 mg/Kg. Cuarenta minutos después de la inyección subcutánea, se indujeron LRA en las ratas pinzando su vena y arteria renal bilateral renal durante una hora, seguido de la liberación de las pinzas de los vasos para permitir una reperfusión de 24 h. Se recolectó sangre completa 24 h después de la inducción de LRA. Se midieron el nitrógeno de urea en sangre ("blood urea nitrogen", BUN) y la creatinina en suero ("serum creatinine", SCR), dos marcadores que aumentan tras lesiones renales, usando un analizador FUJI DRI-CHEM 3500s (Fujifilm, Tokio, Japón). Se usaron ratas no LRA y ratas LRA tratadas con disolución salina como controles.
- 30 Se observó que las ratas LRA dosificadas con los compuestos de ensayo presentaban, de modo inesperado, unos niveles de BUN y SCR, respectivamente, de 20~71 % y 20-76 % de los niveles inducidos en ratas LRA tratadas con disolución salina.

Los resultados indican que los compuestos de fórmula (I) presentan una alta eficacia para el tratamiento de lesiones renales.

35 Ictus isquémico en ratas

Ratas Sprague-Dawley macho adultas (250-300 g) se anestesiaron con hidrato de cloral (400 mg/kg i.p.). Se ocluyó la arteria cerebral media derecha (MCAo) y las carótidas comunes bilaterales (CCAs) durante 60 minutos para generar una isquemia focal en la corteza cerebral derecha. La temperatura interna corporal se mantuvo a 37 °C.

- 40 Se administraron los compuestos 62 y 63 y un vehículo a las ratas a una dosis de 1 mg/kg/d (i.p.) durante 5 días consecutivos. La primera dosis se administró a los 90 minutos después de MCAo. Cada animal se colocó en un controlador de actividad de 42 × 42 × 31 cm durante 1 h en el día 2 después de MCAo. El controlador contenía 16 sensores de infrarrojo horizontales y 8 verticales separados entre sí por 2,5 cm. Se calculó la actividad locomotora usando el número de haces de infrarrojo interrumpidos por los animales.
- 45 50 La tinción de TTC se realizó en el día 5 después de MCAo para determinar el tamaño del infarto, según se ha descrito previamente en Brain Research, volumen 1116, n.º 1, 2006, pp. 159-165. Brevemente, las ratas se decapitaron, y los cerebros se retiraron y se cortaron en secciones con un espesor de 2,0 mm. Los cortes de cerebro se incubaron en una disolución de TTC al 2 % (Sigma-Aldrich) durante 15 minutos a temperatura ambiente y después se trasladaron a una disolución de paraformaldehído al 4 % para la fijación. Se midió el área del infarto en cada corte con un escáner digital y los programas ImageTools (University of Texas Health Sciences Center). Se obtuvo el volumen del infarto en cada animal a partir del producto de espesor promedio del corte (2 mm) y se examinó la suma de las áreas de infarto en todos los cortes de cerebro.

De modo inesperado, las ratas que recibieron el compuesto 62 o 63 mostraron un aumento significativo en el número de movimientos horizontales, comparado con los animales tratados con vehículo. De modo similar, ambos compuestos aumentaron significativamente el número de movimientos verticales. El volumen del infarto se redujo

significativamente en los animales tratados con los compuestos de ensayo, comparado con el vehículo.

Los resultados indican que ambos compuestos 62 y 63 ejercen un efecto protector en los animales con ictus.

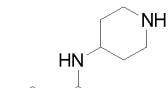
Isquemia de las extremidades en ratones

- 5 Se indujo una isquemia de la extremidad trasera unilateral en ratones ICR mediante el ligamiento y la extirpación de la arteria femoral derecha. Brevemente, los animales se anestesiaron mediante una inyección intraperitoneal de xilocaína (2 mg/kg de peso corporal) más zoletil (es decir, el anestésico disociativo tiletamina/zolazepam a una proporción de 1:1; 5 mg/kg de peso corporal). Se ligaron las porciones proximal y distal de la arteria femoral con un hilo de seda y se retiró una sección de 0,2 centímetros del vaso sanguíneo. Se midió la perfusión de sangre de la extremidad trasera con un sistema de formación de imágenes de perfusión de láser Doppler (Moor Instruments 10 Limited, Devon, Reino Unido) antes y después de la cirugía, y después se siguió semanalmente. Los animales se trataron por vía subcutánea con el compuesto 4 (6 mg/kg/d, dos veces semanales) en disolución salina después de la cirugía. Los animales se sacrificaron mediante dislocación cervical sin sedación al final de las siete semanas experimentales. Para evitar la influencia de la luz y la temperatura ambientales, los resultados se expresan como la proporción de perfusión en la extremidad derecha (isquémica) frente a la izquierda (no isquémica).
- 15 Se observó que el compuesto 4, de modo inesperado, mejoró en 20-25 % el flujo de sangre de los ratones que padecen lesiones por isquemia por reperfusión en la extremidad trasera isquémica, comparado con el control de vehículo.

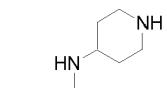
Los resultados indican que el compuesto 4 es eficaz para tratar la isquemia de extremidades.

REIVINDICACIONES

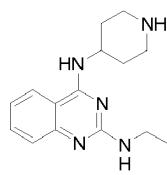
1.- Un compuesto que tiene una de las siguientes estructuras:



1



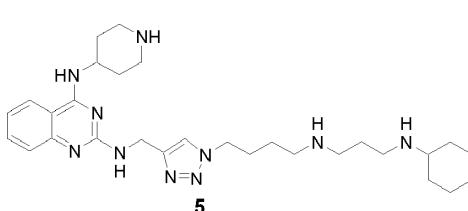
2



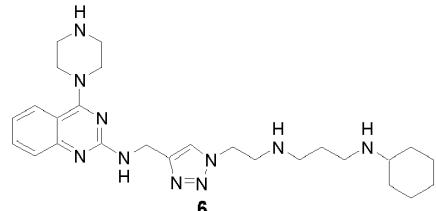
3



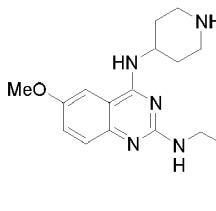
4



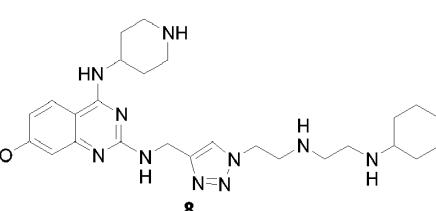
5



6

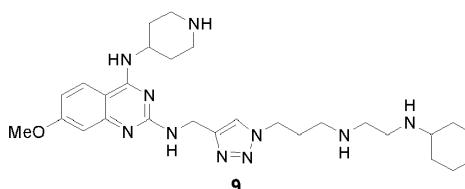


7

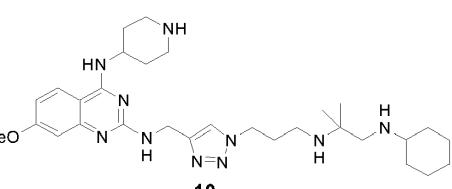


8

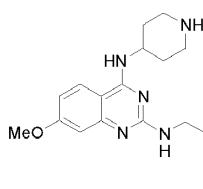
10



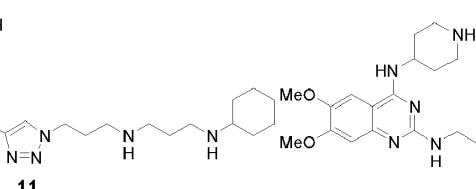
9



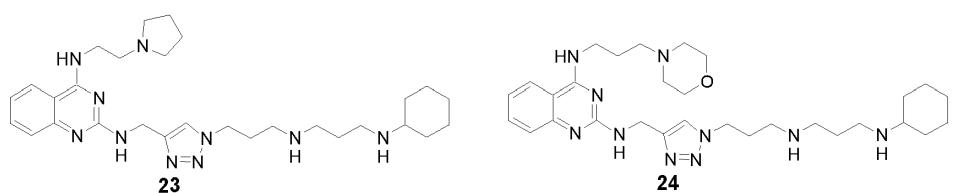
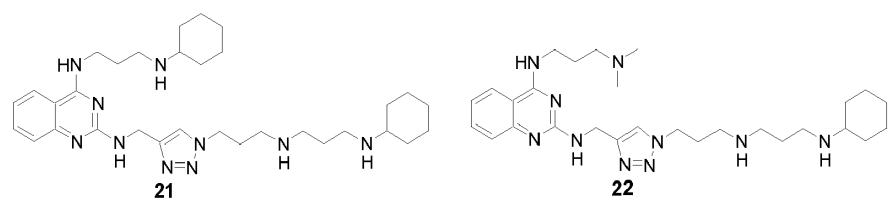
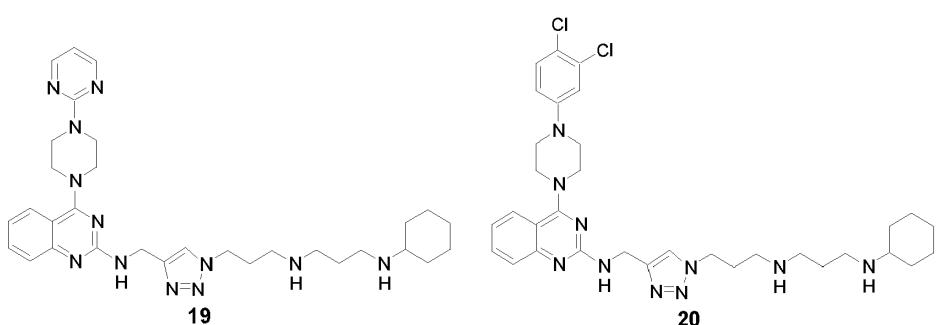
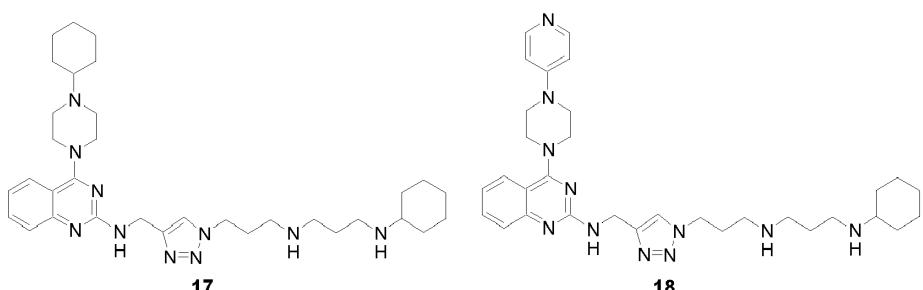
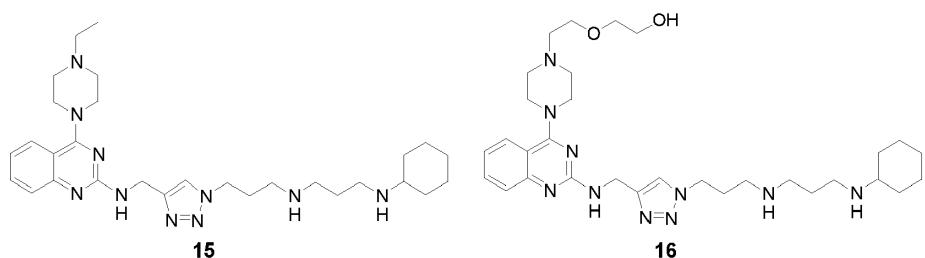
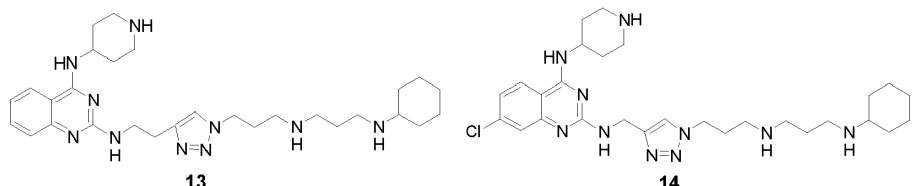
10

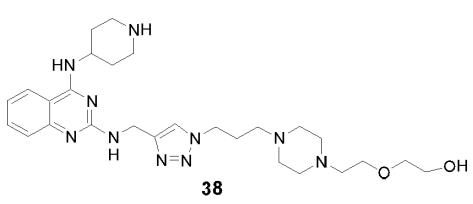
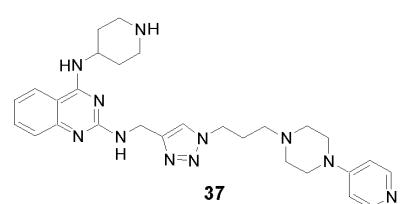
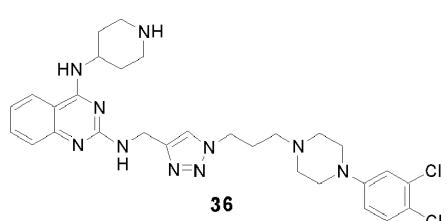
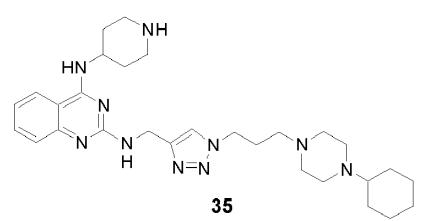
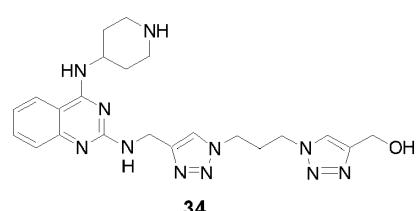
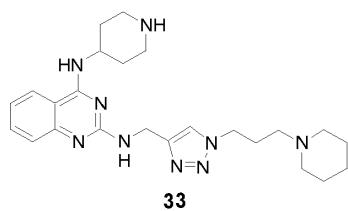
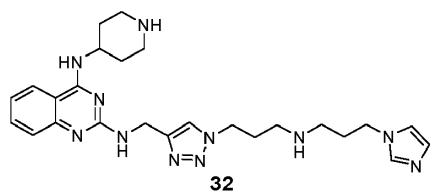
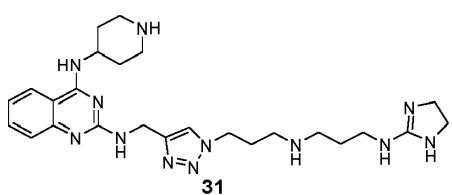
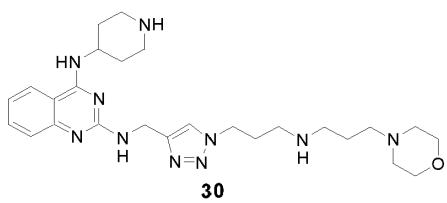
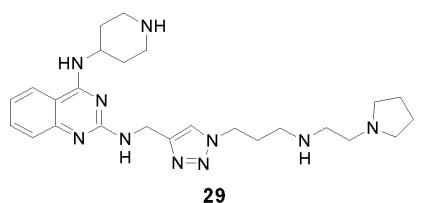
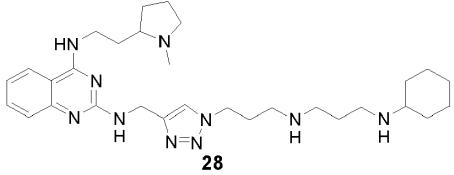
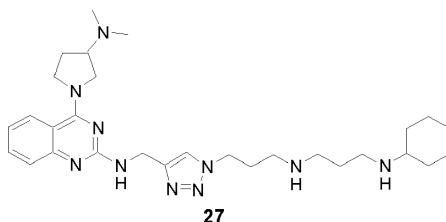
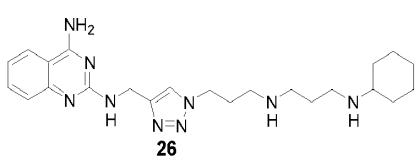
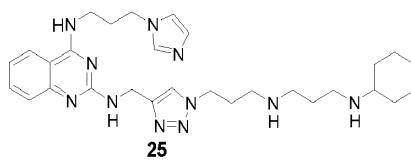


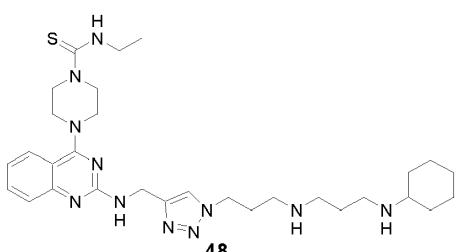
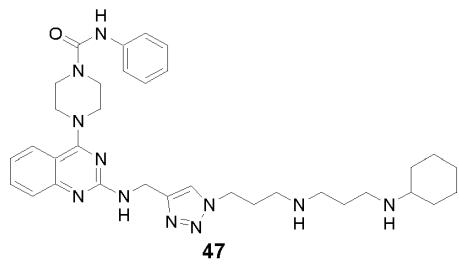
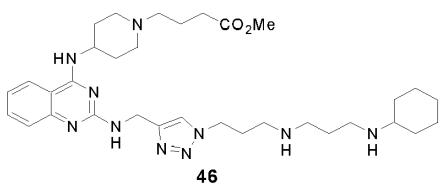
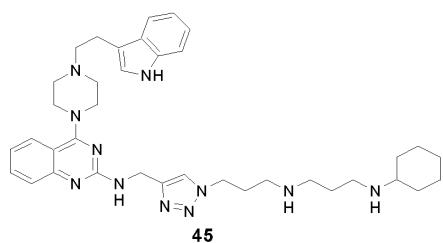
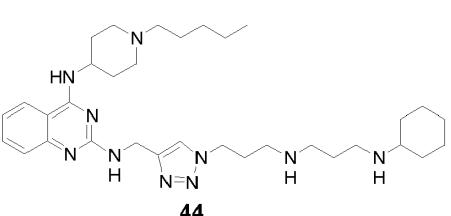
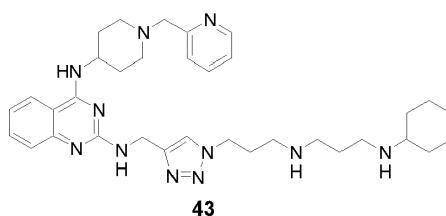
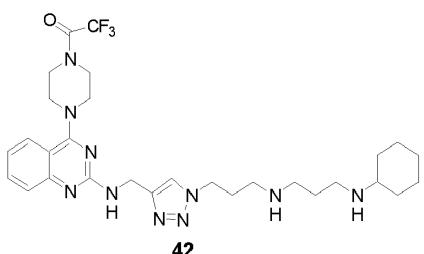
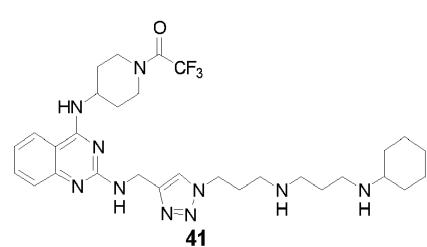
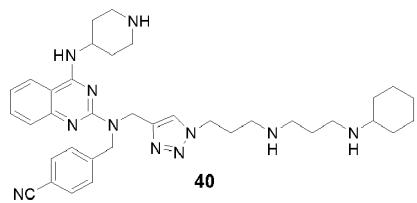
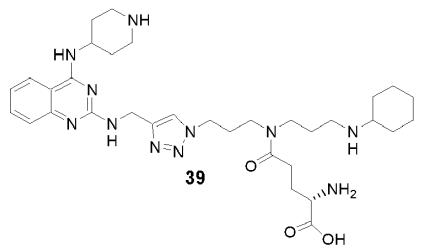
11

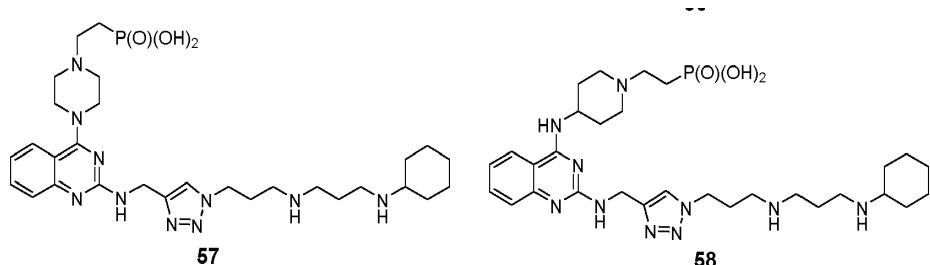
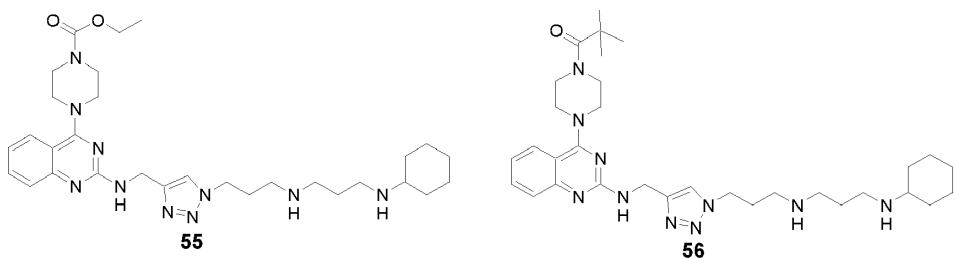
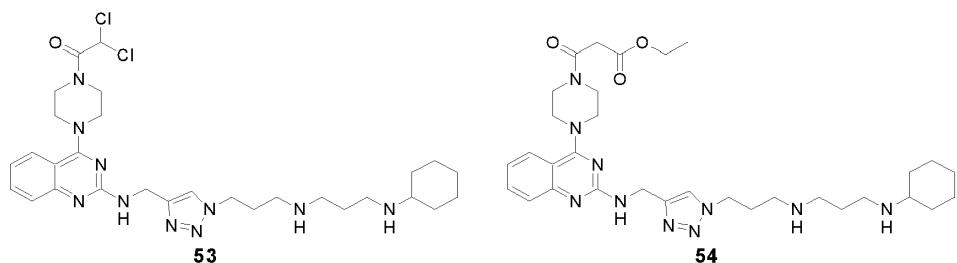
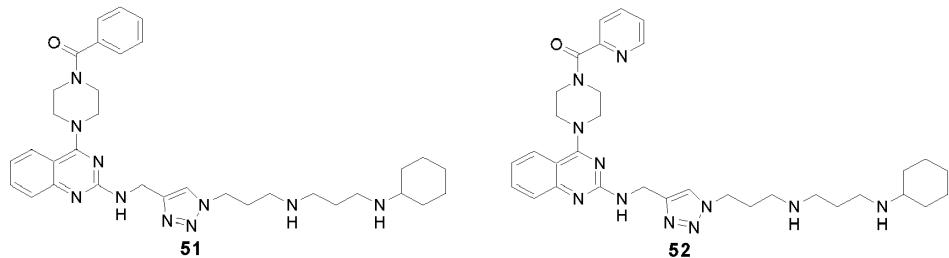
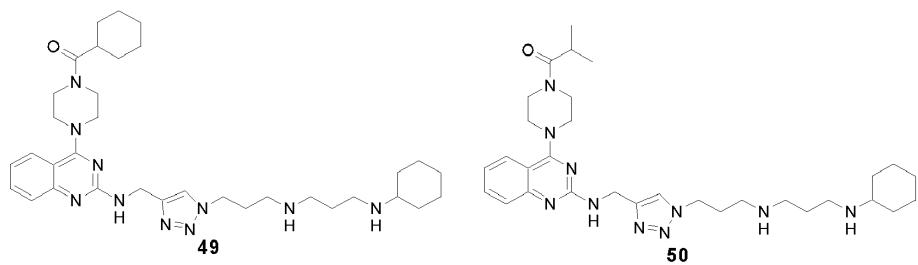


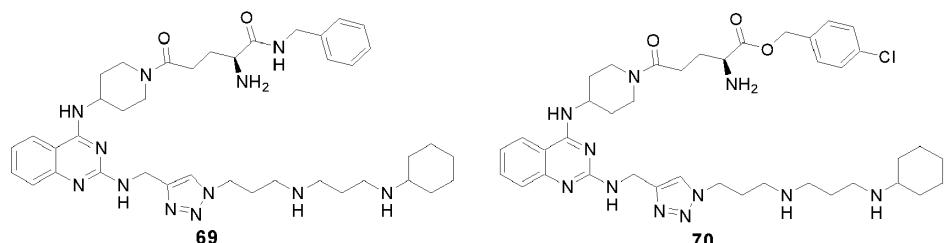
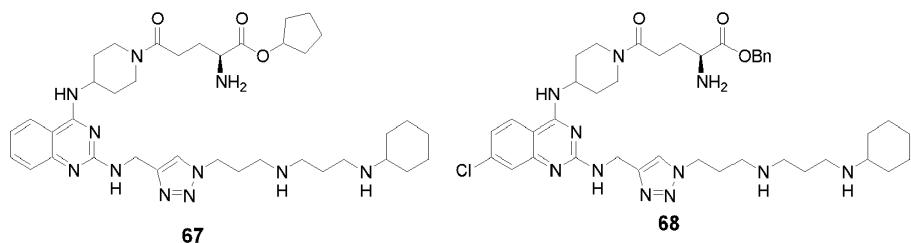
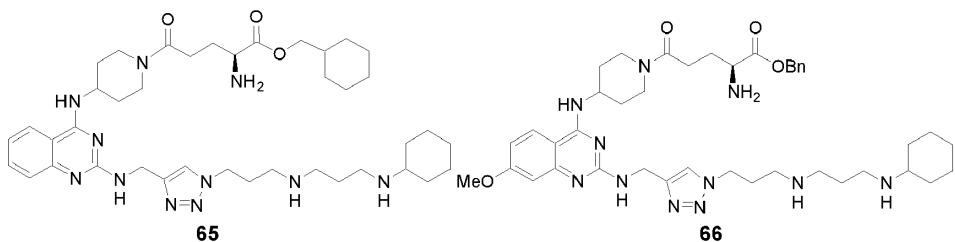
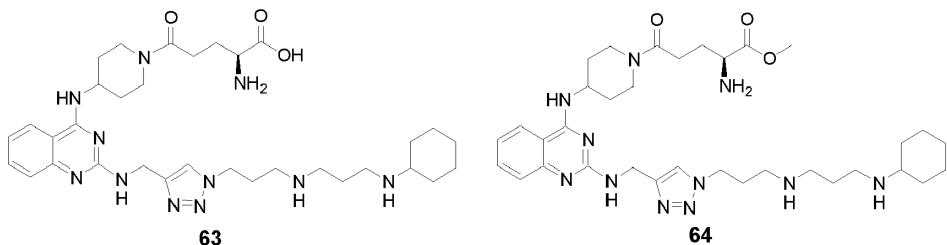
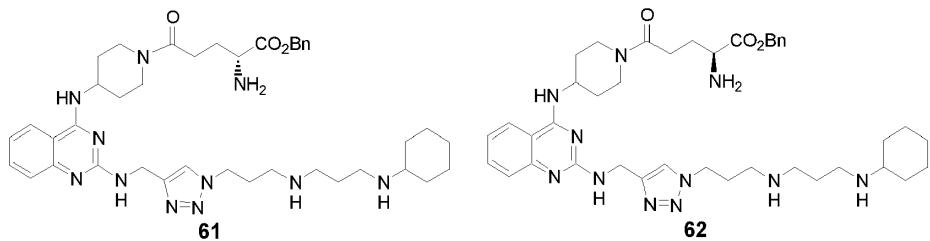
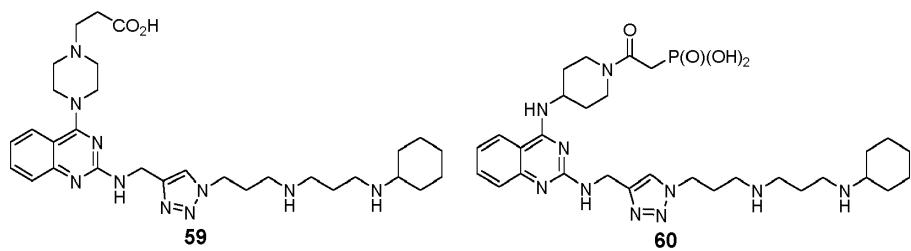
12

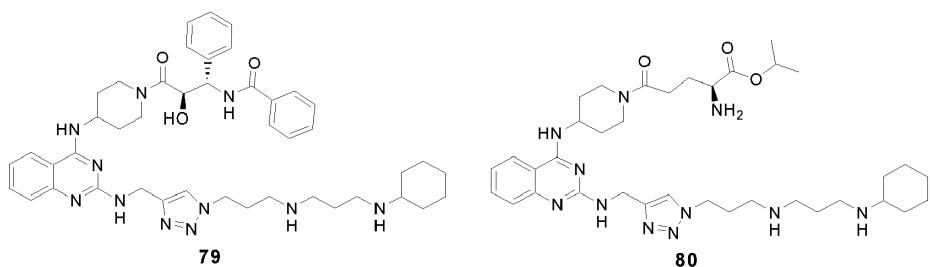
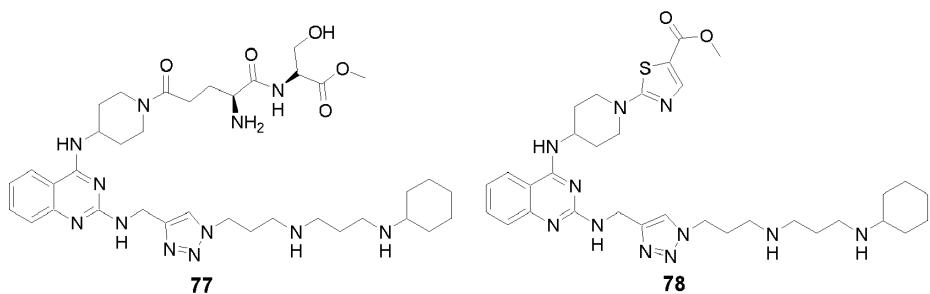
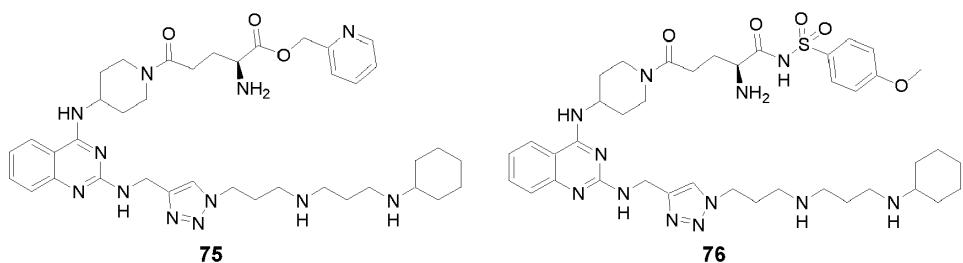
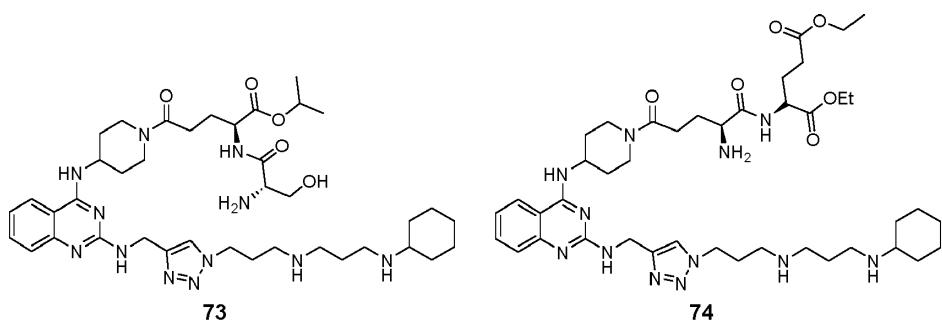
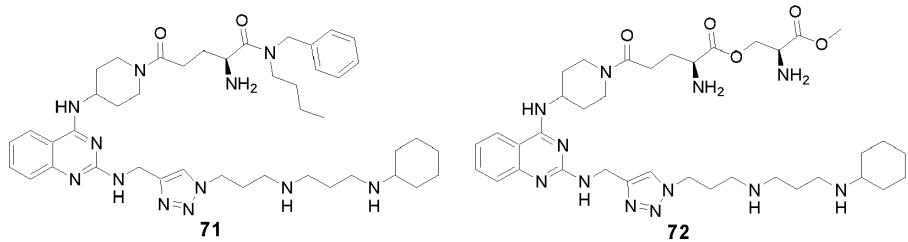


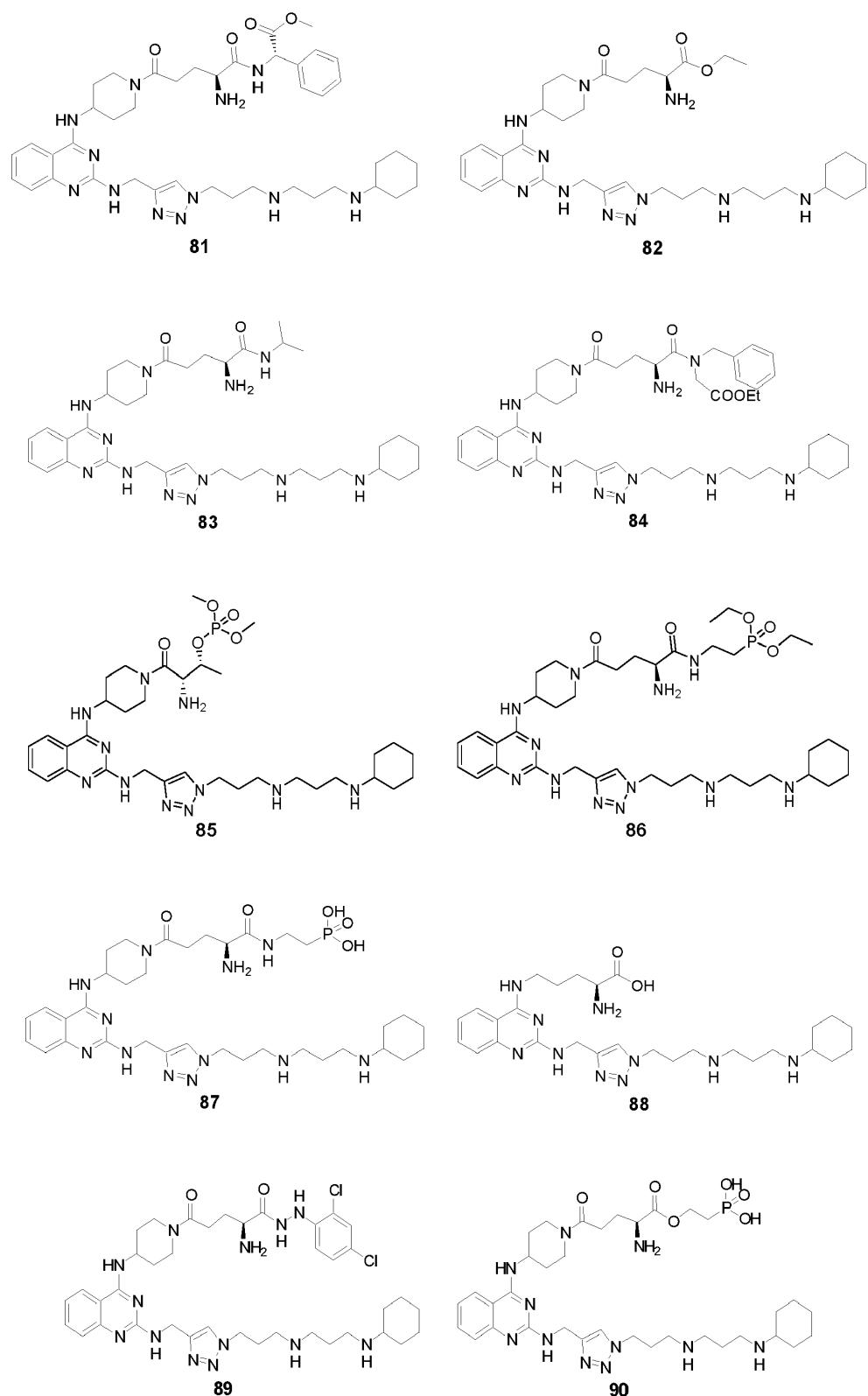


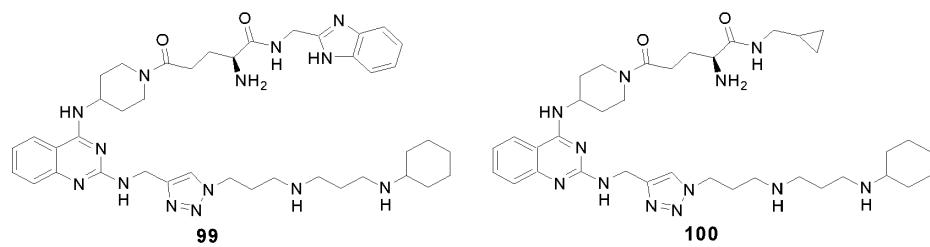
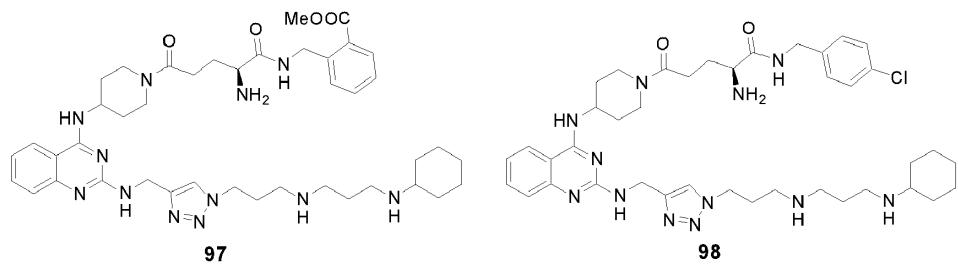
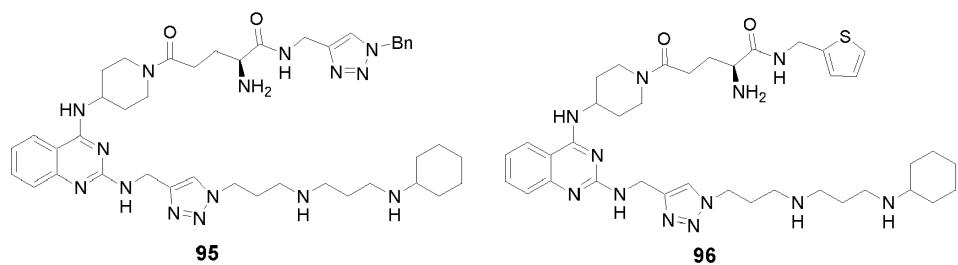
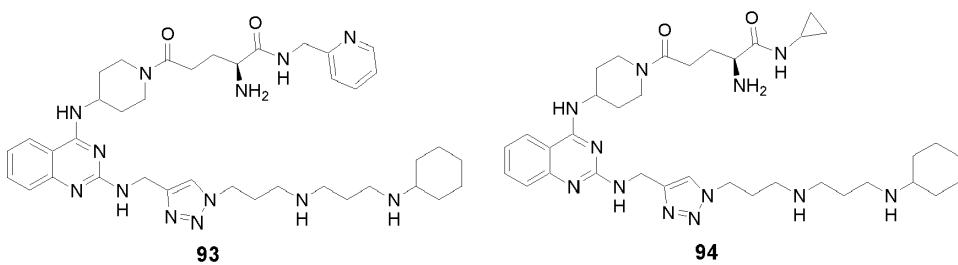
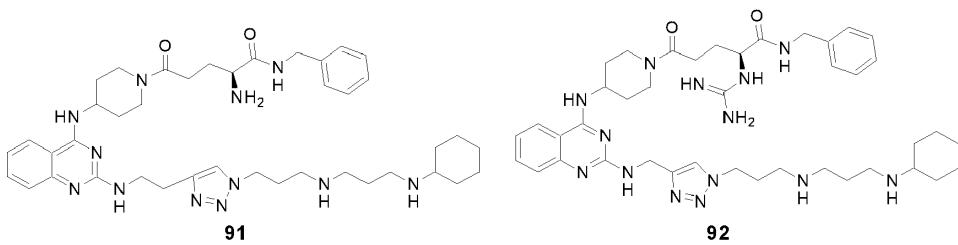


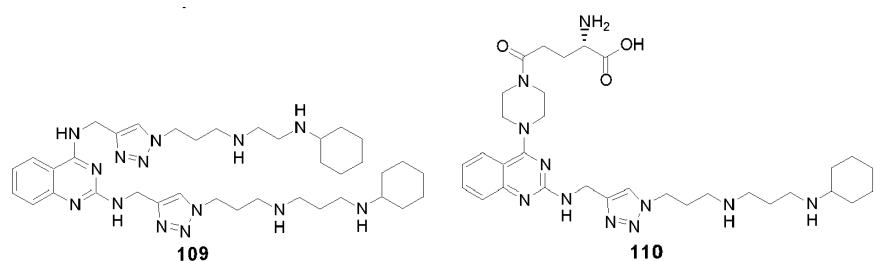
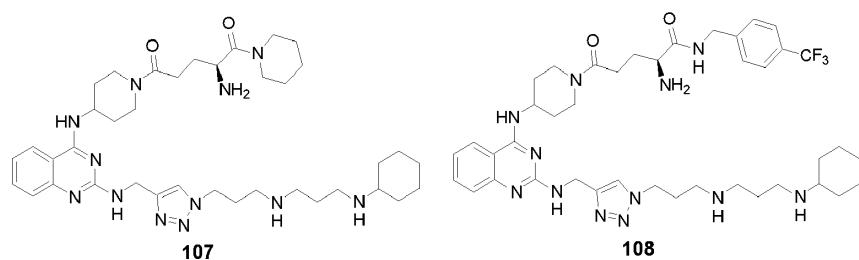
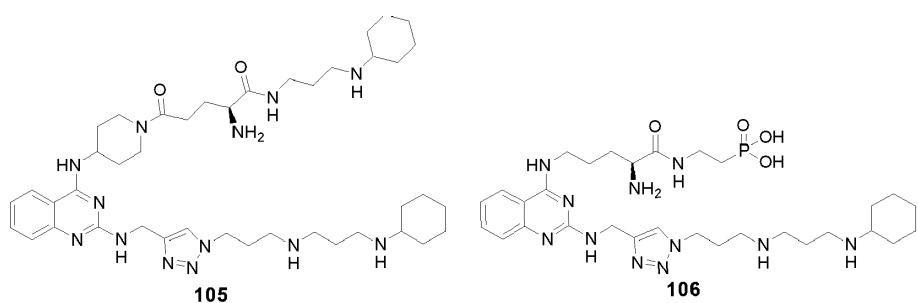
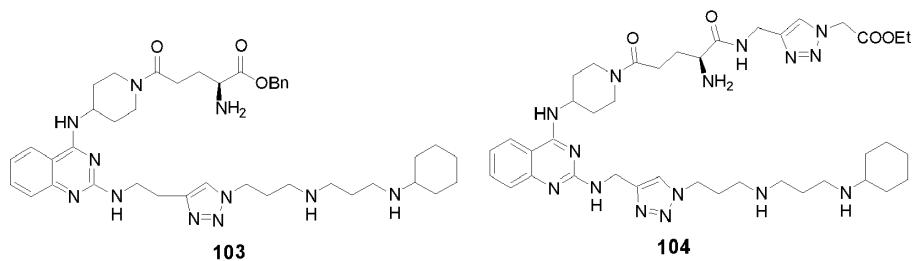
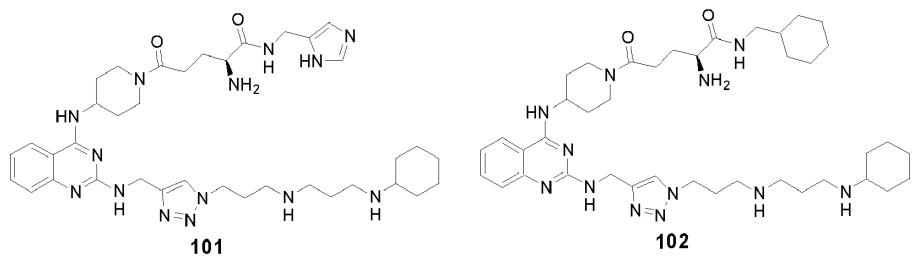


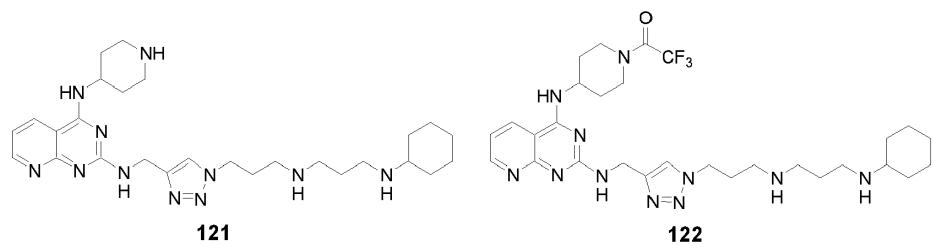
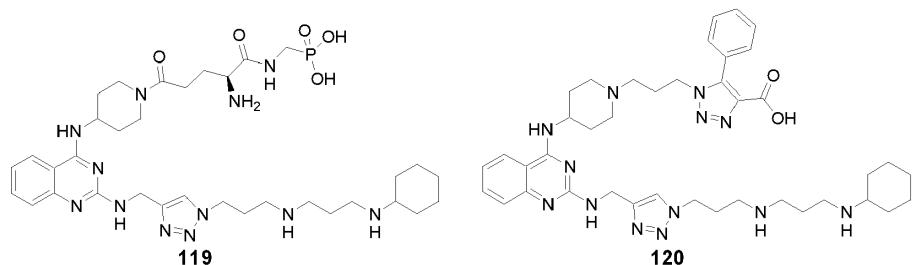
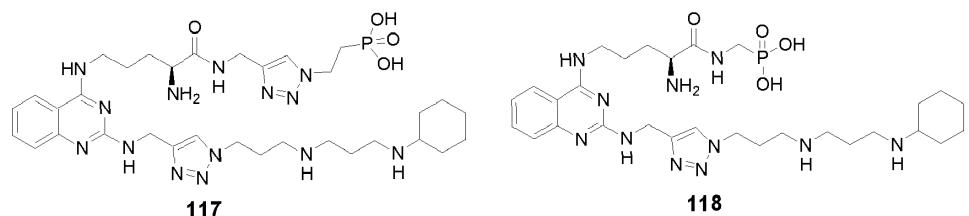
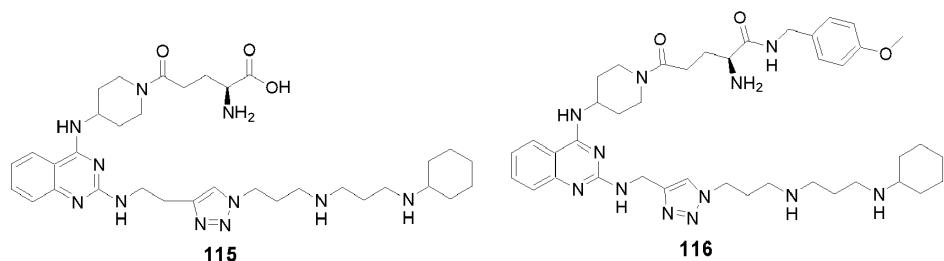
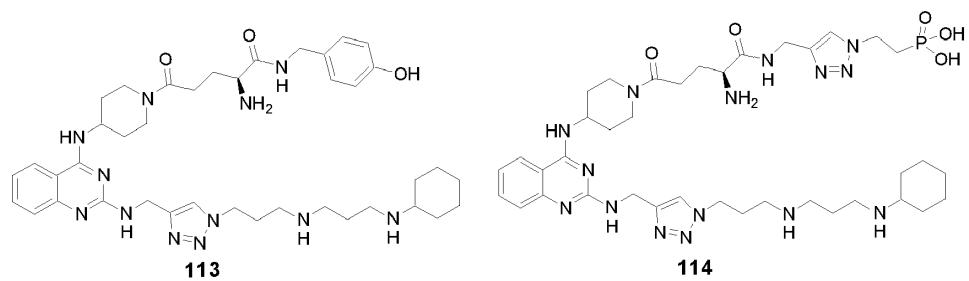
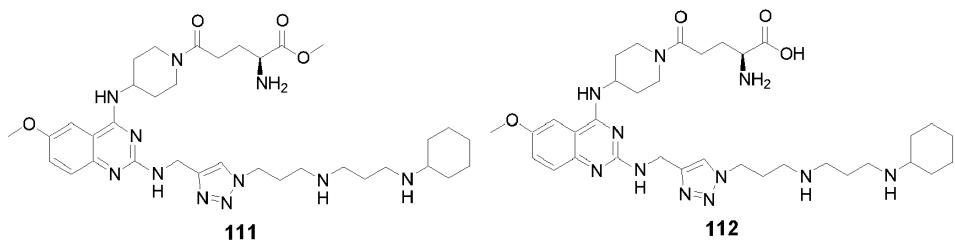


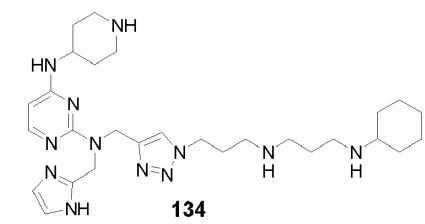
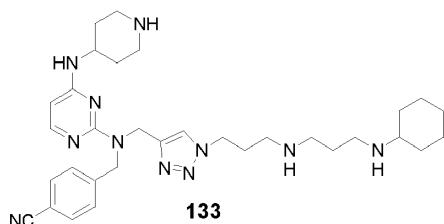
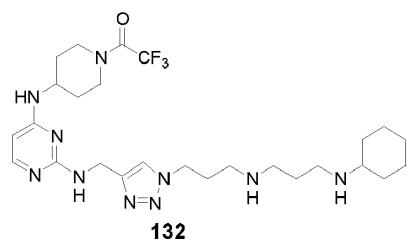
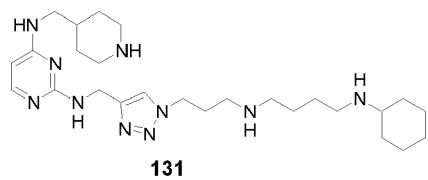
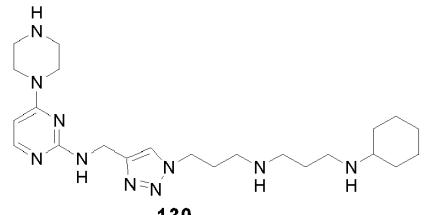
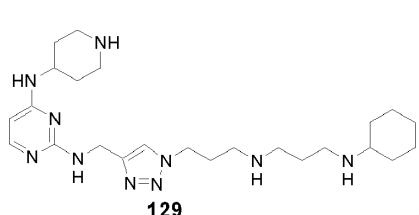
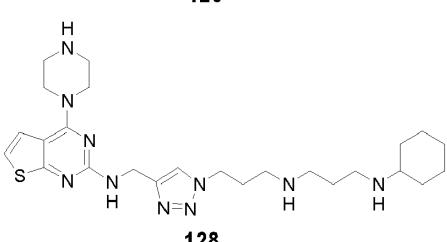
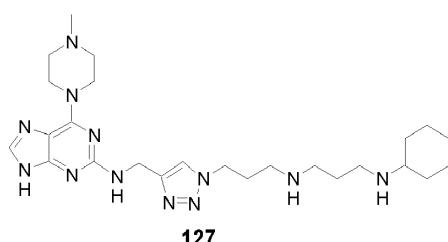
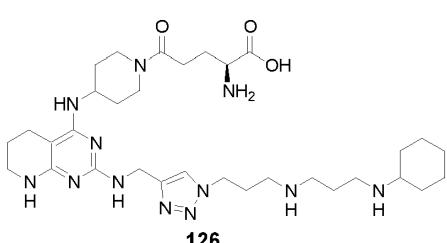
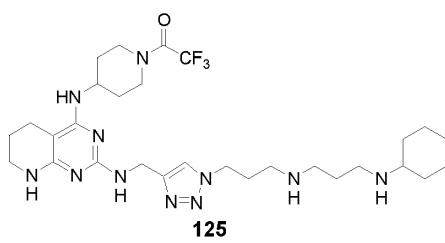
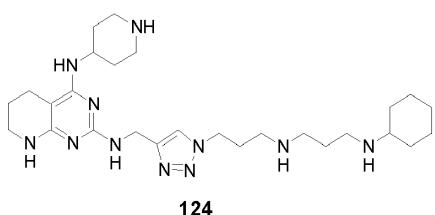
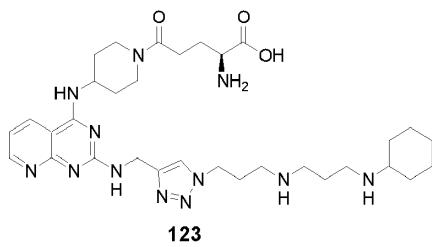


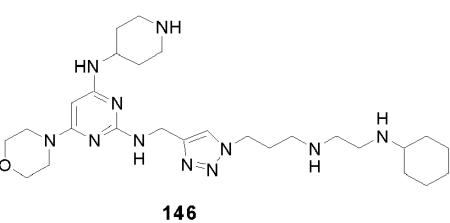
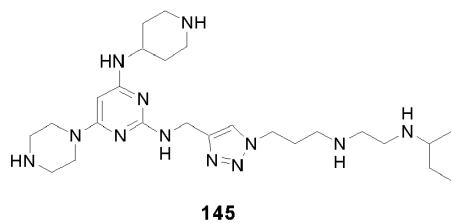
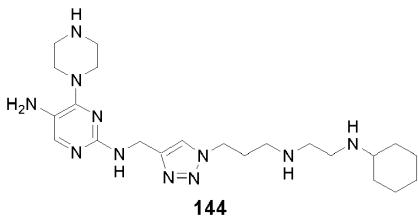
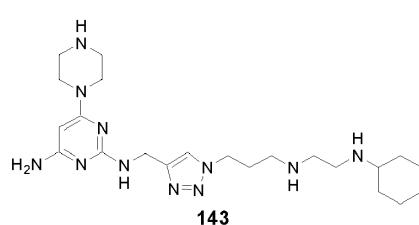
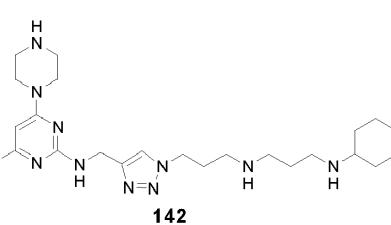
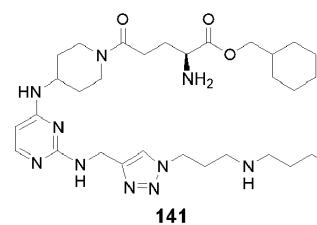
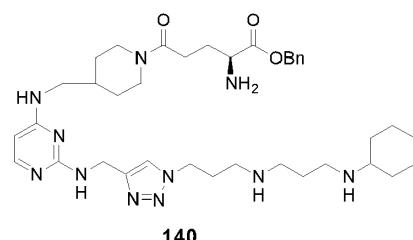
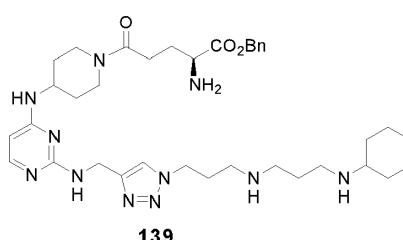
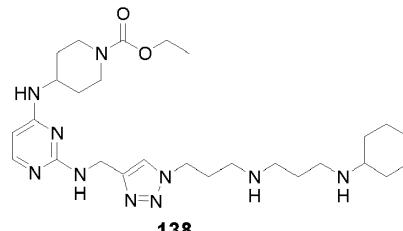
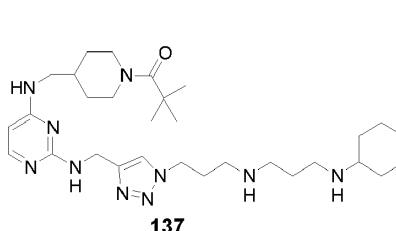
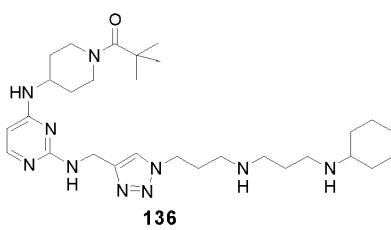
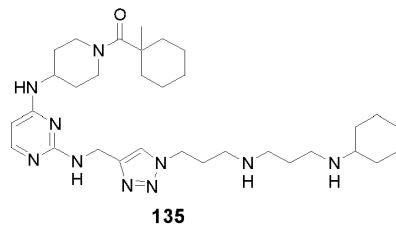


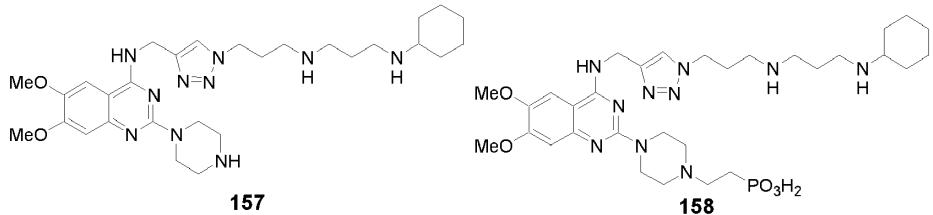
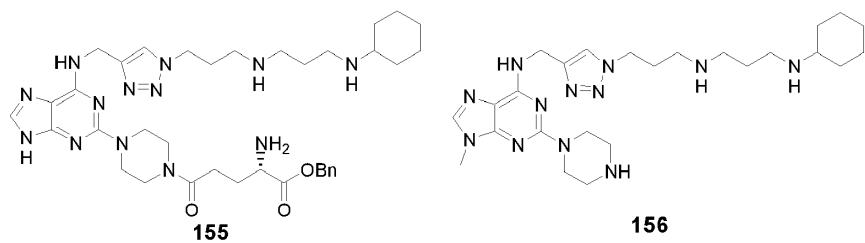
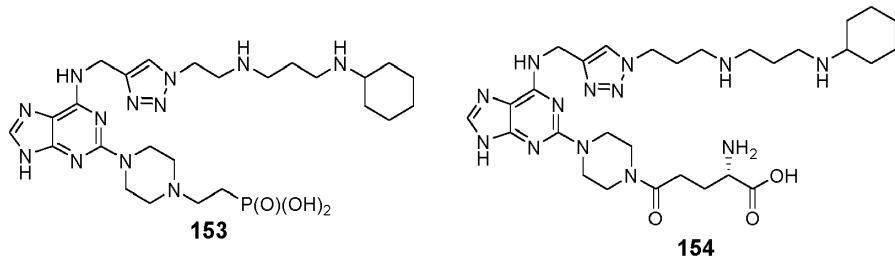
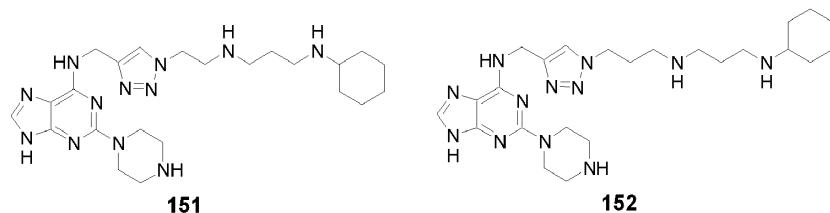
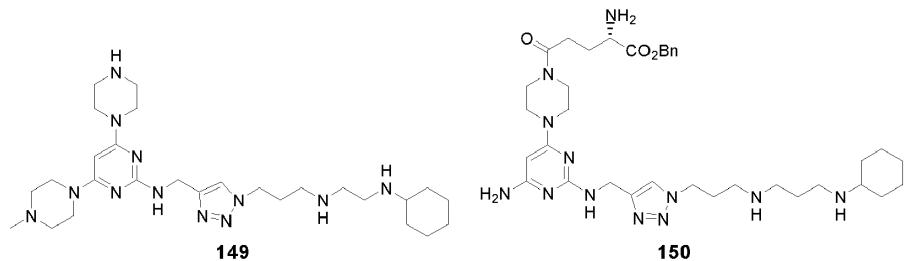
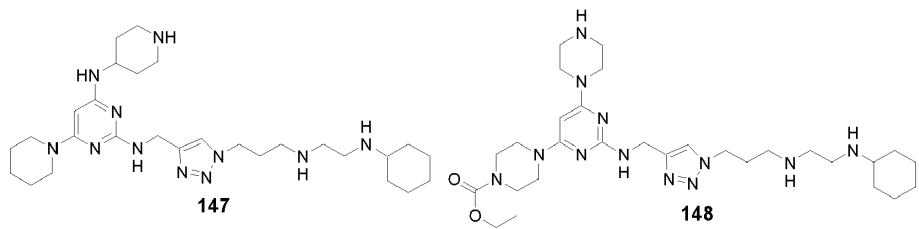


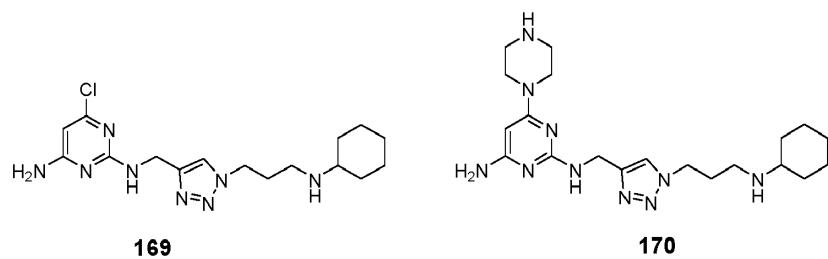
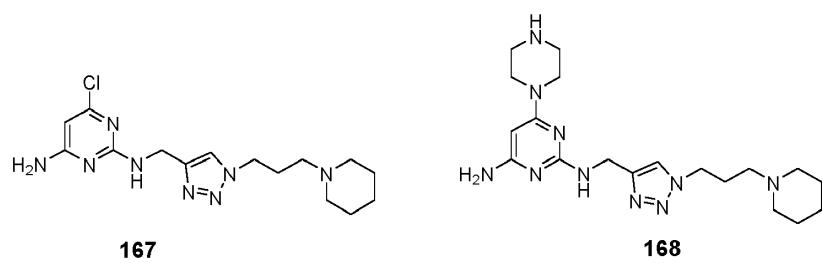
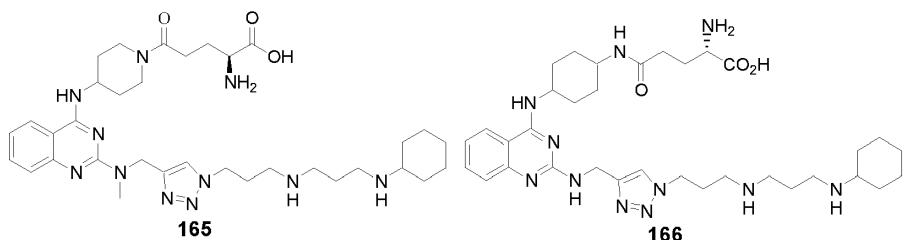
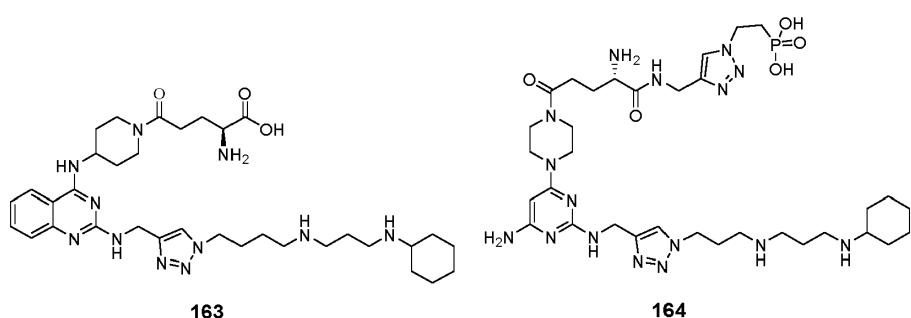
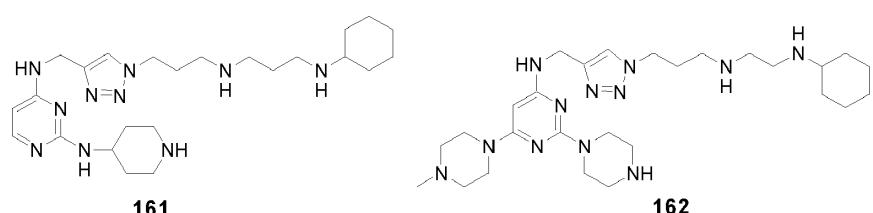
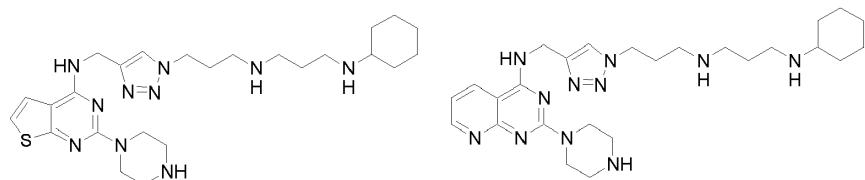


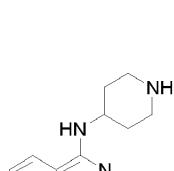




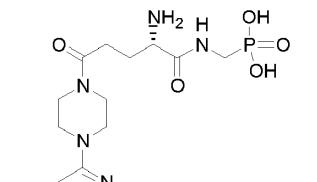




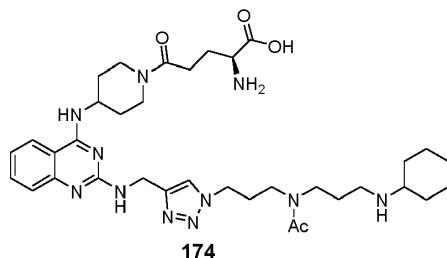




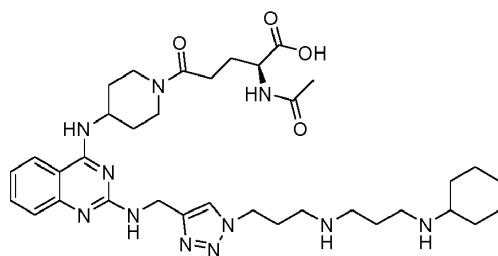
171



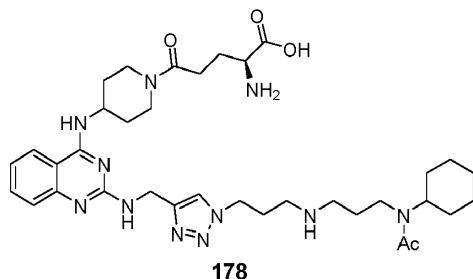
172



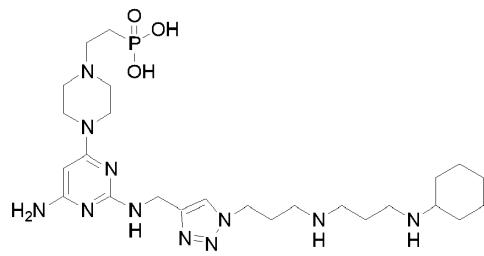
174



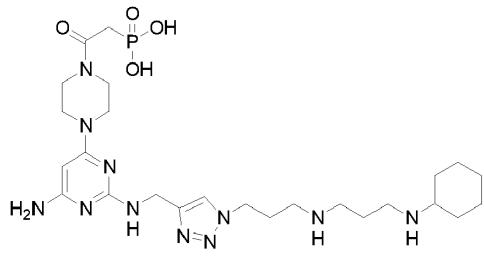
175



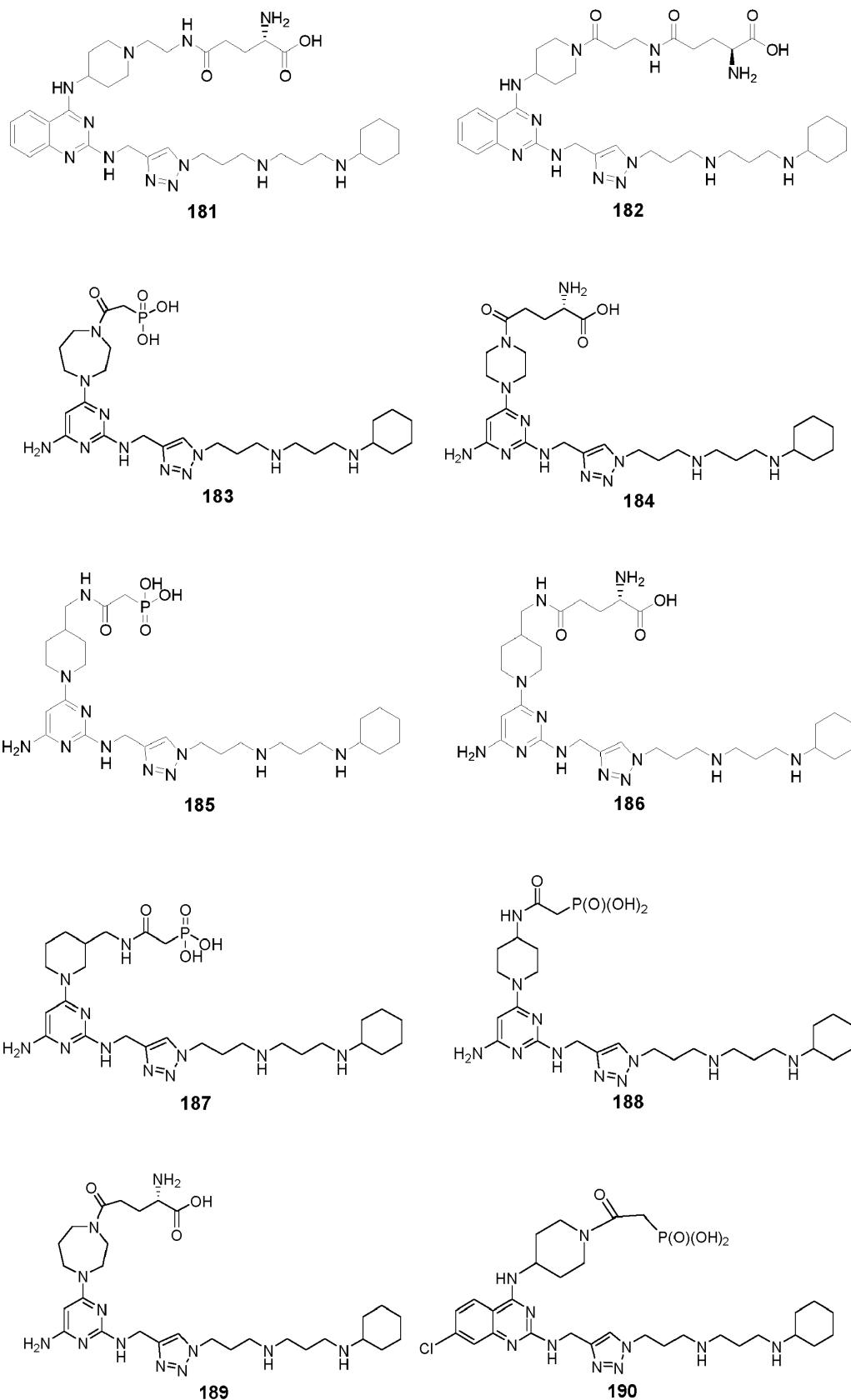
178

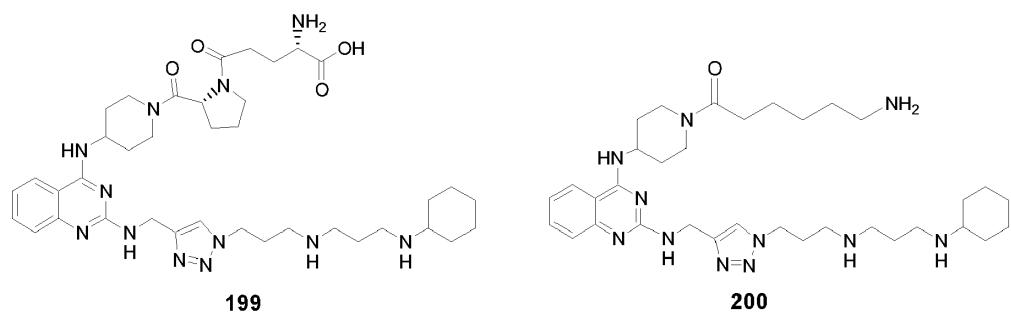
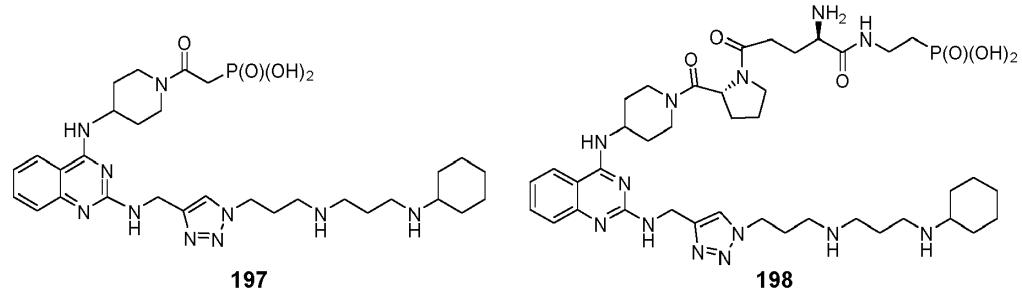
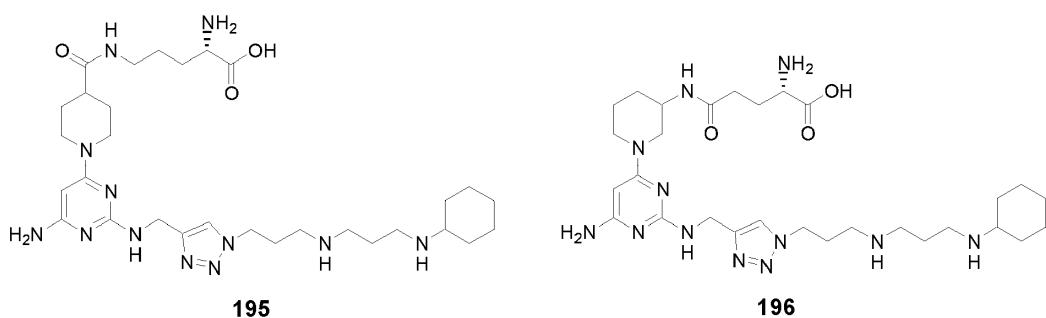
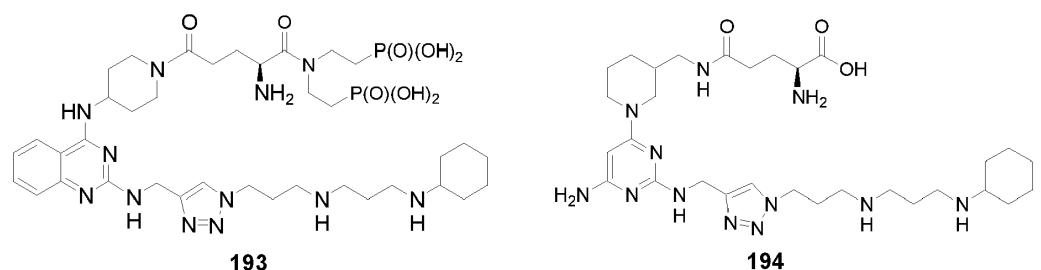
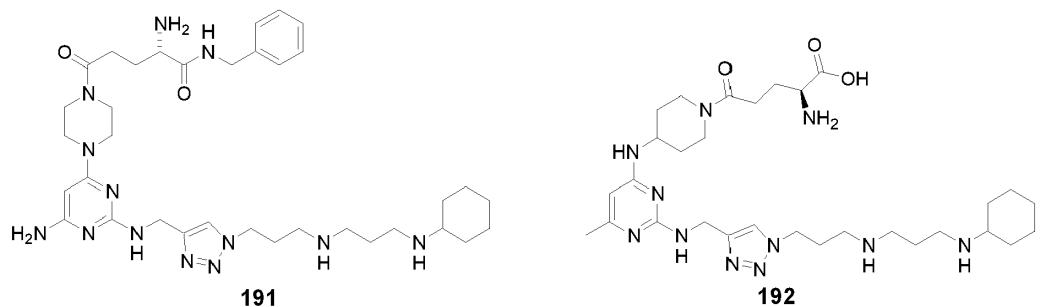


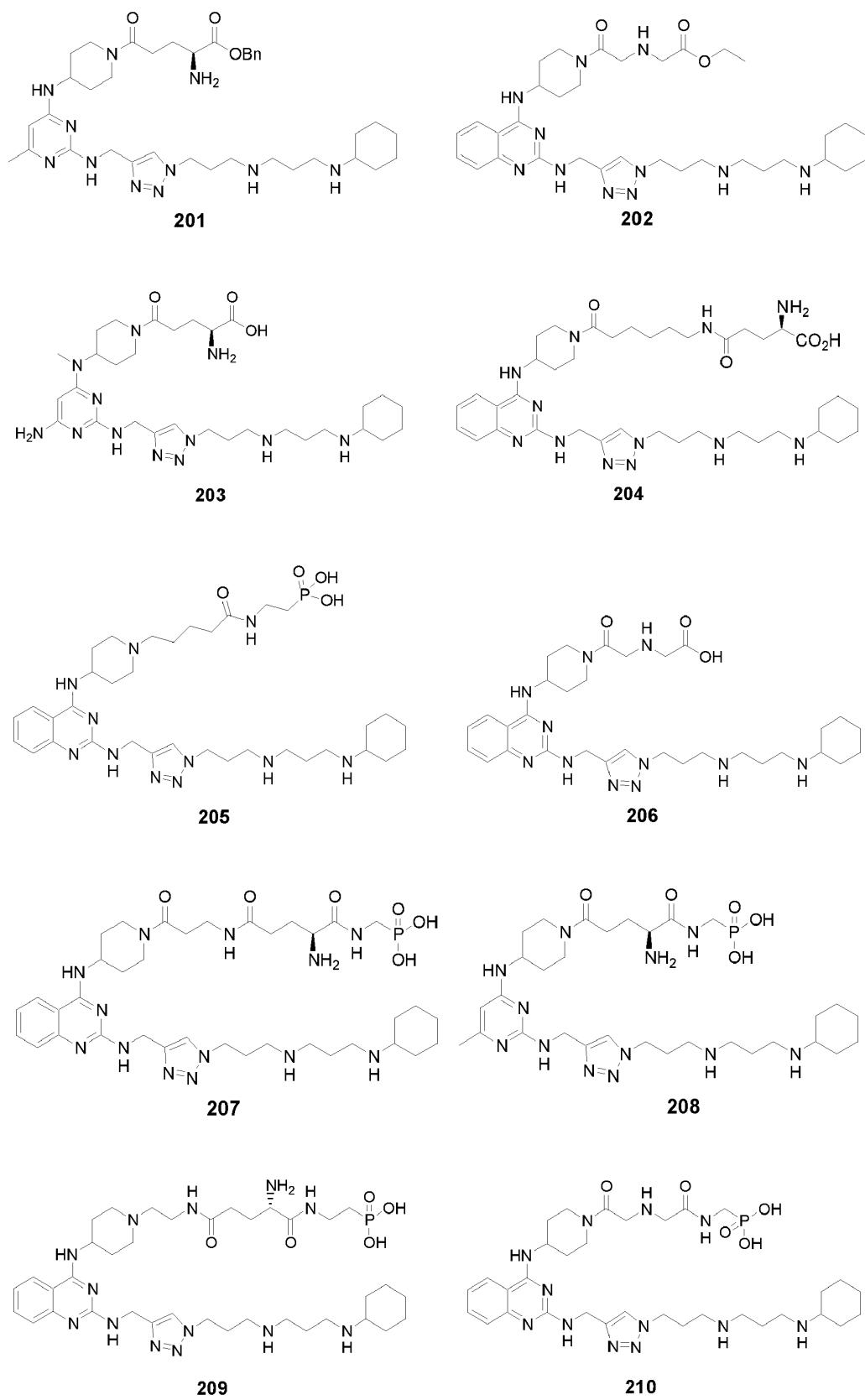
179

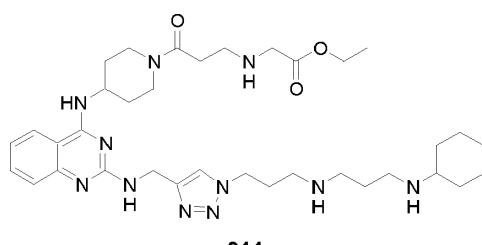


180

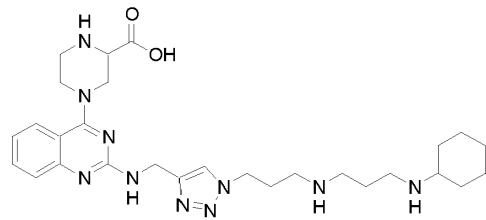




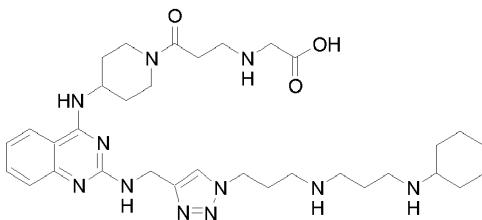




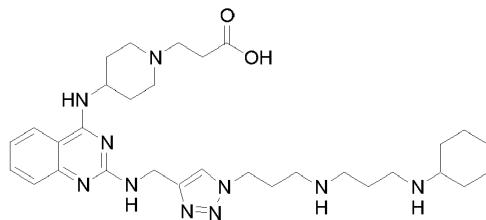
211



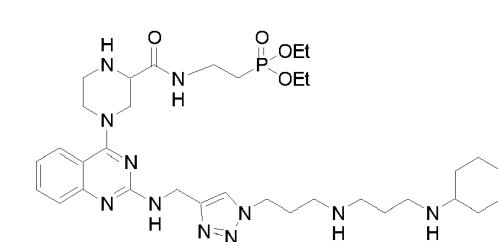
212



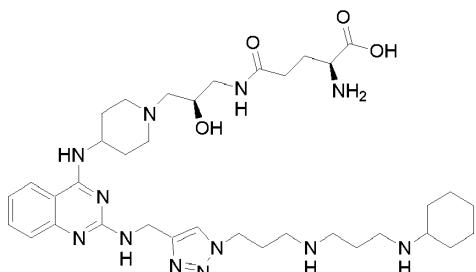
213



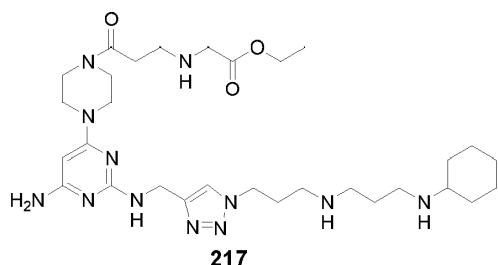
214



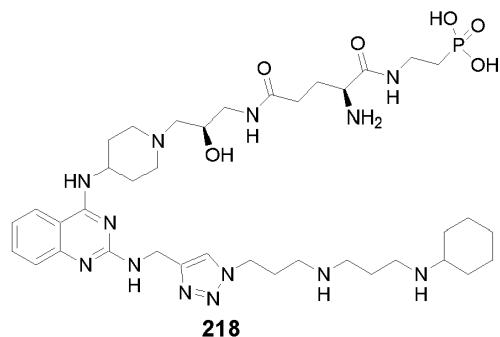
215



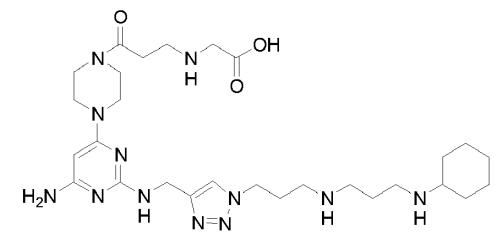
216



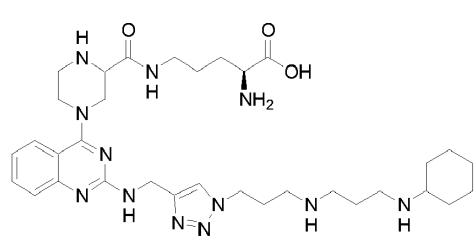
217



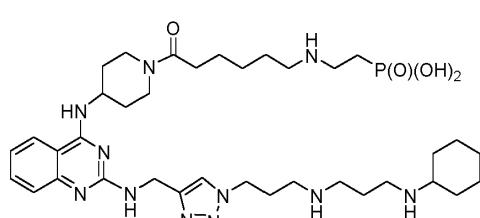
218



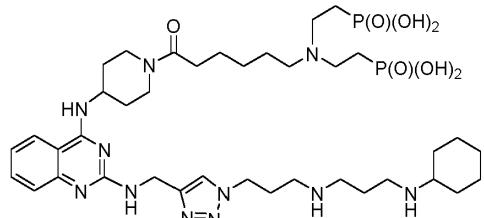
219



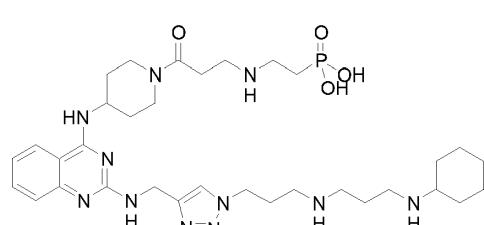
220



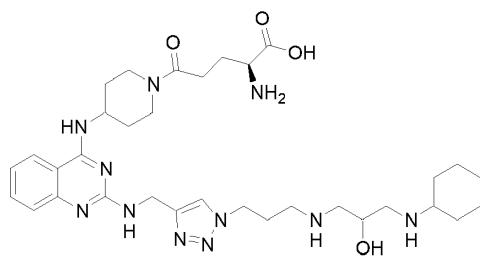
221



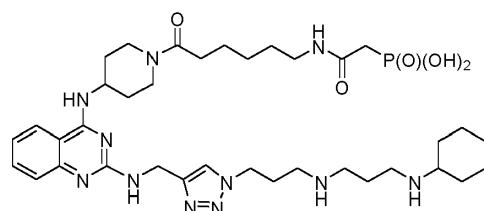
222



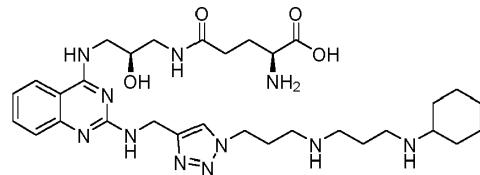
223



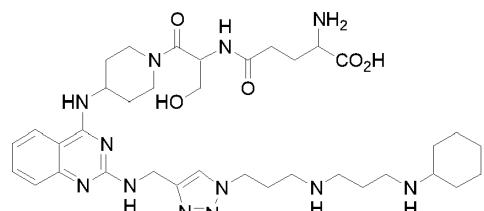
224



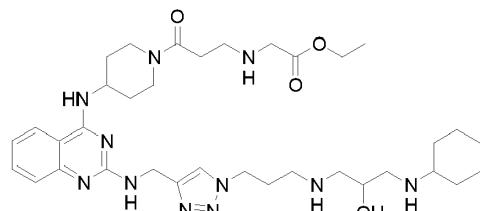
225



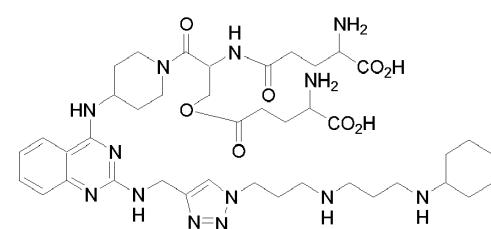
226



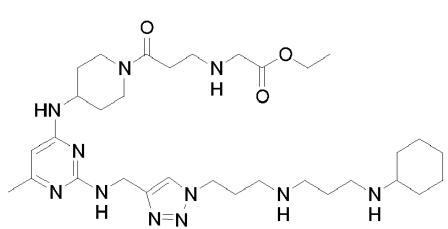
227



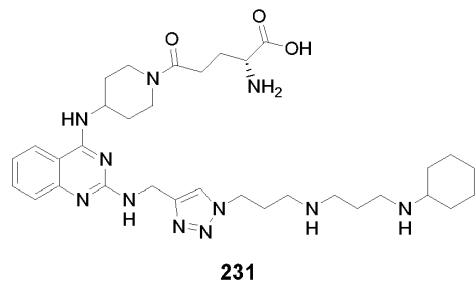
228



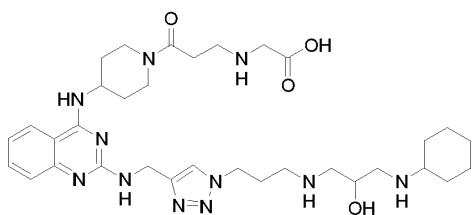
229



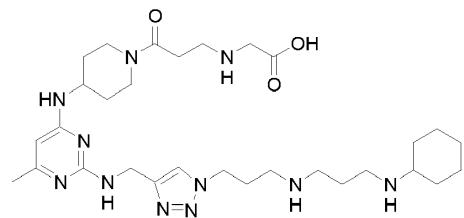
230



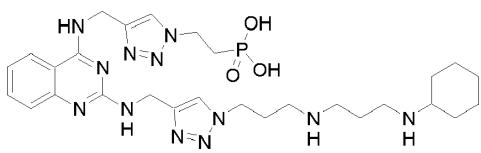
231



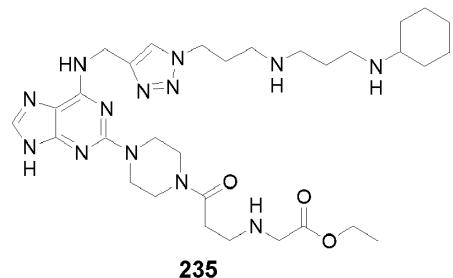
232



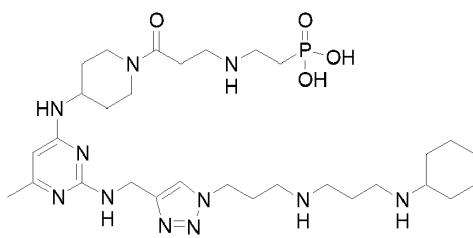
233



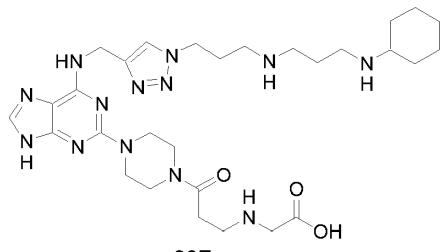
234



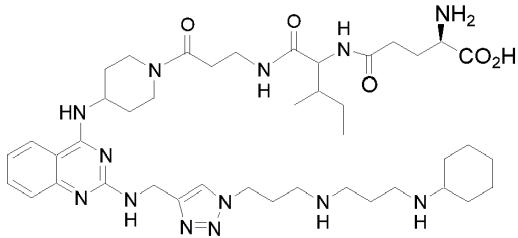
235



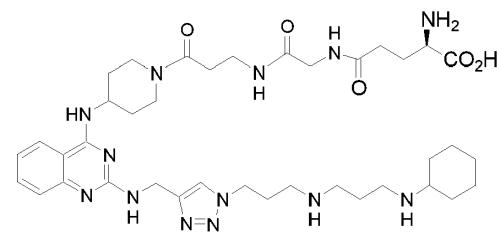
236



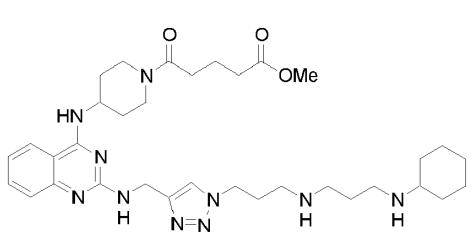
237



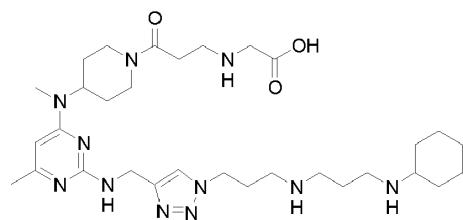
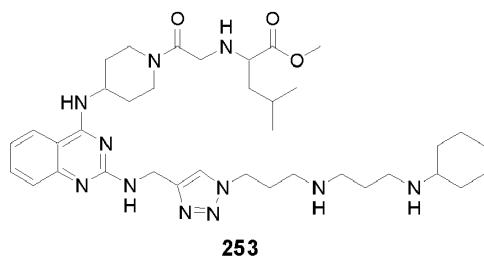
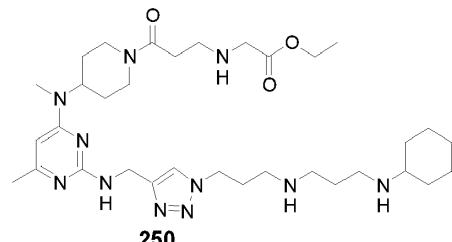
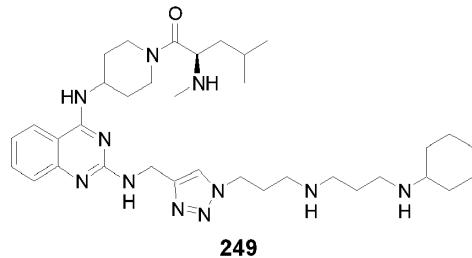
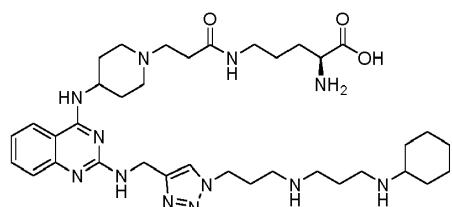
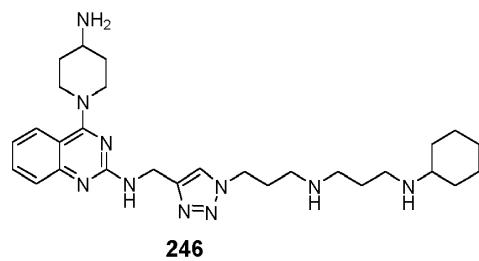
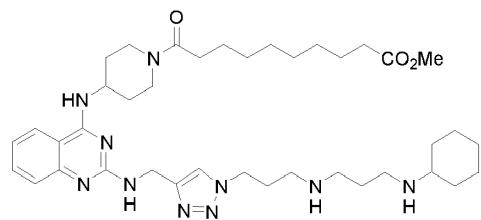
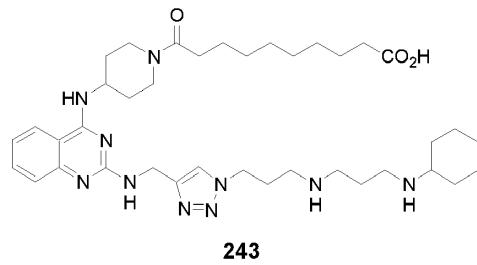
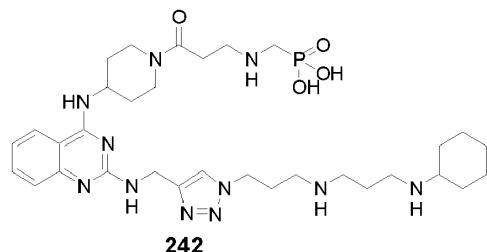
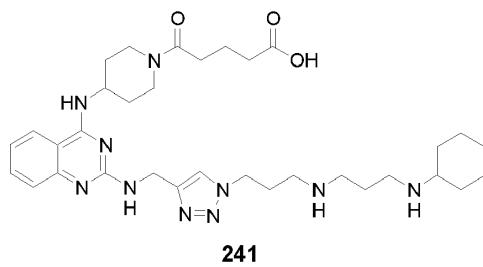
238

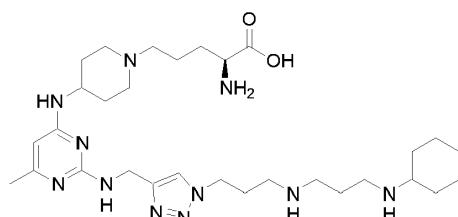
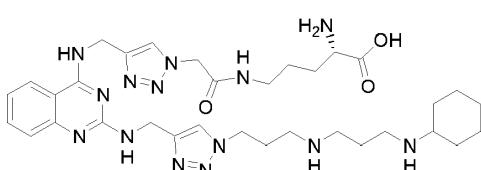
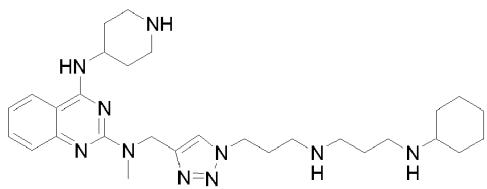
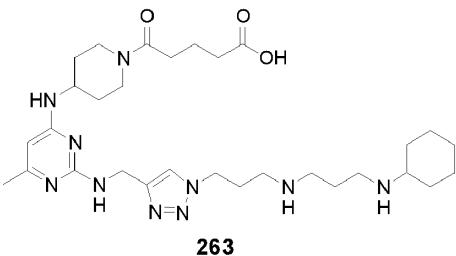
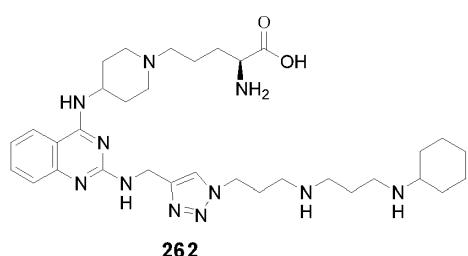
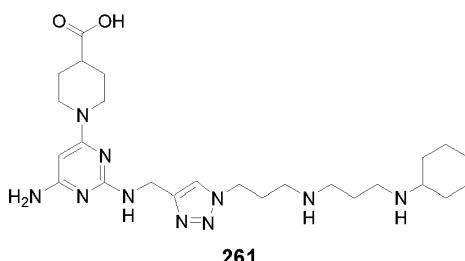
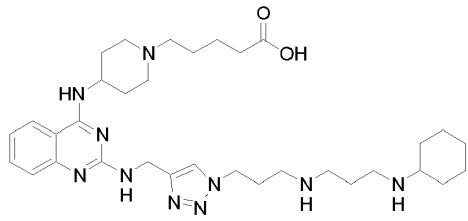
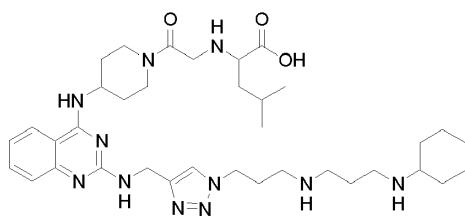
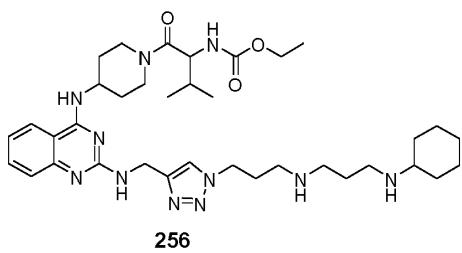


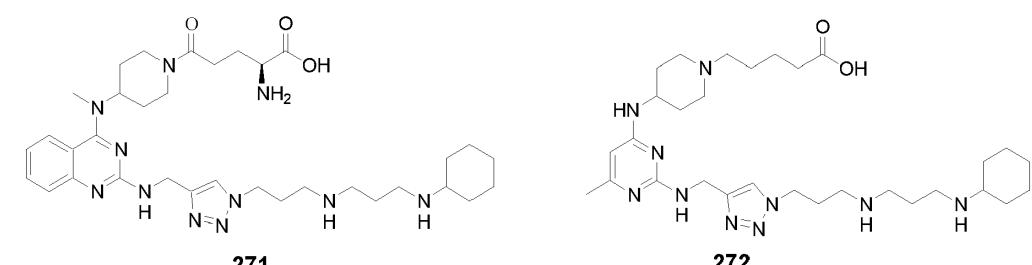
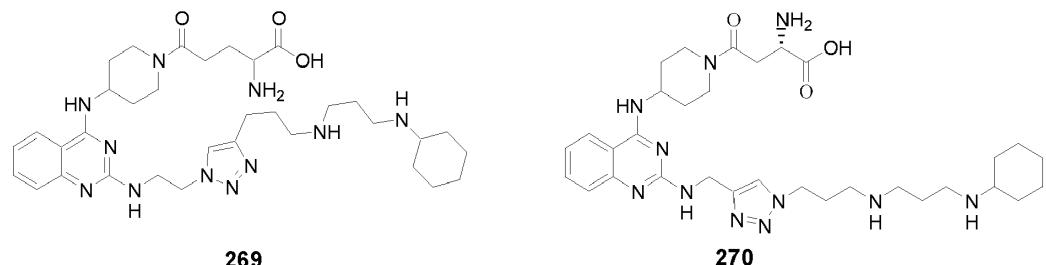
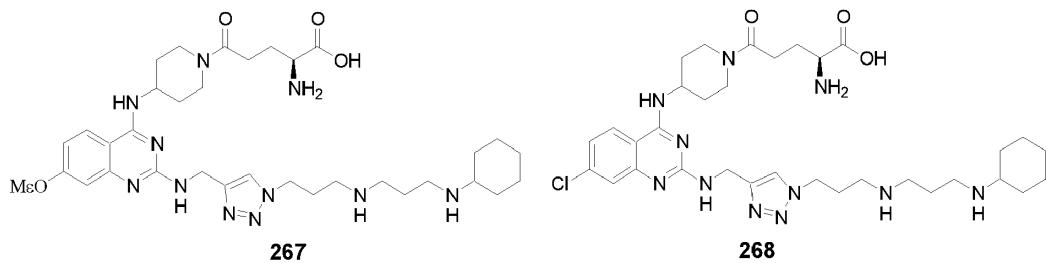
239



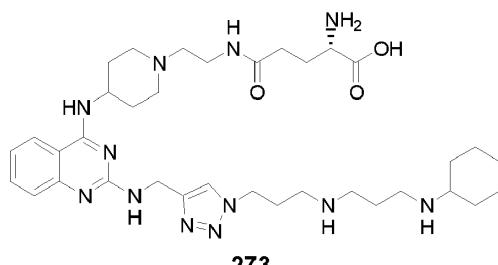
240







5



2.- El compuesto de la reivindicación 1, para su uso para tratar lesiones en tejidos, cáncer, una enfermedad inflamatoria o una enfermedad autoinmunológica, preferiblemente para su uso para tratar una enfermedad neurodegenerativa, disfunción del epitelio pigmentario retiniano, infarto cardíaco y miocárdico, una enfermedad isquémica, preferiblemente ictus isquémico e isquemia de extremidades, heridas, fracturas óseas, lesiones pancreáticas, lesiones renales, lesiones intestinales o lesiones pulmonares, siendo el cáncer la leucemia mieloide aguda, cáncer de pulmón no microcítico, mieloma múltiple o cáncer pancreático, enfermedad inflamatoria intestinal, asma alérgico, o uveítis ocular, artritis reumatoide.

15 3.- Una composición farmacéutica, que comprende un compuesto de la reivindicación 1 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.