



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 326 225**

51 Int. Cl.:  
**C07D 487/04** (2006.01)  
**C07D 487/14** (2006.01)  
**C07D 513/14** (2006.01)  
**A61K 31/403** (2006.01)  
**A61K 31/407** (2006.01)  
**A61P 35/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04820922 .5**  
96 Fecha de presentación : **23.12.2004**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1711499**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **18.10.2006**

54 Título: **Pirrolocarbazoles fusionados y procedimientos para la preparación de los mismos.**

30 Prioridad: **23.12.2003 US 532252 P**  
**22.12.2004 US 17915**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**05.10.2009**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**05.10.2009**

73 Titular/es: **CEPHALON, Inc.**  
**41 Moores Road, P.O. Box 4011**  
**Frazer, Pennsylvania 19355, US**

72 Inventor/es: **Hudkins, Robert, L.;**  
**Reddy, Dandu, R.;**  
**Tao, Ming;**  
**Underiner, Theodore, L. y**  
**Zulli, Allison, L.**

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 326 225 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

Pirrolocarbazoles fusionados y procedimientos para la preparación de los mismos.

5 **Campo de la invención**

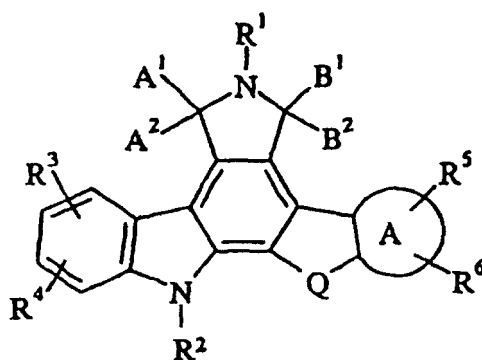
La presente invención se refiere en general a pirrolocarbazoles fusionados, que incluyen composiciones farmacéu-  
ticas, kits diagnósticos, ensayos estándar o reactivos que contienen los mismos, y a los procedimientos para uso de  
los mismos como agentes terapéuticos. La invención se dirige también a los intermedios y a los procedimientos para  
10 fabricar estos compuestos novedosos.

**Antecedentes de la invención**

Se han preparado diversas moléculas orgánicas sintéticas pequeñas que son biológicamente activas y se conocen  
15 generalmente en la técnica como "pirrolocarbazoles fusionados" (Véanse las Patentes de los Estados Unidos N<sup>os</sup>.  
5.475.110; 5.591.855; 5.594.009; 5.616.724; y 6.630.500). Además, la Patente de los Estados Unidos 5.705.511 des-  
cribe compuestos de pirrolocarbazol fusionados que poseen una variedad de actividades farmacológicas funcionales.  
Se describieron los pirrolocarbazoles fusionados para uso en una variedad de formas que incluyen: potenciando la funci-  
ón y/o la supervivencia de células de linajes neuronales, tanto singularmente como en combinación con factor(es)  
20 neurotrófico(s) y/o indolocarbazoles; potenciando la actividad inducida por un factor trófico; inhibición de la actividad  
de la proteína quinasa C ("PKC"); inhibición de la actividad de la tirosina quinasa *trk*; inhibición de la proliferación  
de líneas celulares de cáncer de próstata; inhibición de las rutas celulares implicadas en el proceso de inflamación; y  
potenciamiento de la supervivencia de células neuronales en peligro de extinción. Sin embargo, subsiste una necesidad  
de derivados de pirrolocarbazol novedosos que posean propiedades beneficiosas. Esta invención se dirige a esto, así  
25 como a otros objetivos importantes.

**Resumen de la invención**

La presente invención se dirige en un aspecto a compuestos de pirrolocarbazol fusionados de acuerdo con la  
30 reivindicación 1, representados por la Fórmula I:



y sus formas estereoisómeras, mezclas de las formas estereoisómeras, o sus formas de sal farmacéuticamente acepta-  
bles, en las que los miembros constituyentes se definen *más abajo*.

Los pirrolocarbazoles fusionados de la presente invención se pueden usar en una variedad de formas, que incluyen:  
50 para la inhibición de la angiogénesis; como agentes antitumorales; para potenciar la función y/o la supervivencia de  
células de linajes neuronales, tanto singularmente como en combinación con factor(es) neurotrófico(s) y/o indolocar-  
bazoles; para potenciar la actividad inducida por un factor trófico, inhibición de la actividad de quinasas, tal como  
la tirosina quinasa *trk* ("*trk*"), la quinasa del receptor del factor de crecimiento endotelial vascular ("VEGFR"), pre-  
feriblemente VEGFR1 y VEGFR2, la quinasa de linajes mixtos ("MLK"), la quinasa que soporta doble leucina en  
55 cremallera ("DLK"), la quinasa del receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas ("PDGFR"), la proteína  
quinasa C ("PKC"), Tie-2, o CDK-1, 2, 3, 4, 5, 6; para la inhibición de la fosforilación de *trk* estimulada con NGF;  
para la inhibición de la proliferación de una línea celular de cáncer de próstata, para la inhibición de las rutas celulares  
implicadas en los procesos de inflamación; y para el potenciamiento de la supervivencia de células neuronales en  
60 peligro de extinción. Además, los pirrolocarbazoles fusionados pueden ser útiles para la inhibición de c-met, c-kit, y  
Flt-3 mutado que contienen duplicaciones en tándem internas en la región de la yuxtamembrana. Debido a estas  
actividades variadas, los compuestos descritos encuentran utilidad en una variedad de escenarios, que incluyen entornos  
de investigación y terapéuticos.

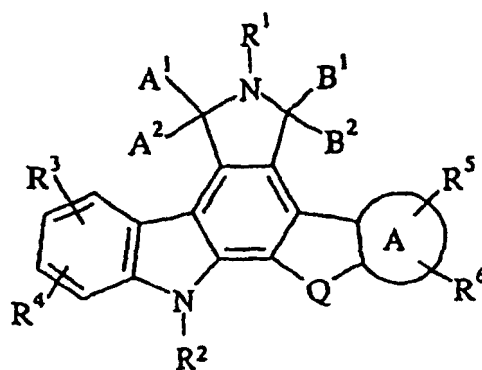
En otras formas de realización, los compuestos de la presente invención son útiles para tratar o evitar la angio-  
65 génesis y los trastornos angiogénicos, tales como tumores sólidos de cáncer, endometriosis, retinopatía, retinopatía  
diabética, psoriasis, hemangioblastoma, trastornos oculares o degeneración macular. En otra forma de realización, los  
compuestos de la presente invención son útiles para tratar o evitar la neoplasia, artritis reumatoide, artritis crónica,

fibrosis pulmonar, mielofibrosis, cicatrización anormal de la herida, aterosclerosis, o restenosis. En formas de realización adicionales, los compuestos de la presente invención son útiles para tratar o evitar las enfermedades y los trastornos neurodegenerativos, tales como enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Parkinson, apoplejía, isquemia, enfermedad de Huntington, demencia por SIDA, epilepsia, esclerosis múltiple, neuropatía periférica, neuropatía periférica inducida por quimioterapia, neuropatía periférica relacionada con SIDA, o lesiones del cerebro o la médula espinal. En las formas de realización adicionales, los compuestos de la presente invención son útiles para tratar o evitar las enfermedades de próstata tales como el cáncer de próstata o la hiperplasia benigna de próstata. En otras formas de realización más, los compuestos de la presente invención son útiles para tratar o evitar el mieloma y las leucemias múltiples que incluyen, pero no se limitan a, leucemia mielógena aguda, leucemia mielógena crónica, leucemia linfocítica aguda, y leucemia linfocítica crónica.

En un aspecto adicional, la presente invención se dirige a composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables y una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención.

### Descripción detallada

De esta manera, en una primera forma de realización, la presente invención proporciona un nuevo compuesto de Fórmula I:



I

en la que

el anillo A junto con los átomos de carbono a los cuales se une, se selecciona entre:

un anillo aromático de 5 miembros en el que de 1 a 2 átomos de carbono se pueden sustituir por átomos de nitrógeno;

$A^1$  y  $A^2$  se seleccionan de manera independiente entre H, H; y un grupo en el que  $A^1$  y  $A^2$  forman conjuntamente un resto seleccionado de =O;

$B^1$  y  $B^2$  se seleccionan de manera independiente entre H, H; y un grupo  $B^1$  y  $B^2$  forman conjuntamente un resto seleccionado de =O;

con la condición de que al menos una de las parejas  $A^1$  y  $A^2$ , o  $B^1$  y  $B^2$  formen =O

$R^1$  es H o alquilo  $C_1$ - $C_8$  sustituido de manera opcional, en el que dichos sustituyentes opcionales son de uno a tres grupos  $R^{10}$ ;

$R^2$  se selecciona entre H,  $C(=O)R^{2a}$ ,  $C(=O)NR^{2c}R^{2d}$ ,  $SO_2R^{2b}$ ,  $CO_2R^{2b}$ , alquilo  $C_1$ - $C_8$  sustituido de manera opcional, alqueno  $C_2$ - $C_8$  sustituido de manera opcional, alquino  $C_2$ - $C_8$  sustituido de manera opcional, cicloalquilo que tiene un anillo 3-10 átomos de carbono sustituido de manera opcional, y heterocicloalquilo que tiene un sistema de anillo 3-10 miembros de carbono sustituido de manera opcional, en el que dichos sustituyentes opcionales son de uno a tres grupos  $R^{10}$ ;

$R^{2a}$  se selecciona entre alquilo  $C_1$ - $C_8$  sustituido de manera opcional, arilo que tiene un anillo de 6-12 átomos de carbono sustituido de manera opcional,  $OR^{2b}$ ,  $NR^{2c}R^{2d}$ ,  $(CH_2)_pNR^{2c}R^{2d}$ , y  $O(CH_2)_pNR^{2c}R^{2d}$ , en el que dichos sustituyentes opcionales son de uno a tres grupos  $R^{10}$ ;

$R^{2b}$  se selecciona entre H y alquilo  $C_1$ - $C_8$  sustituido de manera opcional, en el que dichos sustituyentes opcionales son de uno a tres grupos  $R^{10}$ ;

## ES 2 326 225 T3

R<sup>2c</sup> y R<sup>2d</sup> Se seleccionan cada uno de manera independiente entre H y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> sustituido de manera opcional, o junto con el nitrógeno al cual están unidos forman un heterocicloalquilo opcionalmente sustituido que tiene un sistema de anillo de 3-10 miembros, en el que dichos sustituyentes opcionales son de uno a tres grupos R<sup>10</sup>;

al menos uno de R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, y R<sup>6</sup> se selecciona entre OR<sup>14</sup>; C(=O)R<sup>22</sup>; CH=NR<sup>26</sup>; NR<sup>11</sup>C(=O)R<sup>20</sup>; NR<sup>11</sup>C(=O)OR<sup>15</sup>; OC(=O)R<sup>20</sup>; OC(=O)NR<sup>11</sup>R<sup>20</sup>; O-(alquilen)-R<sup>24</sup>; Z<sup>1</sup>-(alquilen)-R<sup>23</sup>, en el que Z<sup>1</sup> se selecciona entre CO<sub>2</sub>, O<sub>2</sub>C, C(=O), NR<sup>11</sup>, NR<sup>11</sup>C(=O), y NR<sup>11</sup>C(=O)O; y (alquilen)-Z<sup>2</sup>-(alquilen)-R<sup>23</sup>, en el que Z<sup>2</sup> se selecciona entre O, S(O)<sub>y</sub>, C(=O)NR<sup>11</sup>, NR<sup>11</sup>C(=O), NR<sup>11</sup>C(=O)NR<sup>11</sup>, OC(=O)NR<sup>11</sup>, NR<sup>11</sup>C(=O)O;

en el que dichos grupos alquilen se sustituyen de manera opcional con de uno a tres grupos R<sup>10</sup>;

los otros restos R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> se pueden seleccionar de manera independiente entre H, R<sup>10</sup>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> sustituido de manera opcional, alquilen C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> sustituido de manera opcional, y alquilen C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> sustituido de manera opcional, en el que dichos sustituyentes opcionales son de uno a tres grupos R<sup>10</sup>;

Q se selecciona entre un alquilen C<sub>1-2</sub> sustituido de manera opcional, en el que dichos sustituyentes opcionales son de uno a tres grupos R<sup>10</sup>;

R<sup>10</sup> se selecciona entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, cicloalquilo que tiene un anillo de 3-10 átomos de carbono, espirocicloalquilo, arilo que tiene un anillo de 6-12 átomos de carbono, heteroarilo que tiene un sistema de anillo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo, arilalcoxi, F, Cl, Br, I, CN, CF<sub>3</sub>, NR<sup>27A</sup>R<sup>27B</sup>, NO<sub>2</sub>, OR<sup>25</sup>, OCF<sub>3</sub>, =O, =NR<sup>25</sup>, =N-OR<sup>25</sup>, =N-N(R<sup>25</sup>)<sub>2</sub>, OC(=O)R<sup>25</sup>, OC(=O)NHR<sup>11</sup>, OSi(R<sup>16</sup>)<sub>4</sub>, O-tetrahidropirano, óxido de etileno, NR<sup>16</sup>C(=O)R<sup>25</sup>, NR<sub>16</sub>CO<sub>2</sub>R<sup>25</sup>, NR<sup>16</sup>C(=O)NR<sup>27A</sup>R<sup>27B</sup>, NHC(=NH)NH<sub>2</sub>, NR<sup>16</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>25</sup>, S(O)<sub>y</sub>R<sup>25</sup>, CO<sub>2</sub>R<sup>25</sup>, C(=O)NR<sup>27A</sup>R<sup>27B</sup>, C(=O)R<sup>25</sup>, CH<sub>2</sub>OR<sup>25</sup>, (CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>OR<sup>25</sup>, CH=NNR<sup>27A</sup>R<sup>27B</sup>, CH=NOR<sup>25</sup>, CH=NR<sup>25</sup>, CH=NNHCH(N=NH)NH<sub>2</sub>, S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>27A</sup>R<sup>27B</sup>, P(=O)(OR<sup>25</sup>)<sub>2</sub>, OR<sup>13</sup>, y un monosacárido en el que cada grupo hidroxilo del monosacárido está no sustituido o se sustituye de manera independiente por H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> carbonilo, o alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>;

R<sup>11</sup> se selecciona entre H y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> sustituido de manera opcional, en el que dichos sustituyentes opcionales son de uno a tres grupos R<sup>10</sup>;

R<sup>12</sup> se selecciona entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> sustituido de manera opcional, arilo que tiene un anillo de 6-12 átomos de carbono sustituido de manera opcional, y heteroarilo que tiene un sistema de anillo de 5 a 10 miembros sustituido de manera opcional, en el que dichos sustituyentes opcionales son de uno a tres grupos R<sub>10</sub>;

R<sup>13</sup> es el resto de un aminoácido tras la eliminación del resto hidroxilo del grupo carboxilo del mismo;

R<sup>14</sup> es un heteroarilo que tiene un sistema de anillo de 5-10 miembros sustituido de manera opcional, en el que dichos sustituyentes opcionales son de uno a tres grupos R<sup>10</sup>;

R<sup>15</sup> es un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> sustituido de manera opcional, en el que dichos sustituyentes opcionales son de uno a tres grupos R<sup>10</sup>;

R<sup>16</sup> es H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>;

R<sup>17</sup> se selecciona entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> sustituido de manera opcional, arilo que tiene un anillo de 6-12 átomos de carbono sustituido de manera opcional, heteroarilo que tiene un sistema de anillo de 5-10 miembros sustituido de manera opcional, cicloalquilo que tiene un anillo de 3-10 átomos de carbono sustituido de manera opcional, y heterocicloalquilo que tiene un sistema de anillo de 3-10 miembros sustituido de manera opcional, en el que dichos sustituyentes opcionales son de uno a tres grupos R<sub>10</sub>;

R<sup>18</sup> se selecciona entre H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> sustituido de manera opcional, arilo que tiene un anillo de 6-12 átomos de carbono sustituido de manera opcional, heteroarilo que tiene un sistema de anillo de 5-10 miembros sustituido de manera opcional, cicloalquilo que tiene un anillo de 3-10 átomos de carbono sustituido de manera opcional, y heterocicloalquilo que tiene un sistema de anillo de 3-10 miembros sustituido de manera opcional, en el que dichos sustituyentes opcionales son de uno a tres grupos R<sup>10</sup>;

R<sup>19</sup> se selecciona entre cicloalquilo que tiene un anillo de 3-10 átomos de carbono, sustituido de manera opcional, heterocicloalquilo que tiene un sistema de anillo de 3-10 miembros sustituido de manera opcional, y heteroarilo que tiene un sistema de anillo de 5-10 miembros sustituido de manera opcional, en el que dichos sustituyentes opcionales son de uno a tres grupos R<sup>10</sup>;

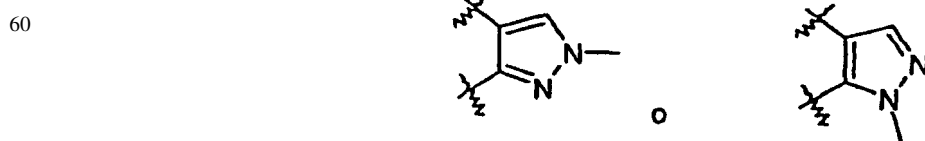
R<sup>20</sup> se selecciona entre arilo que tiene un anillo de 6-12 átomos de carbono sustituido de manera opcional, heteroarilo que tiene un sistema de anillo de 5-10 miembros sustituido de manera opcional, cicloalquilo que tiene un anillo de 3-10 átomos de carbono sustituido de manera opcional, y heterocicloalquilo que tiene un sistema de anillo de 3-10 miembros sustituido de manera opcional, en el que dichos sustituyentes opcionales son de uno a tres grupos R<sup>10</sup>;

## ES 2 326 225 T3

- 5  $R^{21}$  se selecciona entre H, alquilo  $C_1-C_8$  sustituido de manera opcional, alqueno  $C_2-C_8$ , sustituido de manera opcional, alquino  $C_2-C_8$  sustituido de manera opcional, arilo que tiene un anillo de 6-12 átomos de carbono sustituido de manera opcional, arilalquilo sustituido de manera opcional, heteroarilo que tiene un sistema de anillo de 5-10 miembros sustituido de manera opcional, cicloalquilo que tiene un anillo de 3-10 átomos de carbono sustituido de manera opcional, y heterocicloalquilo que tiene un sistema de anillo de 3-10 miembros sustituido de manera opcional, en el que dichos sustituyentes opcionales son de uno a tres grupos  $R^{10}$ ;
- 10  $R^{22}$  se selecciona entre arilo que tienen un anillo de 6-12 átomos de carbono sustituido de manera opcional, y heteroarilo que tiene un sistema de anillo de 5-10 miembros sustituido de manera opcional, en el que dichos sustituyentes opcionales son de uno a tres grupos  $R^{10}$ ;
- 15  $R^{23}$  se selecciona entre alqueno  $C_2-C_8$  sustituido de manera opcional, alquino  $C_2-C_8$  sustituido de manera opcional, arilo que tiene un anillo de 6-12 átomos de carbono sustituido de manera opcional, heteroarilo que tiene un sistema de anillo de 5-10 miembros sustituido de manera opcional, cicloalquilo que tiene un anillo de 3-10 átomos de carbono sustituido de manera opcional, heterocicloalquilo que tiene un sistema de anillo de 3-10 miembros sustituido de manera opcional,  $OR^{21}$ ,  $O(CH_2)_pOR^{21}$ ,  $(CH_2)_pOR^{21}$ ,  $SR^{18}$ ,  $SOR^{17}$ ,  $SO_2R^{18}$ ,  $CN$ ,  $N(R^{20})_2$ ,  $CHOH(CH_2)_pN(R^{11})_2$ ,  $C(=O)N(R^{18})_2$ ,  $NR^{18}C(=O)R^{18}$ ,  $NR^{18}C(=O)N(R^{18})_2$ ,  $C(=NR^{18})OR^{18}$ ,  $C(R^{12})=NOR^{18}$ ,  $NHOR^{21}$ ,  $NR^{18}C(=NR^{18})N(R^{18})_2$ ,  $NHCN$ ,  $CONR^{18}OR^{18}$ ,  $CO_2R^{18}$ ,  $OCOR^{17}$ ,  $OC(=O)N(R^{18})_2$ ,  $NR^{18}C(=O)OR^{17}$ , y  $C(=O)R^{18}$ , en el que dichos sustituyentes opcionales son de uno a tres grupos  $R^{10}$ ;
- 20  $R^{24}$  se selecciona entre alqueno  $C_2-C_8$  sustituido de manera opcional, arilo que tiene un anillo de 6-12 átomos de carbono sustituido de manera opcional, heteroarilo que tiene un sistema de anillo de 5-10 miembros sustituido de manera opcional, cicloalquilo que tiene un anillo de 3-10 átomos de carbono sustituido de manera opcional, heterocicloalquilo que tiene un sistema de anillo de 3-10 miembros sustituido de manera opcional,  $CN$ ,  $OR^{21}$ ,  $O(CH_2)_pOR^{21}$ ,  $(CH_2)_pOR^{21}$ ,  $SR^{19}$ ,  $SOR^{17}$ ,  $SO_2R^{18}$ ,  $N(R^{18})_2$ ,  $CHOH(CH_2)_pN(R^{11})_2$ ,  $NR^{18}C(=O)R^{18}$ ,  $NR^{18}C(=O)N(R^{18})_2$ ,  $C(=NR^{18})OR^{18}$ ,  $NHOR^{21}$ ,  $NR^{18}C(=NR^{18})N(R^{18})_2$ ,  $NHCN$ ,  $C(=O)N(R^{18})_2$ ,  $C(=O)NR^{27A}R^{27B}$ ,  $C(=O)NR^{11}R^{28}$ ,  $C(=O)NR^{18}OR^{18}$ ,  $C(=O)NR^{11}N(R^{11})_2$ ,  $C(=O)NR^{11}$  (alqueno)  $NR^{27A}R^{27B}$ ,  $CO_2R^{18}$ ,  $OCOR^{17}$ ,  $OC(=O)N(R^{18})_2$ ,  $NR^{18}C(=O)OR^{17}$ ,  $C(=O)NR^{11}R^{18}$  y  $C(=O)R^{18}$ , en el que dichos sustituyentes opcionales son de uno a tres grupos  $R^{10}$ ;
- 25  $R^{25}$  es H, alquilo  $C_1-C_8$ , arilo que tiene un anillo de 6-12 átomos de carbono, heteroarilo que tiene un sistema de anillo de 5-10 miembros, cicloalquilo que tiene un anillo de 3-10 átomos, o heterocicloalquilo que tiene un sistema de anillo de 3-10 miembros;
- 30  $R^{26}$  se selecciona entre cicloalquilo que tiene un anillo de 3-10 átomos de carbono sustituido de manera opcional, y heterocicloalquilo que tiene un sistema de anillo de 3-10 miembros sustituido de manera opcional, en el que dichos sustituyentes opcionales son de uno a tres grupos  $R^{10}$ ;
- 35  $R^{27A}$  y  $R^{27B}$  se seleccionan cada uno de manera independiente entre H y alquilo  $C_1-C_8$ , o junto al nitrógeno al cual están unidos forman un heterocicloalquilo que tiene un sistema de anillo de 3-10 miembros sustituido de manera opcional, en el que dichos sustituyentes opcionales se seleccionan entre alquilo  $C_1-C_8$ , arilo que tiene un anillo de 6-12 átomos de carbono y heteroarilo que tiene un sistema de anillo de 5-10 miembros;
- 40  $R^{28}$  es arilalquilo sustituido de manera opcional, en el que dicho sustituyente opcional es de uno a tres grupos  $R^{10}$ ;
- 45  $p$  se selecciona de manera independiente entre 1, 2, 3 y 4;
- 50  $y$  se selecciona de manera independiente entre 0, 1 y 2; y

un estereoisómero o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

55 Otros aspectos de la presente invención incluyen los compuestos de Fórmula I tal como se definen en el presente documento en los que el anillo A es un anillo aromático de 5 miembros que contiene un átomo de nitrógeno, preferiblemente pirazolileno, y más preferiblemente

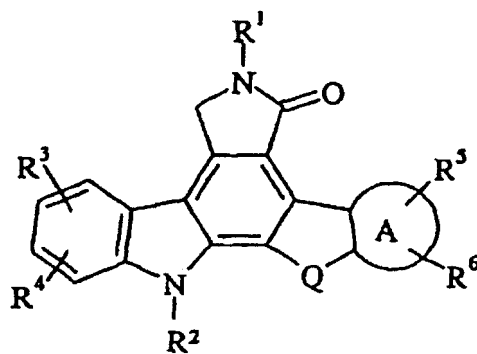


65

Los aspectos adicionales incluyen aquellos compuestos en los que  $R^1$  es H o alquilo  $C_1-C_8$  sustituido de manera opcional. Otro aspecto incluye aquellos compuestos en los que  $R^2$  es H,  $C(=O)R^{2a}$ ,  $C(=O)NR^{2c}R^{2d}$ ,  $SO_2R^{2b}$ ,  $CO_2R^{2b}$ ,

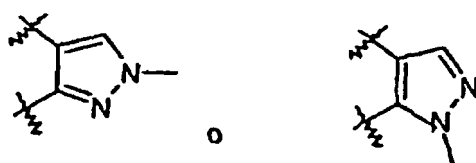
alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> sustituido de manera opcional, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> sustituido de manera opcional, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> sustituido de manera opcional, o cicloalquilo que tiene un anillo de 3-10 átomos de carbono sustituido de manera opcional, y preferiblemente H, alquilo C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> sustituido de manera opcional, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> sustituido de manera opcional, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> sustituido de manera opcional, o cicloalquilo que tiene un anillo de 3-10 átomos de carbono sustituido de manera opcional, y más preferiblemente R<sup>2</sup> es H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> sustituido de manera opcional. Los aspectos adicionales incluyen aquellos compuestos en los que los grupos A<sup>1</sup>A<sup>2</sup> son H, H; y B<sup>1</sup>B<sup>2</sup> forman conjuntamente =O. En otro aspecto más, la invención incluye compuestos en los que Q se selecciona entre un alqueno C<sub>1-2</sub> sustituido de manera opcional, o preferiblemente Q es CH<sub>2</sub>, o CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>. Aspectos adicionales incluyen aquellos compuestos en los que R<sup>14</sup> es benzoxazol, benzotiazol, pirimidina, pirazina o triazina; R<sup>22</sup> es un grupo heteroarilo de 5 miembros; R<sup>20</sup> es un heterocicloalquilo que tiene un sistema de anillo de 3-10 miembros; R<sup>23</sup> es heteroarilo que tiene un sistema de anillo de 5-10 miembros o heterocicloalquilo que tiene un sistema de anillo de 3-10 miembros; R<sup>24</sup> es heteroarilo que tiene un sistema de anillo de 5-10 miembros, y R<sup>26</sup> es heterocicloalquilo que tiene un sistema de anillo de 3-10 miembros. Los aspectos adicionales de la presente invención incluyen cualquier combinación de los sustituyentes preferidos anteriores, tales como, por ejemplo, un compuesto de Fórmula I con los restos preferidos de los grupos R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup>; o R<sup>1</sup> y Q; o R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>; o Q; etc.

En otra forma de realización de la presente invención, se incluyen compuestos que tienen una estructura de Fórmula II:



II

En un aspecto, se incluyen compuestos de Fórmula II en los que el anillo A es pirazolileno, preferiblemente

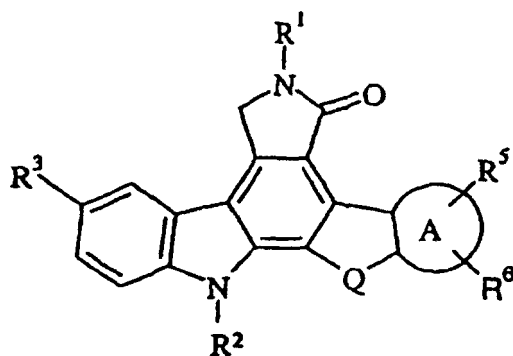


Otros aspectos incluyen aquellos compuestos en los que R<sup>1</sup> es H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> sustituido de manera opcional. Los aspectos adicionales incluyen aquellos compuestos en los que R<sup>2</sup> es H, C(=O)R<sup>2a</sup>, C(=O)NR<sup>2c</sup>R<sup>2d</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>2b</sup>, CO<sub>2</sub>R<sup>2b</sup>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> sustituido de manera opcional, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> sustituido de manera opcional, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> sustituido de manera opcional, o cicloalquilo que tiene un anillo de 3-10 átomos de carbono sustituido de manera opcional, y preferiblemente H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> sustituido de manera opcional, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> sustituido de manera opcional, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> sustituido de manera opcional, o cicloalquilo que tiene un anillo de 3-10 átomos de carbono sustituido de manera opcional, y más preferiblemente R<sup>2</sup> es H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> sustituido de manera opcional. Los aspectos adicionales incluyen los compuestos en los que Q se selecciona entre un alqueno C<sub>1-2</sub> sustituido de manera opcional, o preferiblemente Q es CH<sub>2</sub> o CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>.

Los aspectos adicionales de la presente invención incluyen cualquier combinación de los sustituyentes preferidos anteriores, tales como, por ejemplo, un compuesto de Fórmula II con los restos preferidos de los grupos R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup>; o R<sup>1</sup> y Q; o R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>; o Q; etc.

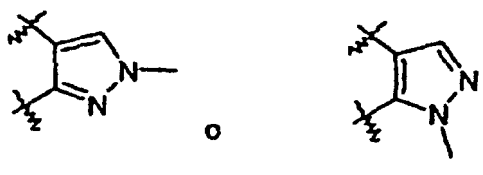
ES 2 326 225 T3

En otra forma de realización más de la presente invención, se incluyen los compuestos que tienen estructura de Fórmula III:



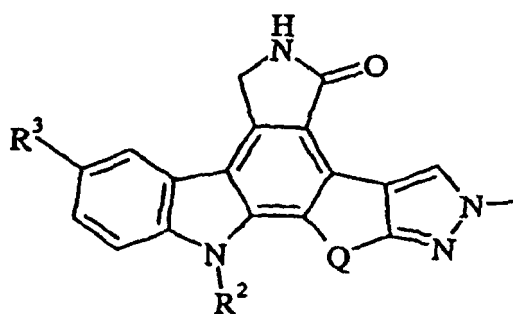
20  
III

25 en la que preferiblemente el anillo A es pirazolileno, preferiblemente



35 y R<sup>1</sup> es H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> sustituido de manera opcional

40 y la fórmula V



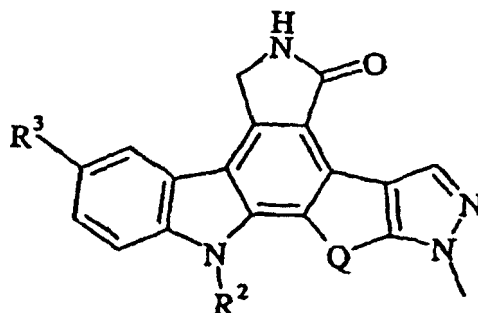
55  
V

;

60

65

y la Fórmula VI:



VI

En algunos aspectos de la presente invención, se incluyen los compuestos de Fórmulas III, V y VI en los que  $R^2$  es H,  $C(=O)R^{2a}$ ,  $C(=O)NR^{2c}R^{2d}$ ,  $SO_2R^{2b}$ ,  $CO_2R^{2b}$ , alquilo  $C_1-C_8$  sustituido de manera opcional, alqueniilo  $C_2-C_8$  sustituido de manera opcional, alquinilo  $C_2-C_8$  sustituido de manera opcional, o cicloalquilo que tiene un anillo de 3-10 átomos de carbono sustituido de manera opcional, y preferiblemente H, alquilo  $C_2-C_8$  sustituido de manera opcional, alqueniilo  $C_2-C_8$  sustituido de manera opcional, alquinilo  $C_2-C_8$  sustituido de manera opcional, o cicloalquilo que tiene un anillo de 3-10 átomos de carbono sustituido de manera opcional, alqueniilo  $C_2-C_8$  sustituido, alquinilo  $C_2-C_8$  sustituido de manera opcional, o cicloalquilo sustituido de manera opcional, y más preferiblemente  $R^2$  es H o alquilo  $C_1-C_8$  sustituido de manera opcional. Otros aspectos incluyen aquellos compuestos en los que Q se selecciona entre un alquilenilo  $C_{1-2}$  sustituido de manera opcional, o preferiblemente Q es  $CH_2$  o  $CH_2CH_2$ . Los aspectos adicionales de la presente invención incluyen cualquier combinación de los sustituyentes preferidos anteriores para cada una de las Fórmulas III, V y VI.

Los siguientes párrafos muestran aspectos adicionales de la invención para al menos un  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ , y  $R^6$  para los compuestos de Fórmulas I-II, III, V y VI y sus formas de realización preferidas respectivas descritas con anterioridad.

1.  $OR^{14}$ , particularmente aquellos en los que  $R^{14}$  es benzooxazol sustituido de manera opcional, benzotiazol sustituido de manera opcional, pirimidina sustituida de manera opcional, pirazina sustituida de manera opcional o triazina sustituida de manera opcional.
2.  $C(=O)R^{22}$ ; particularmente aquellos en los que  $R^{22}$  es un grupo heteroarilo de 5 miembros sustituido de manera opcional.
3.  $CH=NR^{26}$ ; particularmente aquellos en los que  $R^{26}$  es heterocicloalquilo que tiene un sistema de anillo de 3-10 miembros sustituido de manera opcional.
4.  $NR^{11}C(=O)R^{20}$ ; particularmente aquellos en los que  $R^{20}$  es heteroarilo que tiene un sistema de anillo de 3-10 miembros sustituido de manera opcional
5.  $NR^{11}C(=O)OR^{15}$ .
6.  $OC(=O)R^{20}$ ; particularmente aquellos en los que  $R^{20}$  es heterocicloalquilo que tiene un sistema de anillo de 3-10 miembros sustituido de manera opcional.
7.  $OC(=O)NR^{11}R^{20}$ ; particularmente aquellos en los que  $R^{20}$  es cicloalquilo que tiene un anillo de 3-10 átomos de carbono sustituido de manera opcional o heterocicloalquilo que tiene un sistema de anillo de 3-10 miembros sustituido de manera opcional.
8. O-(alquilenilo)- $R^{24}$ ; particularmente aquellos en los que  $R^{24}$  es heterocicloalquilo que tiene un sistema de anillo de 3-10 miembros sustituido de manera opcional.
9.  $Z^1$ -(alquilenilo)- $R^{23}$ , en el que  $Z^1$  se selecciona entre  $CO_2$ ,  $O_2C$ ,  $C(=O)$ ,  $NR^{11}$ ,  $NR^{11}C(=O)$ , y  $NR^{11}C(=O)O$ ; particularmente aquellos en los que  $Z^1$  es  $C(=O)$  o  $NR^{11}$ .
10. (alquilenilo)- $Z^2$ -(alquilenilo)- $R^{23}$ , en el que  $Z^2$  se selecciona entre O,  $S(O)_y$ ,  $C(=O)NR^{11}$ ,  $NR^{11}C(=O)$ ,  $NR^{11}C(=O)NR^{11}$ ,  $OC(=O)NR^{11}$ ,  $NR^{11}C(=O)O$ ; particularmente aquellos en los que  $Z^2$  es O,  $C(=O)NR^{11}$ , o  $NR^{11}C(=O)$ .

## ES 2 326 225 T3

Se pueden combinar los párrafos anteriores para definir además las formas de realización preferidas adicionales de los compuestos de Fórmulas I-II, III, V y VI. Por ejemplo, una de dichas combinaciones para R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, o R<sup>6</sup> puede incluir OR<sup>14</sup>; C(=O)R<sup>22</sup>; NR<sup>11</sup>C(=O)R<sup>20</sup>; NR<sup>11</sup>C(=O)OR<sup>15</sup>; OC(=O)R<sup>20</sup>; o OC(=O)NR<sup>11</sup>R<sup>20</sup>.

5 Otra de dichas combinaciones incluye OR<sup>14</sup>; C(=O)R<sup>22</sup>; y NR<sup>11</sup>C(=O)OR<sup>15</sup>.

Una tercera combinación incluye OR<sup>14</sup>, en la que R<sup>14</sup> es benzoxazol, benzotiazol, pirimidina, pirazina o triazina; C(=O)R<sup>22</sup>, en la que R<sup>22</sup> es un grupo heteroarilo de 5 miembros; NR<sup>11</sup>C(=O)R<sup>20</sup>, en la que R<sup>20</sup> es heteroarilo; BR<sup>11</sup>C(=O)OR<sup>15</sup>; OC(=O)R<sup>20</sup>, en el que R<sup>20</sup> es heterocicloalquilo que tiene un sistema de anillo de 3-10 miembros; o  
10 OC(=O)NR<sup>11</sup>R<sup>20</sup>, en la que R<sup>20</sup> es cicloalquilo que tiene un anillo de 3-10 átomos de carbono, en la que cada R<sup>14</sup>, R<sup>22</sup>, y R<sup>20</sup> está opcionalmente sustituido como se muestra anteriormente.

Los siguientes términos y expresiones usados en el presente documento tienen los significados indicados.

15 En las fórmulas descritas y reivindicadas en el presente documento, se pretende que cuando cualquier símbolo aparezca más de una vez en una fórmula o sustituyente concreto, esto signifique que cada ejemplo es independiente del otro.

Tal como se usa en el presente documento, el término “aproximadamente” se refiere a un intervalo de valores entre  
20 ± 10% de un valor especificado. Por ejemplo, la frase “aproximadamente 50 mg” incluye ± 10% de 50, o entre 45 y 55 mg.

Tal como se usa en el presente documento, un intervalo de valores en forma “x-y” o “x a y”, o “de x a y”, incluye los enteros X, y, y los números enteros entre ellos. Por ejemplo, las frases “1-6”, o “1 a 6” o “de 1 a 6” se pretende  
25 que incluyan los enteros 1, 2, 3, 4, 5, y 6. Las formas de realización preferidas incluyen cada entero individual en el intervalo, así como cualquier subcombinación de enteros. Por ejemplo, los enteros preferidos de “1-6” pueden incluir 1, 2, 3, 4, 5, 6, 1-2, 1-3, 1-4, 1-5, 2-3, 2-4, 2-5, 2-6, etc.

Tal como se usa en el presente documento “compuesto estable” o “estructura estable” se refiere a un compuesto  
30 que es suficientemente robusto para sobrevivir al aislamiento hasta un grado útil de pureza de una mezcla de reacción, y preferiblemente capaz de formulación en un agente terapéutico eficaz. La presente invención se dirige sólo a compuestos estables.

Tal como se usa en el presente documento, el término “alquilo” se refiere a un grupo de cadena lineal, o cade-  
35 na ramificada que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, tales como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isoamilo, neopentilo, 1-etilpropilo, 3-metilpentilo, 2,2-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo, hexilo, octilo, etc. El resto alquilo de los grupos que contienen alquilo, tales como los grupos alcoxi, alcoxicarbonilo, y alquilaminocarbonilo, tienen el mismo significado que el alquilo definido anteriormente. Los grupos alquilo inferior que se prefieren son grupos alquilo tal como se han definido anteriormente que contienen 1 a 4 carbonos. Una designación tal como “alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>” se refiere a un radical alquilo que contiene entre 1 y 4 átomos de  
40 carbono.

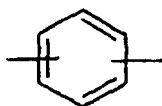
Tal como se usa en el presente documento, el término “alquenilo” se refiere a una cadena lineal, cadenas de hidrocarburo ramificadas de 2 a 8 átomos de carbono que tienen al menos un doble enlace carbono-carbono. Una  
45 designación “alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>” se refiere a un radical alquenilo que contiene entre 2 y 8 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alquenilo incluyen etenilo, propenilo, isopropenilo, 2,4-pentadienilo, etc.

Tal como se usa en el presente documento, el término “alquinilo” se refiere a una cadena lineal, cadenas de hidrocarburo ramificadas de 2 a 8 átomos de carbono que tienen al menos un triple enlace carbono-carbono. Una designación  
50 “alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>” se refiere a un radical alquenilo que contiene entre 2 y 8 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alquenilo incluyen etinilo, propinilo, isopropinilo, 3,5-hexadiinilo, etc.

Tal como se usa en el presente documento, el término “alquileo” se refiere a una cadena de hidrocarburo lineal o ramificada de 1 a 8 átomos de carbono, que se forma por la eliminación de dos átomos de hidrógeno. Una designación  
55 tal como “alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>” se refiere a un radical alquileo que contiene entre 1 y 4 átomos de carbono. Los ejemplos incluyen metileno (-CH<sub>2</sub>-), propilideno (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH=), 1,2-etandiil (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), etc.

Tal como se usa en el presente documento, el término “fenileno” se refiere a un grupo fenilo con un átomo de hidrógeno adicional eliminado, es decir, un resto con la estructura de:

60



65

## ES 2 326 225 T3

Tal como se usa en el presente documento, el término “cicloalquilo” se refiere a un sistema de anillo mono o bicíclico de alquilo saturado o parcialmente saturado que contiene 3 a 10 átomos de carbono. Una designación tal como “cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>” se refiere a un radical cicloalquilo que contiene un anillo de 5 a 7 átomos de carbono. Los grupos cicloalquilo preferidos incluyen aquellos que contienen un anillo de 5 ó 6 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, cicloheptilo, ciclooctilo, etc.

Tal como se usa en el presente documento, el término “espirocicloalquilo” se refiere a un grupo cicloalquilo unido a un resto de una cadena de carbono o anillo de carbono mediante un átomo de carbono común al grupo cicloalquilo y el resto de la cadena de carbono o anillo de carbono. Por ejemplo, un grupo alquilo C<sub>3</sub> sustituido con un grupo R en el que el grupo R es espirocicloalquilo que contienen 5 átomos de carbono se refiere a:



Tal como se usa en el presente documento, el término “arilo” se refiere a un sistema de anillo aromático de hidrocarburo monocíclico o bicíclico que tiene de 6 a 12 átomos de carbono en el anillo. Los ejemplos incluyen fenilo y naftilo. Los grupos arilo preferidos incluyen grupos fenilo o naftilo. Se incluyen en la definición de “arilo” los sistemas de anillos fusionados, incluyendo, por ejemplo, sistemas de anillo en los que el anillo aromático está fusionado a un anillo cicloalquilo. Los ejemplos de estos sistemas de anillos fusionados incluyen, por ejemplo, indano e indeno.

Tal como se usa en el presente documento, los términos “heterociclo”, “heterocíclico” o “heterociclilo” se refieren a un mono, di, tri u otro sistema de anillo multicíclico alifático que incluye al menos un heteroátomo tal como O, N, o S. Los heteroátomos de nitrógeno y azufre se pueden oxidar de manera opcional, y el nitrógeno se puede sustituir de manera opcional en anillos no aromáticos. Se pretende que los heterociclos incluyan grupos heteroarilo y heterocicloalquilo.

Algunos grupos heterocíclicos que contienen uno o más átomos de nitrógeno incluyen grupos pirrolidina, pirrolina, pirazolina, piperidina, morfolina, tiomorfolina, N-metilpiperazina, indol, isoindol, imidazol, imidazolina, oxazolina, oxazol, triazol, tiazolina, tiazol, isotiazol, tiadiazol, triazina, isoxazol, oxindol, pirazol, pirazolona, pirimidina, pirazina, quinolina, isoquinolina, y tetrazol. Algunos grupos heterocíclicos formados que contienen uno o más átomos de oxígeno incluyen grupos furano, tetrahidrofurano, pirano, benzofuranos, isobenzofuranos, y tetrahidropirano. Algunos grupos heterocíclicos que contienen uno o más átomos de azufre incluyen tiofeno, tianafteno, tetrahidrotiofeno, tetrahidrotiapiirano, y benzotiofenos.

Tal como se usa en el presente documento, el término “heterocicloalquilo” se refiere a un grupo cicloalquilo en el que uno o más átomos de carbono del anillo están sustituidos por al menos un heteroátomo tal como -O-, -N-, o -S-, e incluye sistemas de anillo que contienen un grupo de anillo saturado unido con puente o fusionado con uno o más grupos aromáticos. Algunos grupos heterocicloalquilo que contienen anillos aromáticos y saturados incluyen ftalimida, anhídrido ftálico, indolina, isoindolina, tetrahidroisoquinolina, croman, isocroman, y cromeno.

Tal como se usa en el presente documento, el término “heteroarilo” se refiere a un grupo arilo que contiene un anillo de 5 a 10 átomos de carbono en el que de uno a más átomos de carbono del anillo están sustituidos por al menos un heteroátomo tal como O, N, o S. Algunos grupos heteroarilo de la presente invención incluyen grupos piridilo, pirimidilo, purinilo, pirrolilo, piridazinilo, pirazinilo, triazinilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, indolilo, isoindolilo, quinolilo, isoquinolilo, quinioxalinilo, quinazolinilo, cinolinilo, ftalazinilo, benzoimidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, naftiridinilo, oxindolilo, y benzotiazolilo.

Tal como se usa en el presente documento, el término “arilalquilo” se refiere a un grupo alquilo que está sustituido con un grupo arilo. Los ejemplos de grupos arilalquilo incluyen, pero no se limitan a, bencilo, fenetilo, benzhidrido, difenilmetilo, trifenilmetilo, difeniletilo, naftilmetilo, etc.

Tal como se usa en el presente documento, el término “arilalcoxi” se refiere a un grupo alcoxi sustituido con arilo, tal como benciloxi, difenilmetoxi, trifenilmetoxi, feniletoxi, difeniletoxi, etc.

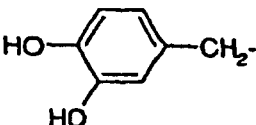
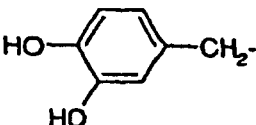
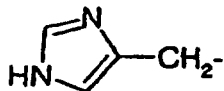
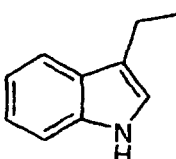
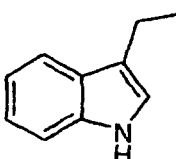
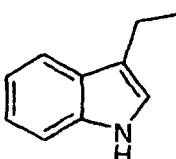
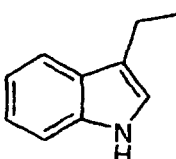
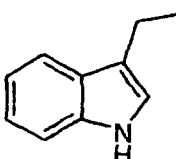
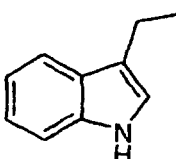
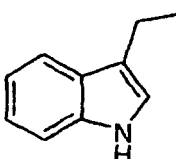
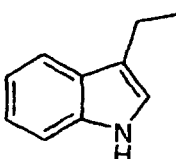
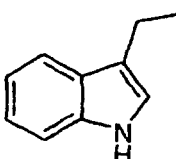
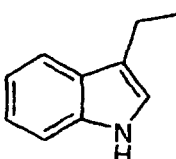
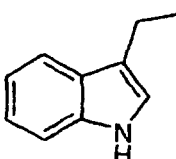
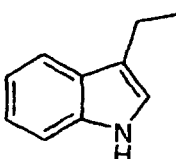
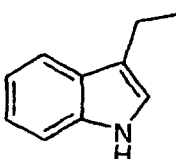
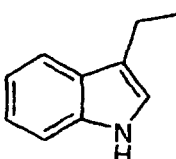
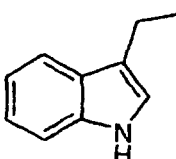
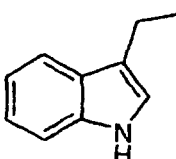
Tal como se usa en el presente documento, el término “monosacárido” se refiere a un azúcar simple de fórmula (CH<sub>2</sub>O)<sub>n</sub>. Los monosacáridos pueden ser de cadena lineal o sistemas de anillo, y pueden incluir una unidad de sacarosa de fórmula -CH(OH)-C(=O)-. Los ejemplos de monosacáridos incluyen eritrosa, treosa, ribosa, arabinosa, xilosa, lixosa, alosa, altrosa, glucosa, manosa, gulosa, idosa, galactosa, talosa, eritulosa, ribulosa, xiulosa, psicosa, fructosa, sorbosa, tagatosa, eritropentulosa, treopentulosa, glicerotetrolulosa, glucopiranososa, fructofuranosa, etc.

## ES 2 326 225 T3

Tal como se usa en el presente documento, el término "aminoácido" se refiere a un grupo que contiene un grupo amino y un grupo carboxilo. Las formas de realización de los aminoácidos incluyen  $\alpha$ -amino,  $\beta$ -amino,  $\gamma$ -aminoácidos. Los  $\alpha$ -aminoácidos tienen una fórmula general  $\text{HOOC-CH (cadena lateral)-NH}_2$ . Los aminoácidos pueden estar en sus configuraciones D, L o racémica. Los aminoácidos incluyen restos que se producen naturalmente y que no se producen naturalmente. Los aminoácidos que se producen naturalmente incluyen los 20  $\alpha$ -aminoácidos estándar que se encuentran en las proteínas, tales como glicina, serina, tirosina, prolina, histidina, glutamina, etc. Los aminoácidos que se producen naturalmente pueden incluir también aminoácidos no  $\alpha$  (tales como  $\beta$ -alanina, ácido  $\gamma$ -aminobutírico, homocisteína, etc.), aminoácidos raros (tales como 4-hidroxiprolina, 5-hidroxilisina, 3-metilhistidina, etc.) y aminoácidos no proteicos (tales como citrulina, ornitina, canavanina, etc.). Se conocen bien en la técnica los aminoácidos que no se producen naturalmente, e incluyen análogos de los aminoácidos naturales. Véase Lehninger, A. L. Biochemistry, 2ª ed.; Worth Publishers: Nueva York, 1975; 7 1-77. Los aminoácidos que no se producen naturalmente incluyen también los  $\alpha$ -aminoácidos en los que las cadenas laterales están sustituidas con derivados sintéticos. En algunas formas de realización, los grupos sustituyentes de los compuestos de la presente invención incluye los residuos de un aminoácido tras la eliminación del resto hidroxilo del grupo carboxilo del mismo; es decir, los grupos de fórmula  $-\text{C(=O)CH (cadena lateral)-NH}_2$ . Las cadenas laterales representativas de los  $\alpha$ -aminoácidos que se producen naturalmente y que no se producen naturalmente incluyen las que se muestran a continuación en la Tabla A.

20

TABLA A

<p>H</p>	<p>HS-CH<sub>2</sub>-</p>
<p>CH<sub>3</sub>-</p>	<p>HO<sub>2</sub>C-CH(NH<sub>2</sub>)-CH<sub>2</sub>-S-S-CH<sub>2</sub>-</p>
<p>HO-CH<sub>2</sub>-</p>	<p>CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-</p>
<p>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-CH<sub>2</sub>-</p>	<p>CH<sub>3</sub>-S-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-</p>
<p>HO-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-CH<sub>2</sub>-</p>	<p>CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-S-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-</p>
	<p>HO-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-</p>
	<p>C<sub>5</sub>H<sub>9</sub>-</p>
	<p>C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>-</p>
	<p>C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>-CH<sub>2</sub>-</p>
	<p>CH<sub>3</sub>-CH(OH)-</p>
	<p>HO<sub>2</sub>C-CH<sub>2</sub>-NHC(=O)-CH<sub>2</sub>-</p>
	<p>HO<sub>2</sub>C-CH<sub>2</sub>-</p>
	<p>HO<sub>2</sub>C-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-</p>
	<p>NH<sub>2</sub>C(=O)-CH<sub>2</sub>-</p>
	<p>NH<sub>2</sub>C(=O)-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-</p>
	<p>(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-CH-</p>
	<p>(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-CH-CH<sub>2</sub>-</p>
	<p>CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-</p>
	<p>H<sub>2</sub>N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-</p>
	<p>H<sub>2</sub>N-C(=N)-NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-</p>
	<p>H<sub>2</sub>N-C(=O)-NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-</p>
	<p>CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)-</p>
	<p>CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-</p>
	<p>H<sub>2</sub>N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-</p>

65

## ES 2 326 225 T3

Tal como se usa en el presente documento, el término “*trk*” se refiere a la familia de receptores de la neurotrofina de elevada afinidad que comprende actualmente *trk A*, *trk B*, y *trk C*, y otras proteínas asociadas a la membrana a las cuales se puede unir la neurotrofina.

5 Tal como se usa en el presente documento, el término “VEGFR” se refiere a la familia de receptores del factor de crecimiento endotelial vascular de elevada afinidad que comprende actualmente VEGFR1, VEGFR2, VEGFR3, y otras proteínas asociadas a la membrana a las cuales se puede unir VeGF.

10 Tal como se usa en el presente documento, el término “MLK” se refiere a la familia de quinasas de linaje mixto de elevada afinidad que comprende actualmente MLK1, MLK2, MLK3, MLK4 $\alpha$  y  $\beta$ , DLK, LZK, ZAK a y  $\beta$ , y otras serina/treonina quinasas clasificadas dentro de esta familia.

15 Tal como se usa en el presente documento, “potenciar” o “potenciación” cuando se usan para modificar los términos “función” o “supervivencia” significan que la presencia de un compuesto de la presente invención tiene un efecto positivo sobre la función y/o la supervivencia de una célula responsable de un factor trófico en comparación con una célula en ausencia del compuesto. Por ejemplo, y no por limitación, con respecto a la supervivencia de, por ejemplo, una neurona colinérgica, un compuesto de la presente invención evidenciaría un potenciamiento de la supervivencia de una población neuronal colinérgica en peligro de extinción (debido a, por ejemplo, lesión, una dolencia de enfermedad, una dolencia degenerativa o progresión natural) cuando se compara con una población neuronal colinérgica no presentada a dicho compuesto, si la población tratada tiene un periodo de funcionalidad comparativamente mayor que la población no tratada. Como ejemplo adicional, y de nuevo no por limitación, con respecto a la función de, por ejemplo, una neurona sensorial, un compuesto de la presente invención evidenciaría el potenciamiento de la función (por ejemplo, la extensión de la neurita) de una población neuronal sensorial cuando se compara con una población neuronal sensorial no presentada a dicho compuesto, si la extensión de la neurita de la población tratada es comparativamente mayor que la extensión de la neurita de la población no tratada.

25 Tal como se usa en el presente documento, los términos “inhibir” o “inhibición” se refieren a que una respuesta especificada de un material designado (por ejemplo, la actividad enzimática) disminuye comparativamente en presencia de un compuesto de la presente invención.

30 Tal como se usa en el presente documento, los términos “cáncer” o “canceroso” se refieren a cualquier proliferación maligna de células en un mamífero. Los ejemplos incluyen la próstata, hiperplasia benigna de próstata, ovarios, mama, pulmón, pancreática, colorrectal, gástrica, estómago, tumores sólidos, cabeza y cuello, neuroblastoma, carcinoma de células renales, linfoma, leucemia, otros tumores malignos reconocidos de los sistemas hematopoyéticos, y otros cánceres reconocidos.

35 Tal como se usa en el presente documento los términos “neurona”, “célula de linaje neuronal” y “célula neuronal” se refieren a una población heterogénea de tipos neuronales que tienen transmisores singulares o múltiples y/o funciones singulares o múltiples; preferiblemente, se trata de neuronas colinérgicas y sensoriales. Tal como se usa en el presente documento, la frase “neurona colinérgica” significa neuronas del Sistema Nervioso Central (SNC) y Sistema Nervioso Periférico (SNP) cuyo neurotransmisor es la acetilcolina, a modo de ejemplos son el prosencéfalo basal y las neuronas de la médula espinal. Tal como se usa en el presente documento, la frase “neurona sensorial” incluye las neuronas que dan respuesta a estímulos ambientales (por ejemplo, temperatura, movimiento) de, por ejemplo, piel, músculos y articulaciones; a modo de ejemplo sería neurona del DRG.

45 Tal como se usa en el presente documento el término “factor trófico” se refiere a una molécula que afecta directa o indirectamente la supervivencia o función de una célula responsable de un factor trófico. Los factores tróficos incluyen el Factor Neurotrófico Ciliar (CNTF), el Factor básico de Crecimiento del Fibroblasto (bFGF), los factores de crecimiento de la insulina y similares a la insulina (por ejemplo, IDF-I, IGF-II, IGF-III), interferones, interleucinas, citoquinas, y las neurotrofinas, que incluyen el Factor de Crecimiento Nervioso (NGF), Neurotrofina-3 (NT-3), Neurotrofina 4/5 (NT-4/5) y el Factor Neurotrófico Derivado del Cerebro (BDNF).

50 Tal como se usa en el presente documento el término “célula responsable de un factor trófico” se refiere a una células que incluye un receptor al cual se puede unir específicamente un factor trófico; los ejemplos incluyen neuronas (por ejemplo, neuronas colinérgicas y neuronas sensoriales) y células no neuronales (por ejemplo, monocitos y células neoplásicas).

55 Tal como se usa en el presente documento los términos “actividad del factor trófico” y “actividad inducida por el factor trófico” se refieren a factores tróficos endógenos y exógenos, en los que endógeno se refiere a un factor trófico normalmente presente y “exógeno” se refiere a un factor trófico añadido a un sistema. Tal como se define, “actividad inducida por el factor trófico” incluye la actividad inducida por (1) factores tróficos endógenos; (2) factores tróficos exógenos; y (3) una combinación de factores tróficos endógenos y exógenos.

65 Tal como se usa en el presente documento, el término “en peligro de extinción” en conjunción con un material biológico, por ejemplo, una célula tal como una neurona, se refiere a un estado o dolencia con impacto negativo sobre el material biológico de tal manera que el material tiene una mayor probabilidad de extinguirse debido a dicho estado o dolencia. Por ejemplo, los compuestos descritos en el presente documento pueden “rescatar” o potenciar las supervivencia de las neuronas motoras que están naturalmente en peligro de extinción en un modelo *in ovo* de muerte

celular programada. Similarmente, por ejemplo, una neurona puede estar en peligro de extinción debido al proceso de envejecimiento natural que ocasiona la muerte de una neurona, o debido a una lesión, tal como un trauma en la cabeza, que puede ser de tal manera que las neuronas y/o la glía, por ejemplo, impactadas por dicho trauma pueden estar en peligro de extinción. Además, por ejemplo, una neurona puede estar en peligro de extinción debido a un estado de enfermedad o dolencia, como en el caso de las neuronas en peligro de extinción ocasionado por la enfermedad ALS. De esta manera, potenciando la supervivencia de una célula en peligro de extinción mediante el uso de un compuesto de la invención reivindicada se entiende que dicho compuesto disminuye o evita el peligro de muerte de la célula.

Tal como se usa en el presente documento “poner en contacto” se refiere a producir de manera directa o indirecta la colocación conjunta de los restos de tal manera que los restos entran de manera directa o indirecta en asociación física entre sí, por lo cual se consigue un resultado deseado. De esta manera, tal como se usa en el presente documento, se puede “poner en contacto” una células diana con un compuesto tal como se describe en el presente documento incluso aunque el compuesto y la células no se unan conjuntamente de manera física necesariamente (como, por ejemplo, es el caso cuando un ligando y un receptor se unen físicamente juntos), siempre que se consiga el resultado deseado (por ejemplo, el potenciamiento de la supervivencia de la célula). Poner en contacto incluye de esta manera actuar de tal manera que los restos se coloquen juntos en un envase (por ejemplo, añadiendo un compuesto tal como se describe en el presente documento a un envase que comprende células para estudios *in vitro*) así como la administración del compuesto a una entidad diana( inyectando, por ejemplo, un compuesto, tal como se describe en el presente documento a un animal de laboratorio para un ensayo *in vivo*, o a un ser humano con objetivos de terapia o tratamiento).

Tal como se usa en el presente documento, una “cantidad terapéuticamente eficaz” se refiere a una cantidad de un compuesto de la presente invención eficaz para prevenir o tratar los síntomas de un trastorno concreto.

Tal como se usa en el presente documento, el término “sujeto” se refiere a un animal de sangre caliente tal como un mamífero, preferiblemente un ser humano, o un niño humano, que está aquejado con, o tiene el potencial de estar aquejado con una o más enfermedades y dolencias descritas en el presente documento.

Tal como se usa en el presente documento, el término “farmacéuticamente aceptable” se refiere a aquellos compuestos, materiales, composiciones, y/o formas de dosificación que están dentro del alcance del juicio médico bien fundado, adecuadas para el contacto con el tejido de los seres humanos y animales sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica, o otras complicaciones problemáticas correspondiendo con una razonable relación beneficio/riesgo.

Tal como se usa en el presente documento, “sales farmacéuticamente aceptables” se refiere a los derivados de los compuestos descritos en los que el compuesto parental se modifica preparando sales ácidas o básicas del mismo. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, sales de ácidos minerales u orgánicos de residuos básicos tales como aminas; sales alcalinas u orgánicas de residuos ácidos tales como ácidos carboxílicos; y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las sales no tóxicas convencionales de las sales de amonio cuaternario del compuesto parental formado, por ejemplo, de ácidos inorgánicos u orgánicos no tóxicos. Por ejemplo, dichas sales no tóxicas convencionales incluyen aquellas derivadas de ácidos inorgánicos tales como clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, sulfámico, fosfórico, nítrico y similares; y las sales preparadas a partir de ácidos orgánicos tales como acético, propiónico, succínico, glicólico, esteárico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, pámico, maleico, hidroximaleico, fenilacético, glutámico, benzoico, salicílico, sulfanílico, 2-acetoxibenzoico, fumárico, toluenosulfónico, metanosulfónico, etanodisulfónico, oxálico, isetiónico, y similares.

Se pueden preparar las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención a partir del compuesto parental que contiene un resto básico o ácido mediante procedimientos químicos convencionales. En general, se pueden preparar dichas sales haciendo reaccionar las formas de ácido o base libres de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o ácido apropiado en agua o en un disolvente orgánico, o en una mezcla de los dos. En general se prefieren medios no acuosos del tipo éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol, o acetonitrilo. Se encuentran listas de sales adecuadas en Remington’s Pharmaceutical Science, 17<sup>a</sup> ed., Mack Publishing Company, Easton, PA, 1985, p. 1418, la descripción de las cuales se incorpora por la presente por referencia.

Tal como se usa en el presente documento, el término “dosis unitaria” se refiere a una dosis única que es capaz de administrarse a un paciente, y que se puede manipular y envasar fácilmente, permaneciendo como dosis unitaria estable física y químicamente que comprende tanto el propio compuesto activo como una composición farmacéuticamente aceptable, tal como se describe a continuación en el presente documento.

Se reconoce que los compuestos de la presente invención pueden existir en diversas formas estereoisómeras. Como tales, los compuestos de la presente invención incluyen sus diastereómeros o enantiómeros respectivos. Los compuestos se preparan normalmente en forma de racematos y se pueden usar convenientemente como tales, pero se pueden aislar o sintetizar los diastereómeros o enantiómeros mediante técnicas convencionales si se desea de esta manera. Dichos racematos y diastereómeros o enantiómeros individuales y sus mezclas forman parte de la presente invención.

## ES 2 326 225 T3

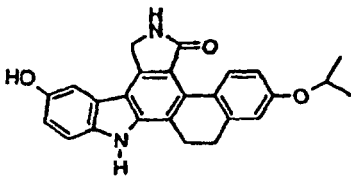
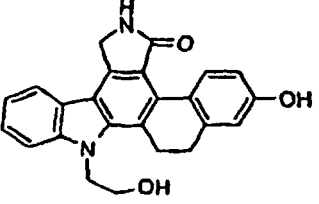
Se sabe bien en la técnica cómo preparar y aislar dichas formas ópticamente activas. Se pueden preparar estereoisómeros específicos mediante síntesis estereoespecífica usando materiales de partida enantioméricamente puros o enantioméricamente enriquecidos. Los estereoisómeros específicos de los materiales o productos de partida en éter se pueden resolver y recuperar mediante técnicas conocidas en la técnica, tales como la resolución de formas racémicas, cromatografía normal, en fase inversa, y quiral, recristalización, resolución enzimática, o recristalización fraccionada de sales de adición formadas por reactivos usados con este objetivo. Los procedimientos útiles para resolver y recuperar los estereoisómeros específicos se describen en Eliel, E. L.; Wilen, S.H. *Stereochemistry of Organic Compounds*; Wiley: Nueva York, 1994, y Jacques, J, y col. *Enantiomers, Racemates, and Resolutions*; Wiley: Nueva York, 1981.

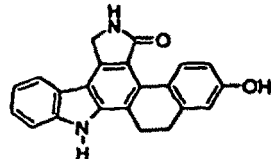
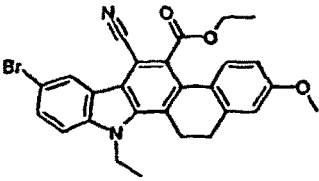
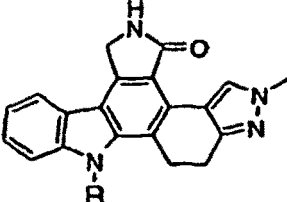
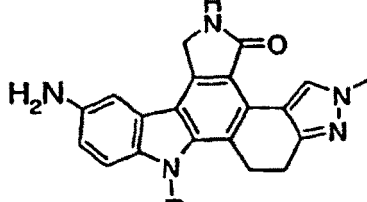
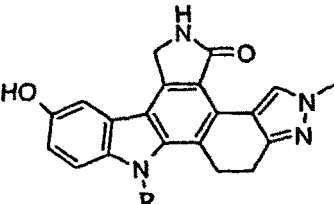
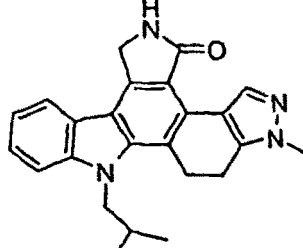
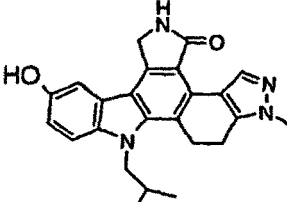
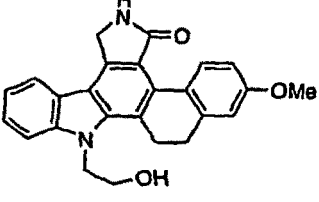
Se reconoce además que los grupos funcionales presentes en los compuestos de la presente invención pueden contener grupos protectores. Por ejemplo, se pueden sustituir los sustituyentes de las cadenas secundarias de los aminoácidos de los compuestos de la presente invención por grupos protectores tales como grupos benciloxycarbonilo o t-butoxicarbonilo. Se conocen *per se* los grupos protectores como grupos funcionales químicos que se pueden añadir a y eliminarse selectivamente de las funcionalidades, tales como los grupos hidroxilo y los grupos carbonilo. Estos grupos están presentes en un compuesto químico para volver dicha funcionalidad inerte a las condiciones de reacción química a las cuales se expone el compuesto. Se puede emplear cualquiera de una variedad de grupos protectores con la presente invención. Los grupos preferidos para proteger las lactamas incluyen grupos sililo tales como grupos t-butildimetilsililo ("TBDMS", dimetoxibencihidrido ("DMB"), acilo, bencilo, y metoxibencilo. Los grupos preferidos para proteger grupos hidroxilo incluyen TBS, acilo, bencilo ("Bn"), benciloxycarbonilo ("CBZ"), t-butiloxycarbonilo ("Boc"), y metoximetilo. Se pueden encontrar muchos grupos protectores estándar empleados por una persona experta en la técnica en Greene, T.W. y Wuts, P.G.M., "Protective Groups in Organic Synthesis" 2d. Ed., Wiley & Sons, 1991.

### Síntesis

Se muestran en los Esquemas 1-4 las rutas generales de los ejemplos que se muestran en las Tablas 1-3 de la presente invención. En la Tabla B se muestran los intermedios usados para preparar los ejemplos y sus datos de masa espectral. Los reactivos y los materiales de partida están comercialmente disponibles, o se sintetizan fácilmente mediante técnicas bien conocidas por una persona normalmente experta en la técnica. Se contemplan todos los procedimientos descritos en asociación con la presente invención para practicarse a cualquier escala, incluyendo el miligramo, gramo, multigramo, kilogramo, multikilogramo o a escala industrial. Todos los sustituyentes en los esquemas sintéticos, a no ser que se indique otra cosa, son como se han definido anteriormente.

TABLA B

<p>I-14 399 (M + 1)</p>		<p>I-18 383 (M - 1)</p>	
-----------------------------	---	-----------------------------	---

I-19 339 (M - 1)	<p>COMPARATIVO</p> 	I-22 504 (M + 1)	
I-23  357 (M + 1) 371 (M + 1) 385 (M + 1) 369 (M + 1) 426 (M + 1) 400 (M + 1) 482 (M + 1)	 <p><b>R</b></p> <p>23-1: Etilo 23-2: nPropilo 23-3: i-butilo 23-4: alilo 23-5: CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NC<sub>4</sub>H<sub>8</sub> 23-6: CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub> 23-7: (CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>NC<sub>4</sub>H<sub>8</sub></p>	I-29  386 (M + 1) 386 (M + 1) 400 (M + 1) 400 (M + 1)	 <p><b>R</b></p> <p>29-1: i-Propilo 29-2: nPropilo 29-3: i-Butilo 29-4: nButilo</p>
I-33  373 (M + 1) 401 (M + 1) 387 (M + 1) 387 (M + 1)	 <p><b>R</b></p> <p>33-1: Etilo 33-2: i-Butilo 33-3: i-Propilo 33-4: Propilo</p>	I-36 385 (M + 1)	
I-39 401 (M + 1)		I-41 399 (M + 1)	

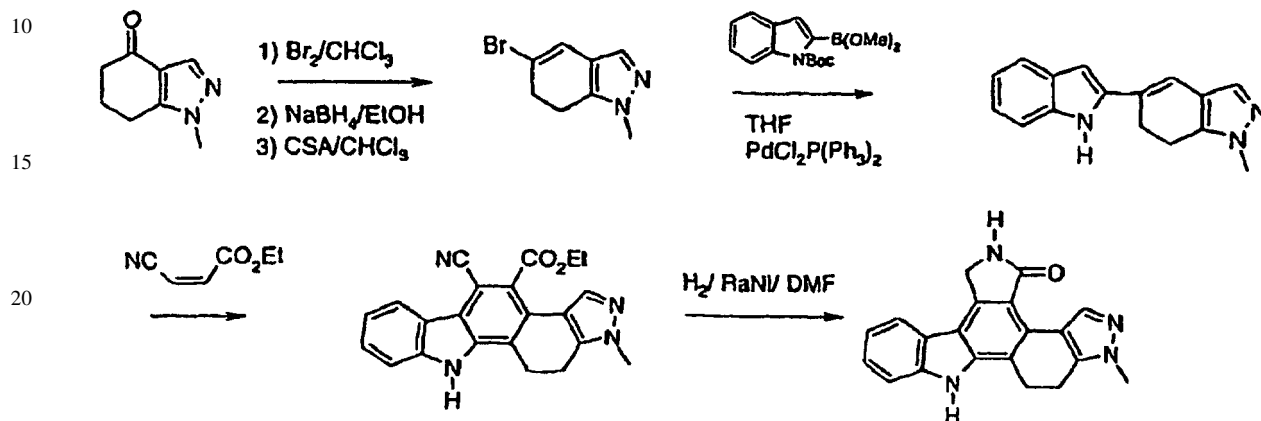
Los procedimientos generales para preparar los pirrolocarbazoles de la presente invención se describen en las Patentes de los Estados Unidos N<sup>os</sup> 5.705.511 ("la patente '511") y 6.630.500, la Publicación PCT N<sup>o</sup> WO 00/47583, J. Heterocyclic Chemistry, 2001, 38, 591, y J. Heterocyclic Chemistry, 2003, 40, 135. En general, los grupos nitrógeno de la lactama o de los alcoholes intermedios de los intermedios reseñados en la Tabla B se pueden proteger con tales grupos como acetilo, sililo sustituido, bencilo Boc, o dimetoxibenzhidrol.

## ES 2 326 225 T3

El intermedio I-23 (en el que R es hidrógeno) usado para preparar los ejemplos de la Tabla 2, se preparó a partir de la  $\beta$ -cetona, 2-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-indazol-5-ona (Peet, N. P.; LeTourneau, M. E.; Heterocycles, 1991, 32, 41) usando los procedimientos descritos en la patente '511 y en J. Heterocyclic Chemistry, 2003, 40, 135.

5

Esquema 1

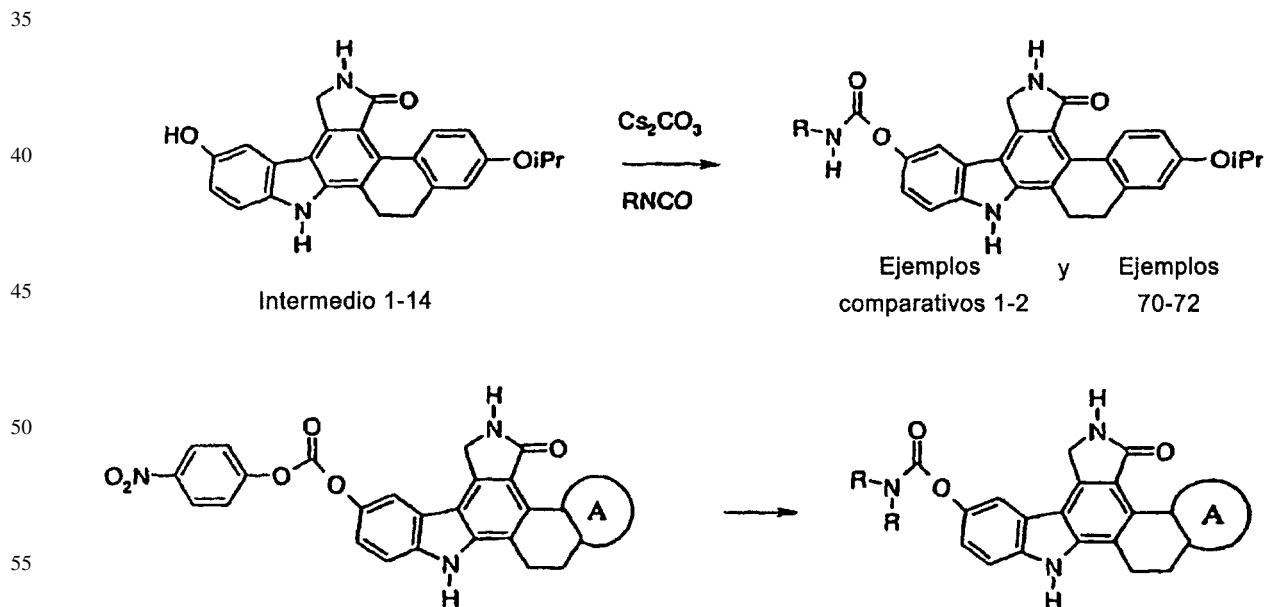


25

Tal como se muestra en el Esquema 1, los derivados de N1-metil pirazol de la Tabla 3 se prepararon a partir de la 1-metil  $\alpha$ -cetona (J. Chem. Res., 1986, 1401). Se prepararon los intermedios de N2-metil pirazol de acuerdo con los procedimientos de J. Heterocyclic Chem. 1992, 19, 1355.

30

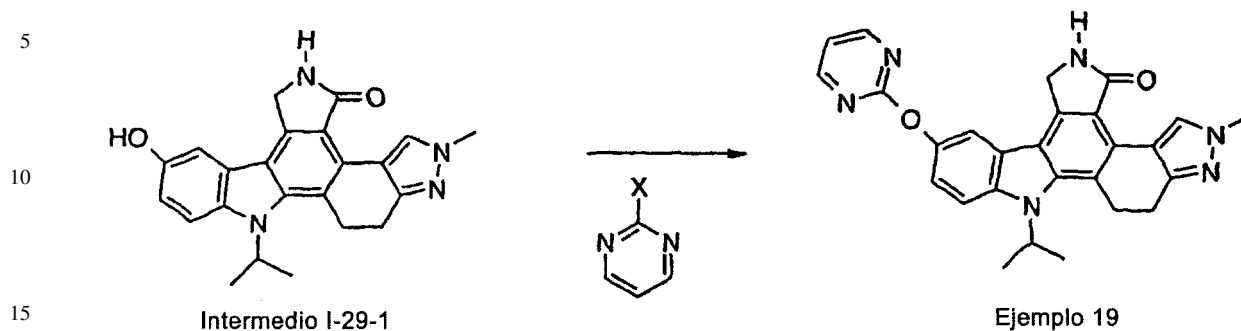
Esquema 2



60 El Esquema 2 reseña la ruta para preparar derivados de tipo carbamato, tal como los Ejemplos 1-2, y 70-72. Un procedimiento alternativo para preparar carbamatos N,N-disustituidos utiliza un intermedio de carbonato de nitrofenilo que se puede tratar con diversas aminas primarias o secundarias. Similarmente, se pueden preparar derivados de urea, O-carbamato, y N-carbamato a partir de la reacción del intermedio de amina o fenol apropiado con un isocianato o cloroformiato o a partir del carbonato de nitrofenilo apropiado, carbamato de nitrofenilo, o triclorometilcarbonilo (véase J. Org. Chem. 2003, 68, 3733-3735).

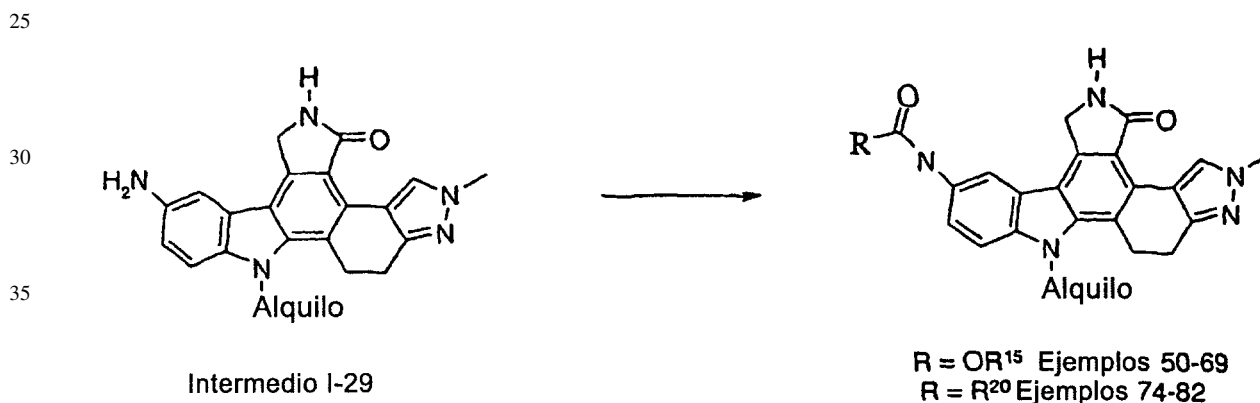
65

Esquema 3



20 El Esquema 3 reseña una ruta para preparar heteroariléteres a partir del correspondiente fenol usando una base como hidruro de sodio y un bromuro o cloruro de heteroarilo.

Esquema 4



45 El esquema 4 muestra una ruta para la preparación de N-carbamatos (ejemplos 50-69) o amidas (ejemplos 74-82) a partir de los intermedios 1-29 de anilina correspondientes. Se prepararon los aminointermedios 1-29 mediante la alquilación de los cianoésteres apropiados con el yoduro o bromuro de alquilo apropiado seguido por nitración, y la posterior reducción RaNi para proporcionar la amino-lactama. Se prepararon fácilmente los compuestos deseados a partir de la amina.

50 Se prepararon las heteroarilcetonas usando las reacciones de acilación de tipo Friedel-Crafts.

### Ejemplos

55 Otras características de la invención serán evidentes en el curso de las siguientes descripciones de las formas de realización a modo de ejemplo tal como se muestra en las siguientes Tablas 1-5. Los compuestos de las Tablas 1-5 muestran actividad en las dianas descritas en el presente documento a concentraciones que oscilan entre 0,1 nM y 10  $\mu$ M. Se proporcionan estos ejemplos para ilustración de la invención y no se pretende que sean limitantes de la misma.

60

65

ES 2 326 225 T3

TABLA 1 COMPARATIVA

5

10

15

20

25

30

35

40

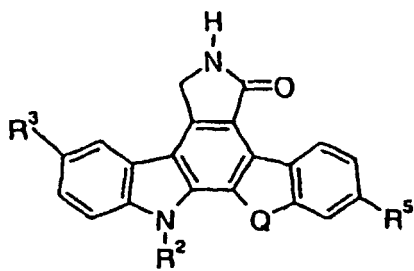
45

50

55

60

65



Ej. N°	R <sup>3</sup>	R <sup>2</sup>	Q	R <sup>5</sup>
1		H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	OiPr
2		H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	OiPr
3		H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	OiPr
4		H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	OiPr
5		H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	OiPr
6		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	O <sup>i</sup> Pr
7		H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	O <sup>i</sup> Pr
8		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	O <sup>i</sup> Pr
9	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	

ES 2 326 225 T3

TABLA 1 COMPARATIVA (continuación)

Ej. N°	R <sup>3</sup>	R <sup>2</sup>	Q	R <sup>5</sup>
10	H		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	
11	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	
12	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	

TABLA 2

\* R<sup>1</sup> es H, a no ser que se indique otra cosa

Ej. N°	R <sup>3</sup>	R <sup>2</sup>	Q
13		H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
14		CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
15		CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
16			CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
17		H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
18		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>

ES 2 326 225 T3

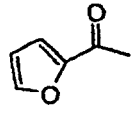
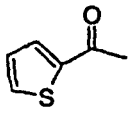
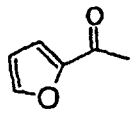
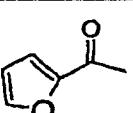
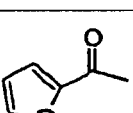
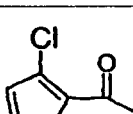
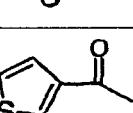
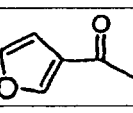
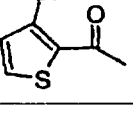
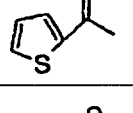
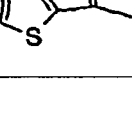
TABLA 2 (continuación)

Ej. N°	R <sup>3</sup>	R <sup>2</sup>	Q
5 19		CH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
10 20			CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
15 21		R <sup>2</sup> = *R <sup>1</sup> =	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
25 22		CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
30 23		CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
35 24		CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
40 25		CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
45 26		H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
50 27		CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
55 28		H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
60 29		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>

65

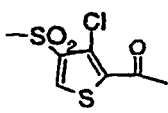
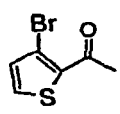
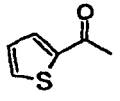
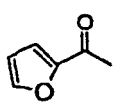
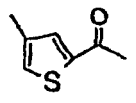
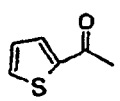
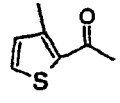
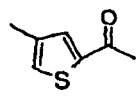
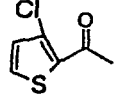
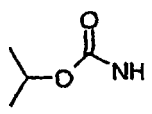
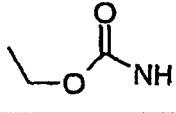
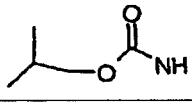
## ES 2 326 225 T3

TABLA 2 (continuación)

Ej. N°	R <sup>3</sup>	R <sup>2</sup>	Q
30		CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
31		CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
32		CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
33		CH <sub>3</sub> COOEt	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
34		CH <sub>2</sub> COOH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
35		CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
36		CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
37		CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
38		CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
39		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
40		CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>

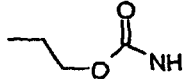
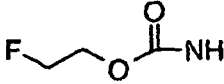
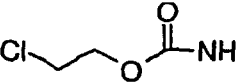
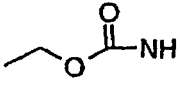
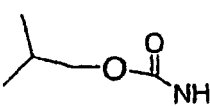
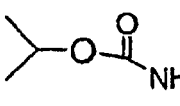
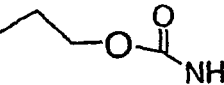
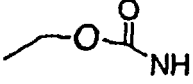
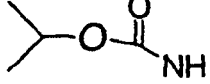
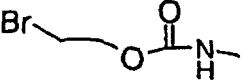
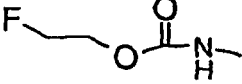
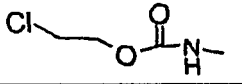
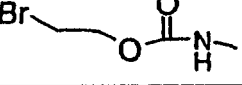
## ES 2 326 225 T3

TABLA 2 (continuación)

Ej. N°	R <sup>3</sup>	R <sup>2</sup>	Q
41		CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
42		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NMe	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
43		(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -N-pyrrolidine	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
44		(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -N-pyrrolidine	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
45		CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
46		(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> -N-pyrrolidine	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
47		(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -N-pyrrolidine	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
48		(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -N-pyrrolidine	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
49		(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -N-pyrrolidine	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
50		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
51		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
52		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>

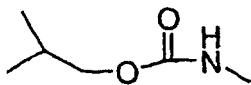
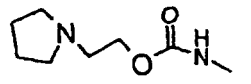
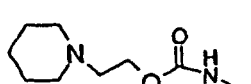
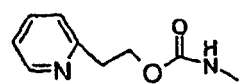
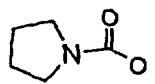
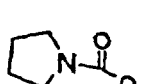
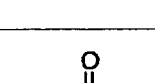
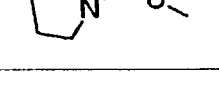
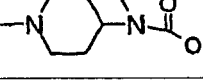
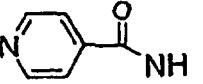
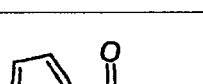

## ES 2 326 225 T3

TABLA 2 (continuación)

Ej. N°	R <sup>3</sup>	R <sup>2</sup>	Q
53		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
54		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
55		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
56		CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
57		CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
58		CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
59		CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
60		CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
61		CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
62		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
63		CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
64		CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
65		CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>

## ES 2 326 225 T3

TABLA 2 (continuación)

Ej. N°	R <sup>3</sup>	R <sup>2</sup>	Q
66		CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
67		CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
68		CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
69		CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
70		CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
71		CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
72		CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
73		CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
74		CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
75		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
76		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
77		CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>

65

ES 2 326 225 T3

TABLA 2 (continuación)

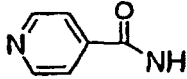
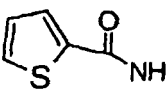
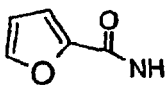
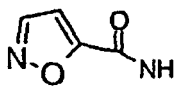
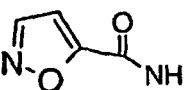
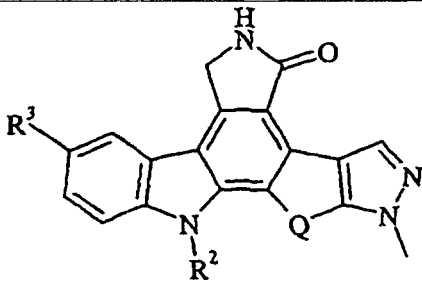
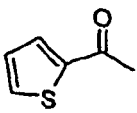
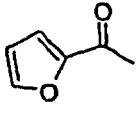
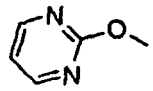
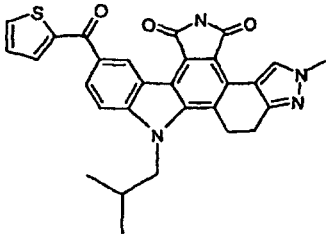
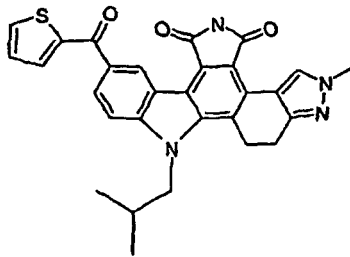
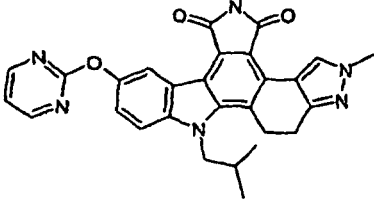
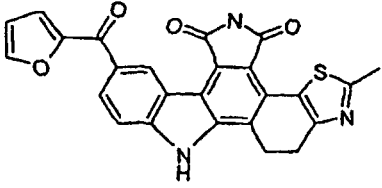
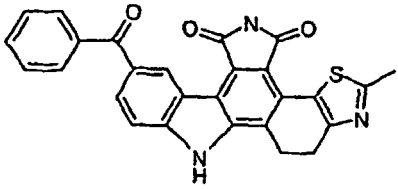
Ej. N°	R <sup>3</sup>	R <sup>2</sup>	Q
78		CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
79		CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
80		CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
81		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
82		CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>

TABLA 3

			
Ej. N°	R <sup>3</sup>	R <sup>2</sup>	Q
83		CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
84		CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
85		CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>

## ES 2 326 225 T3

TABLA 4

Ej. N°	Estructura	MS m/e (M + 1)
86		509
87		511
88		493
89		454
90		464

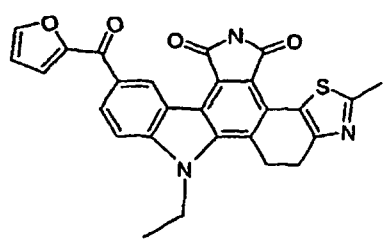
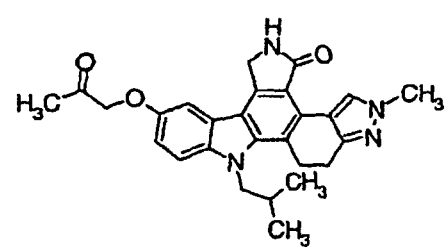
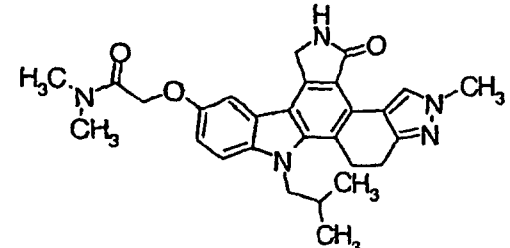
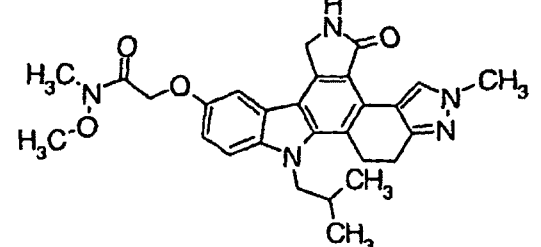
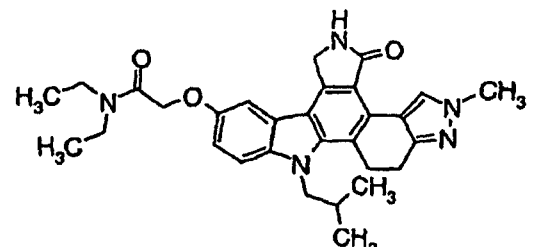
55

60

65

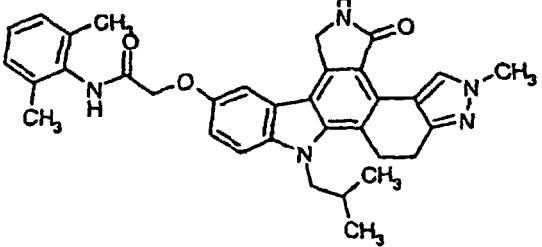
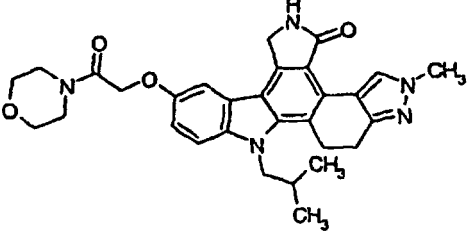
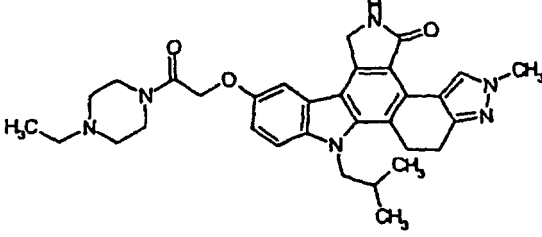
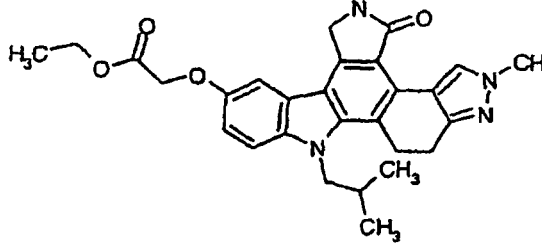
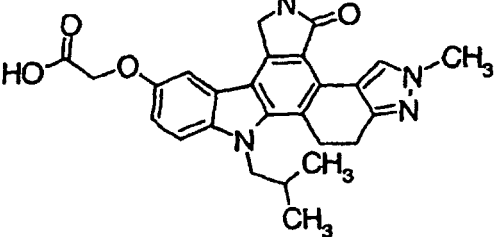
ES 2 326 225 T3

TABLA 4 (continuación)

Ej. N°	R <sup>3</sup>	R <sup>2</sup>
91		482
92		457
93		486
94		502
95		514

## ES 2 326 225 T3

TABLA 4 (continuación)

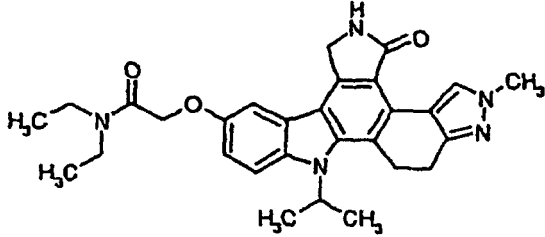
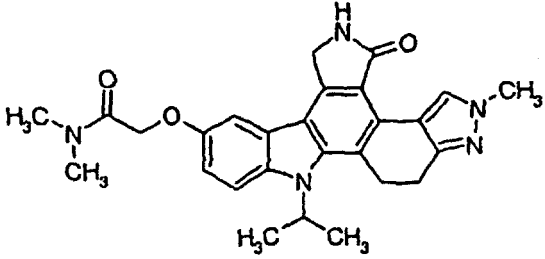
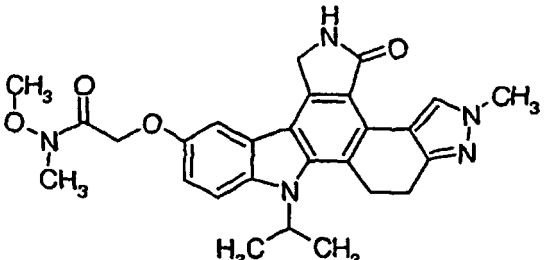
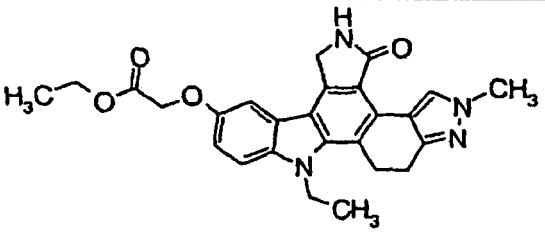
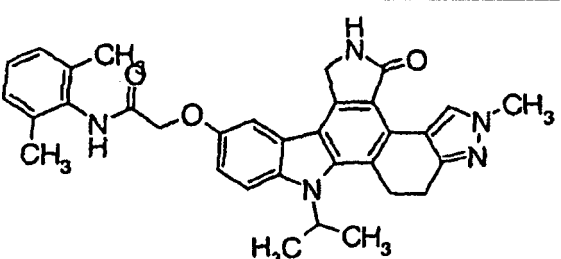
Ej. N°	R <sup>3</sup>	R <sup>2</sup>
5 10 15 96		562
20 25 97		528
30 35 98		555
40 45 99		487
50 55 100		459

60

65

ES 2 326 225 T3

TABLA 4 (continuación)

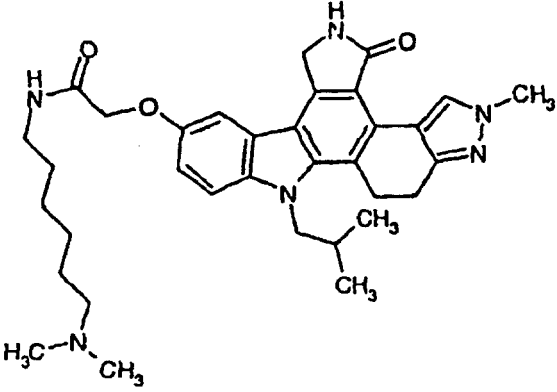
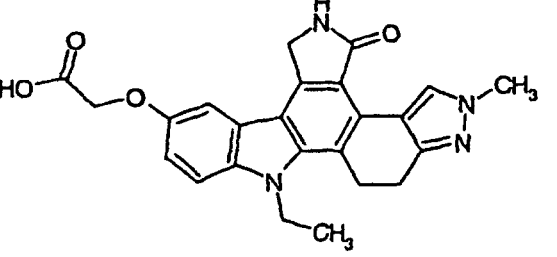
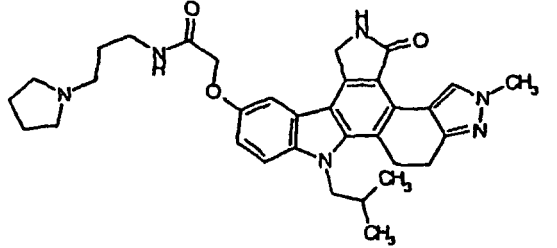
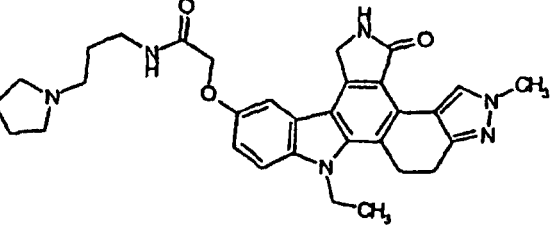
Ej. N°	$R^3$	$R^2$
5 10 15 101		500
20 25 102		472
30 35 103		488
40 45 104		459
50 55 105		548

60

65

ES 2 326 225 T3

TABLA 4 (continuación)

Ej. N°	R <sup>3</sup>	R <sup>2</sup>
5 10 15 20 106		585
25 30 107		430
35 40 108		569
45 50 109		541

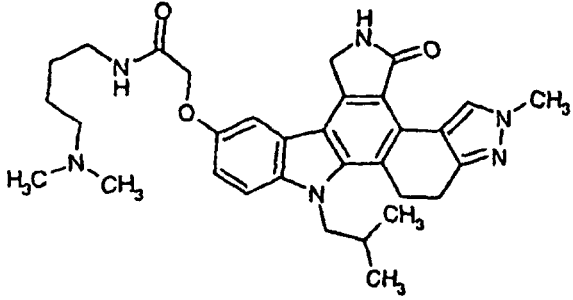
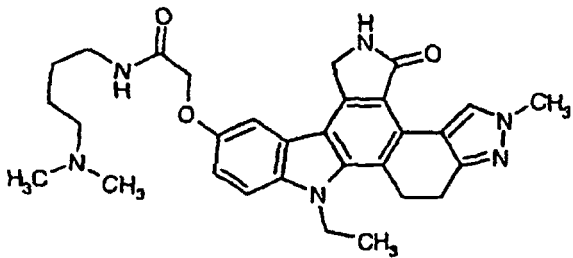
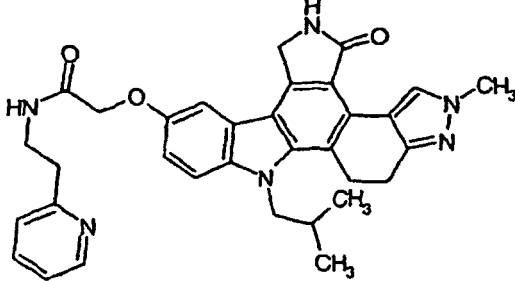
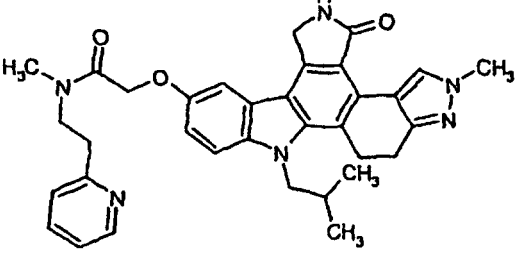
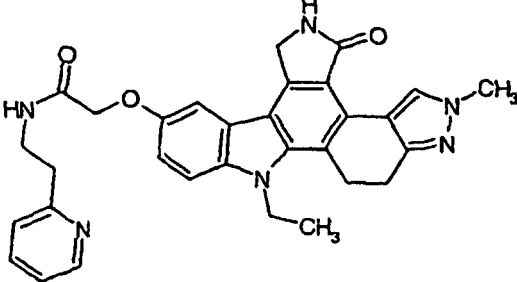
55

60

65

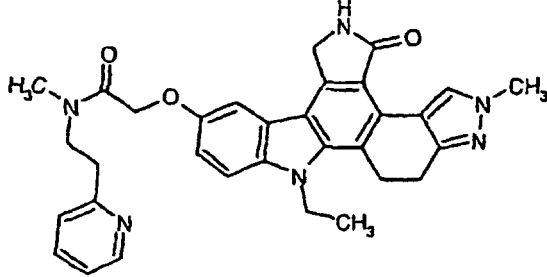
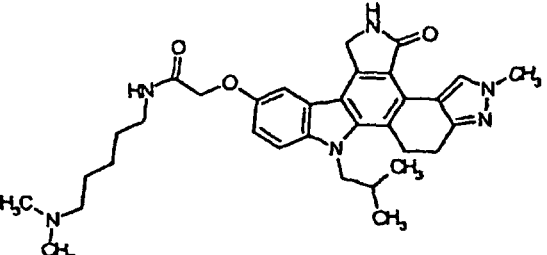
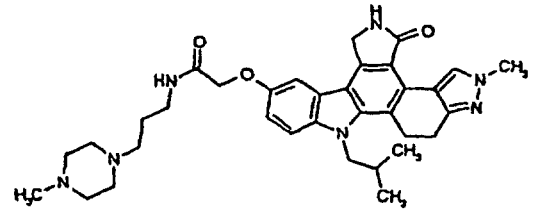
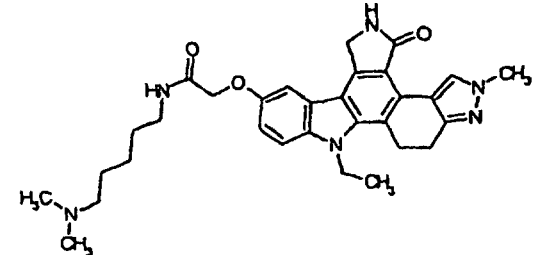
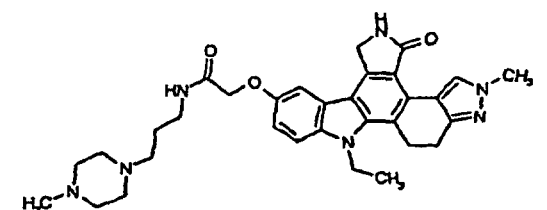
## ES 2 326 225 T3

TABLA 4 (continuación)

Ej. N°	$R^3$	$R^2$
5 10 15 110		557
20 25 111		529
30 35 40 112		563
45 50 113		577
55 60 65 114		535

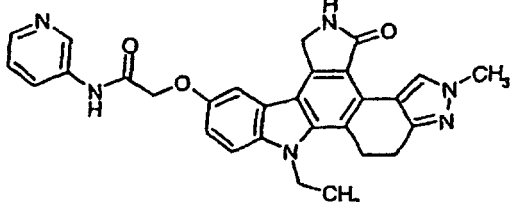
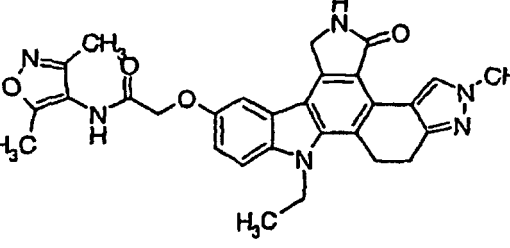
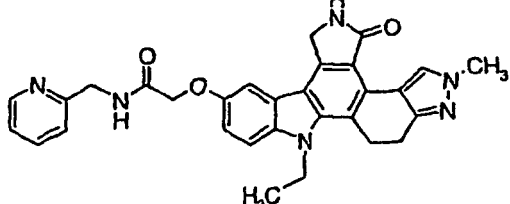
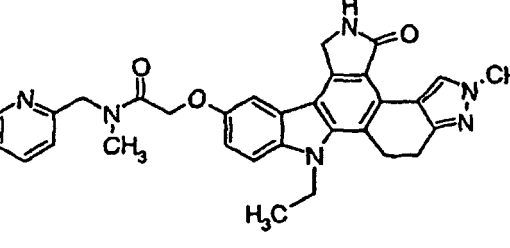
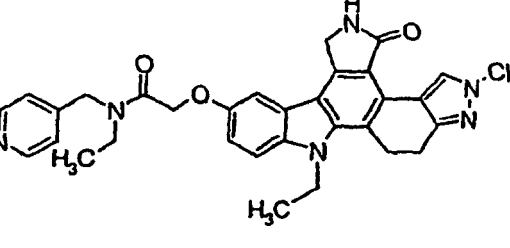
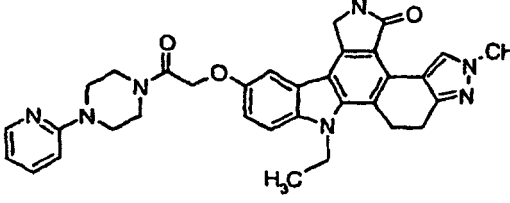
ES 2 326 225 T3

TABLA 4 (continuación)

Ej. N°	R <sup>3</sup>	R <sup>2</sup>
5 10 15 115		549
20 25 116		571
30 35 117		598
40 45 118		543
50 55 119		570

## ES 2 326 225 T3

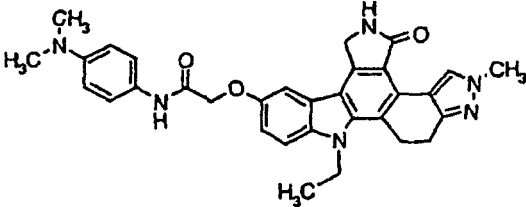
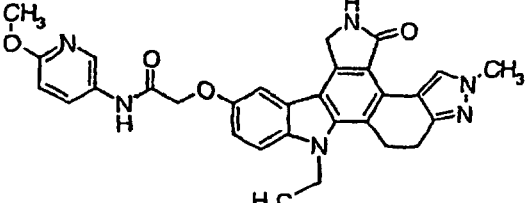
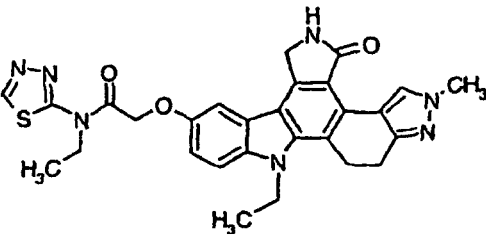
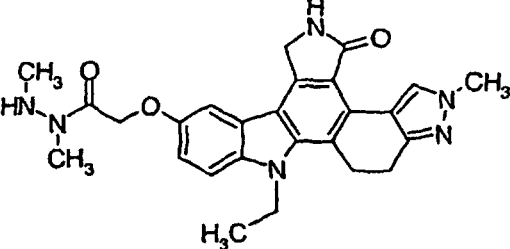
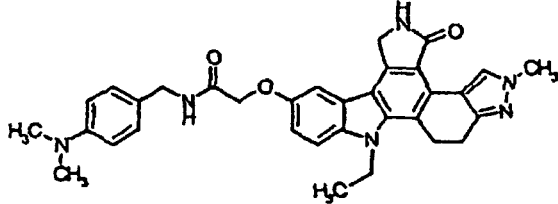
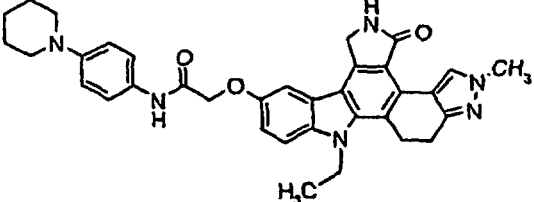
TABLA 4 (continuación)

Ej. N°	R <sup>3</sup>	R <sup>2</sup>
5 10 120		507
15 20 121		525
25 30 122		521
35 40 123		535
45 50 124		549
55 60 125		576

65

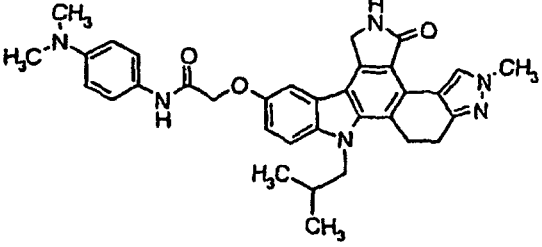
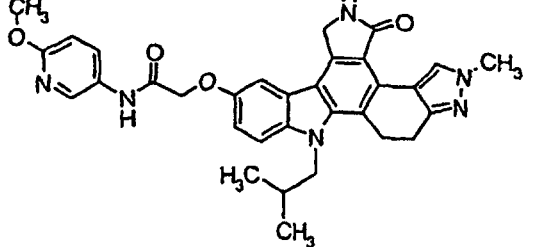
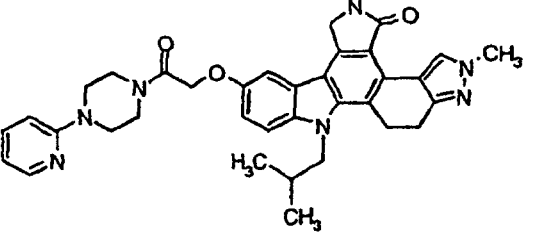
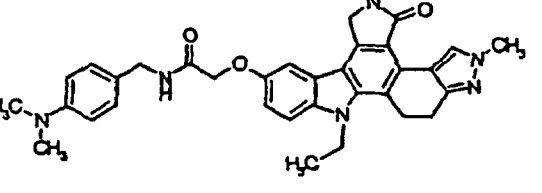
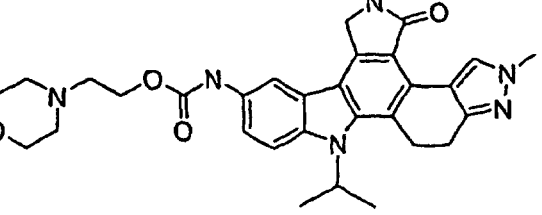
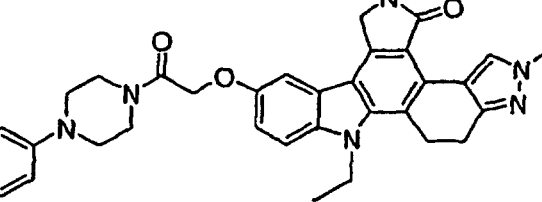
## ES 2 326 225 T3

TABLA 4 (continuación)

Ej. N°	R <sup>3</sup>	R <sup>2</sup>
5 10 126		549
15 20 127		537
25 30 128		542
35 40 129		573
45 50 130		563
55 60 131		589

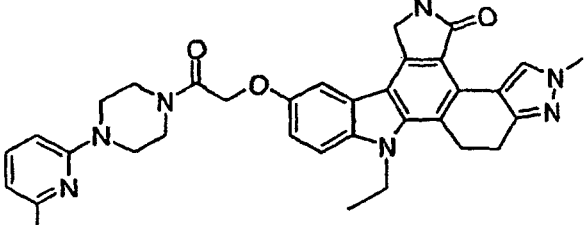
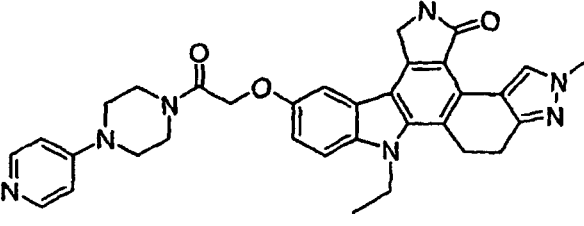
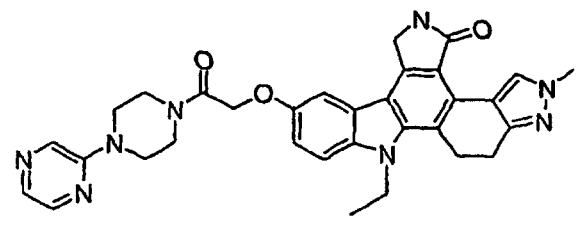
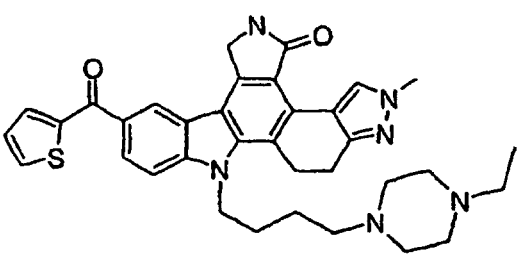
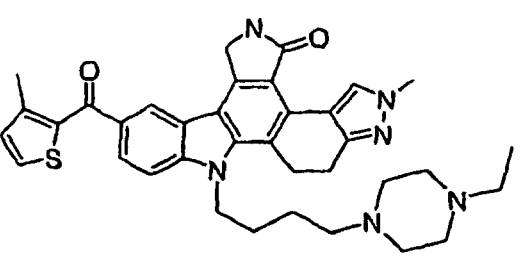
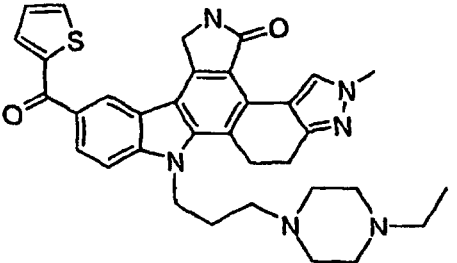
ES 2 326 225 T3

TABLA 4 (continuación)

Ej. N°	R <sup>3</sup>	R <sup>2</sup>
5 10 15 132		577
20 25 133		565
30 35 134		604
40 45 135		577
50 55 200		543
60 65 201		575

## ES 2 326 225 T3

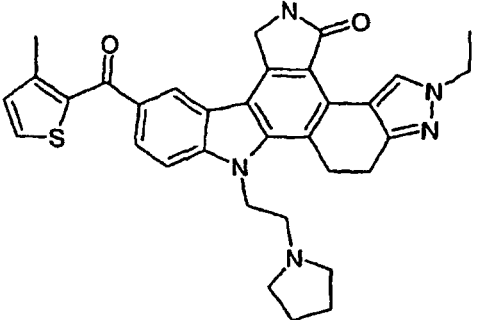
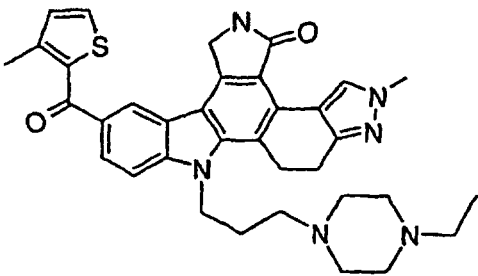
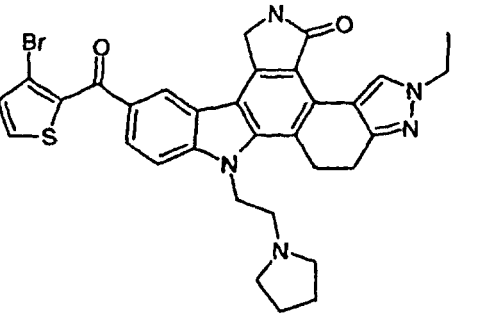
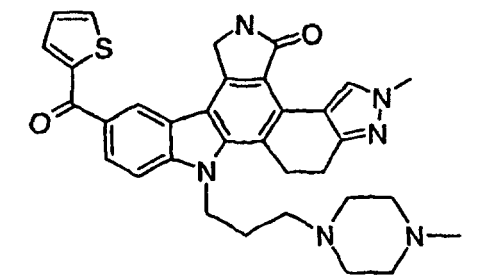
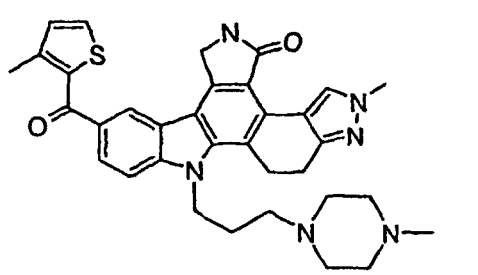
TABLA 4 (continuación)

Ej. N°	R <sup>3</sup>	R <sup>2</sup>
5 202		590
15 203		576
25 204		577
35 205		607
45 206		621
55 207		593

65

## ES 2 326 225 T3

TABLA 4 (continuación)

Ej. N°	R <sup>3</sup>	R <sup>2</sup>
5 10 15 208		564
20 25 209		607
30 35 40 210		629
45 50 211		579
55 60 212		593

ES 2 326 225 T3

TABLA COMPARATIVA 5

5

10

15

20

25

30

35

40

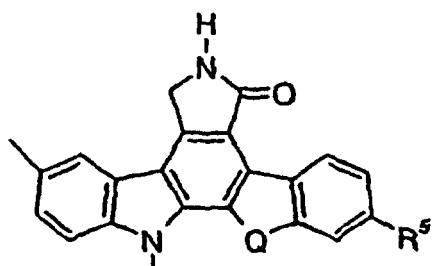
45

50

55

60

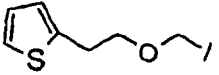
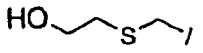
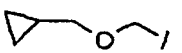
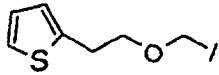
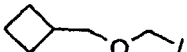
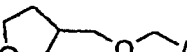
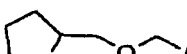
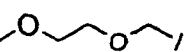
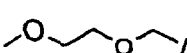
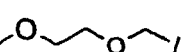
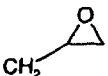
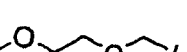


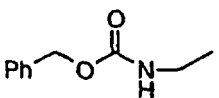
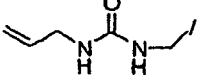
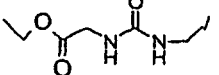
65



Ej.	R <sup>3</sup>	R <sup>2</sup>	Q	R <sup>5</sup>
136		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	CH <sub>2</sub>	H
137		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	CH <sub>2</sub>	H
138		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	CH <sub>2</sub>	H
139		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	CH <sub>2</sub>	H
140		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	CH <sub>2</sub>	H
141		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	CH <sub>2</sub>	H
142		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	CH <sub>2</sub>	H
143		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	CH <sub>2</sub>	H
144		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	CH <sub>2</sub>	H
145		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	CH <sub>2</sub>	H
146		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	CH <sub>2</sub>	H
147		H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	OCH <sub>3</sub>

ES 2 326 225 T3

TABLA COMPARATIVA 5 (continuación)

Ej. N°	R <sup>3</sup>	R <sup>2</sup>	Q	Ej. N°
5 148		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	CH <sub>2</sub>	OCH <sub>3</sub>
10 149		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	OCH <sub>3</sub>
15 150		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	CH <sub>2</sub>	H
20 151		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	CH <sub>2</sub>	H
25 152		H	CH <sub>2</sub>	H
30 153		H	CH <sub>2</sub>	H
35 154		H	CH <sub>2</sub>	H
40 155		H	CH <sub>2</sub>	H
45 156		H	CH <sub>2</sub>	OCH <sub>3</sub>
50 157			CH <sub>2</sub>	H
55 158		CH <sub>2</sub> CH(OH)-CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub>	H
60 159		H	CH(OH)-CH <sub>3</sub>	H
65 160		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	OCH <sub>3</sub>
161		H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	OiPr
162		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	OCH <sub>3</sub>
163		H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	OCH <sub>3</sub>

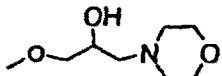
ES 2 326 225 T3

TABLA COMPARATIVA 5 (continuación)

Ej. N°	R <sup>3</sup>	R <sup>2</sup>	Q	Ej. N°
164		H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	OCH <sub>3</sub>
165		H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	OCH <sub>3</sub>
166		H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	OCH <sub>3</sub>
167	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	
168	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH
169	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	
170	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	O[(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O] <sub>2</sub> Me
171	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	
172	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	
173	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	
174	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	
175	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	OCH(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> Et
176	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	
177	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	OCH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> tBu
178	H	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	
179	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	OCH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Et
180	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	
181	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OME
182	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	O(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CN
183	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	O(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> CN
184	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OEt

ES 2 326 225 T3

TABLA COMPARATIVA 5 (continuación)

Ej. Nº	R <sup>3</sup>	R <sup>2</sup>	Q	Ej. Nº
185	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe
186	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	O(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> CN
187	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	OCH <sub>2</sub> CN
188	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	O(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> C(=NH)OEt
189	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	O(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CO <sub>2</sub> H
190	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	O(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> CONH <sub>2</sub>
191	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Et	CH <sub>2</sub>	OCH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Et
192	H	H	CH <sub>2</sub>	OCH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Et
193	H	H	CH <sub>2</sub>	OCH <sub>2</sub> CN
194	H	H	CH <sub>2</sub>	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH
195	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	CH <sub>2</sub>	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH
196	H	H	CH <sub>2</sub>	OCH <sub>2</sub> CH(OH)CH <sub>2</sub> OH
197	H	H	CH <sub>2</sub>	OCH <sub>2</sub> CONMe <sub>2</sub>
198	H	H	CH <sub>2</sub>	OCH <sub>2</sub> CH(OH)CH <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub>
199	H	H	CH <sub>2</sub>	

*Procedimiento general para los Ejemplos Comparativos 1 y 2*

Se agitó a temperatura ambiente durante 1 día una mezcla del intermedio de fenol I-14 (0,05 mmol), isocianato (0,05 mmol); hidrógeno carbonato de cesio (0,5 mg) y tetrahidrofurano (0,5 ml). Se evaporó el disolvente y se agitó el residuo durante 8 horas con acetato de etilo y HCl 3 N. Se eliminó el acetato de etilo mediante evaporación y se decantó la disolución acuosa del sólido. Se trituró el residuo con metanol y se recogió el producto.

*Ejemplo Comparativo 1*

(26%) MS m/e 510 (M+1); RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,60 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,16 (d, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,18 (d, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,77 (d, 1H), 4,77 (s, 2H), 4,68 (m, 1H), 3,87 (m, 1H), 2,98 (t, 2H), 2,83 (t, 2H), 1,85 (m, 2H), 1,69 (m, 2H), 1,52 (m, 4H), 1,31 (d, 6H).

*Ejemplo Comparativo 2*

(36%) MS m/e 524 (M+1); RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) 11,59 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,16 (d, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,17 (d, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,78 (d, 1H), 4,77 (s, 2H), 4,68 (m, 1H), 3,00 (t, 2H), 2,83 (t, 2H), 1,87 (m, 2H), 1,72 (m, 2H), 1,56 (d, 1H), 1,30 (d, 6H).

*Ejemplo Comparativo 3*

Se agitó una suspensión de hidruro de sodio (2,44 mg, 1,22 eq) en 0,5 ml de THF bajo N<sub>2</sub> a medida que se añadía gota a gota el intermedio de fenol I-14 (20,6 mg, 0,05 mmol) en 2,0 ml de THF:DMF (1:1). Tras 10 minutos de agitación, se añadió 2-bromopiridina (8,9 mg, 1,12 equivalentes) en 0,5 ml de THF. Se agitó la mezcla a 60°C durante 14 horas. Se enfrió la mezcla a temperatura ambiente, se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, se filtró a través de Celite y se concentró. Se consiguió la purificación mediante TLC preparativa con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (9:1) para dar como resultado el producto (4,0 mg, 17%) (MS: 477 m/e (M+H)<sup>+</sup>).

*Ejemplo Comparativo 4*

Se preparó el compuesto de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo Comparativo 3 usando el intermedio de fenol I-14 y 2-clorobenzoxazol; 40 h; TLC preparativa (MEON al 10% en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); rendimiento del 28%; MS: 516 m/e (M+1)<sup>+</sup>.

## ES 2 326 225 T3

### Ejemplo Comparativo 5

Se preparó el compuesto de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo Comparativo 3 usando el intermedio I-14 y 2-clorobenzotiazol; 40 h; TLC preparativa (MEON al 10% en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); rendimiento del 13%; MS: 531 m/e (M+1)<sup>+</sup>.

### Ejemplo Comparativo 6

A una mezcla del Ejemplo Comparativo 3 (25,0 mg, 0,052 mmol) y carbonato de cesio (81 mg, 5,0 eq) en 2,0 ml de CH<sub>3</sub>CN se le añadió bromuro de n-propilo (47 μl, 10,0 eq) bajo N<sub>2</sub>. Tras agitación a 90°C durante 14 h, se diluyó la mezcla con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se filtró a través de Celite y se concentró. La purificación mediante TLC preparativa con 95% de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH dio como resultado el producto (15,0 mg, 56%); MS: m/e 519 (M+1)<sup>+</sup>.

### Ejemplo Comparativo 7

Se preparó el compuesto usando el procedimiento del Ejemplo Comparativo 3 usando el intermedio I-14 y 2-bromopirazina; TLC preparativa (MeOH al 10% en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); MS 499 m/e (M+1)<sup>+</sup>.

### Ejemplo Comparativo 8

Se preparó el compuesto de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo Comparativo 6 usando el Ejemplo Comparativo 7 como material de partida. MS m/e 519 (M+1).

### Síntesis de los intermedios de fenol I-18 y I-19

Se agitó a 0°C una mezcla de AlCl<sub>3</sub> (800 mg, 6 mmol) en dicloroetano (8 ml) a medida que se añadía EtSH (1,40 ml) y fue seguida por la del intermedio I-41 (398 mg, 1 mmol). Se agitó la reacción a 50°C durante 48 h. Se añadieron a la mezcla de reacción 5 ml de HCl 1N y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 0,5 h. La filtración proporcionó 240 mg (63%) del intermedio I-18 (MS: 385 m/e (M+1)<sup>+</sup>). Se preparó el intermedio I-19 mediante un procedimiento similar a partir del derivado N-H de metoxi.

### Ejemplos Comparativos 9 y 10

Una suspensión de hidruro de sodio (12,12 mg, 1,22 eq) en 0,5 ml de THF se agitó bajo N<sub>2</sub> a medida que se añadía gota a gota el intermedio de fenol I-18 (76,8 mg, 0,2 mmol) en 4,0 ml de THF:DMP (1:1) a temperatura ambiente. Tras 10 minutos de agitación, se añadió 2-cloro-benzotiazol (38 mg, 1,12 eq) en 0,5 ml de THF. A continuación se agitó la mezcla a 60°C durante 40 horas, se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, se filtró a través de Celite y se concentró. La purificación mediante TLC preparativa con (9:1) de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH dio como resultado el monoproducto del Ejemplo 9 (6,0 mg, rendimiento del 6%) (MS: 517 m/e (M+H)<sup>+</sup>) y el producto dialquilado del Ejemplo 10 (60 mg, rendimiento del 46%) (MS: 651 m/e (M+H)<sup>+</sup>).

### Ejemplo Comparativo 11

Se preparó el compuesto de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo Comparativo 10 usando el intermedio de fenol I-18 y 2-clorobenzoxazol; 36 h; TLC preparativa (MeOH al 10% en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); rendimiento 11%; MS: 502 m/e (M+1)<sup>+</sup>.

### Ejemplo Comparativo 12

Se preparó el compuesto de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 10 usando el intermedio I-19 y 2-bromopiridina; 36 h; TLC preparativa (MeOH al 10% en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); rendimiento del 25%; MS: 419 m/e (M+1)<sup>+</sup>.

### Ejemplo 13

Se preparó el compuesto de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo Comparativo 3 usando el intermedio de fenol I-22 y 2-bromopiridina; 30 h; TLC preparativa (MeOH al 10% en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); rendimiento del 53%; MS: 423 m/e (M+1)<sup>+</sup>.

### Ejemplo 14

Se preparó el compuesto de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo Comparativo 6 usando el Ejemplo 13 y yodoetano; 14 h; TLC preparativa (MeOH al 10% en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); rendimiento del 19%; MS: 451 m/e (M+1)<sup>+</sup>.

### Ejemplo 15

Se preparó el compuesto de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo Comparativo 6 usando el Ejemplo 13 y yodometano, 14 h; TLC preparativa (MeOH al 10% en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); rendimiento del 28%; MS: 459 m/e (M+23)<sup>+</sup>.

## ES 2 326 225 T3

### Ejemplo 16

Se preparó el compuesto de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo Comparativo 6 usando el Ejemplo 13 y bromuro de ciclopentilo; 14 h; TLC preparativa (MeOH al 10% en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); rendimiento del 38%; MS: 13 m/e (M+23)<sup>+</sup>.

### Ejemplo 17

Una mezcla del intermedio de fenol I-22 (17,2 mg, 0,05 mmol), t-butoxido de potasio (33,7 mg, 6 eq.) y bromuro de t-butilamonio (0,97 mg, 0,06 eq) se mezcló y agitó durante 5 minutos, a continuación se añadió 1,0 ml de clorpirazina, a continuación se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos y a 90°C durante 1 hora. Se enfrió la mezcla a temperatura ambiente, se eliminó mediante evaporación el exceso de clorpirazina y se diluyó el residuo resultante con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH. La purificación mediante TLC preparativa con (9:1) de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH dio como resultado el monoproducto (11,0 mg, rendimiento del 52%) MS: 423 m/e (M+1)<sup>+</sup>.

### Ejemplo 18

Se preparó el compuesto de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo Comparativo 6 usando el Ejemplo 13 y bromuro de butilo; 14 h; TLC preparativa (MeOH al 10% en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); rendimiento del 38%; MS: 479 m/e (M+1)<sup>+</sup>.

### Ejemplo 19

Se preparó el compuesto de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo Comparativo 10 usando el Ejemplo 13 y bromuro de 2-propilo; 60 h; TLC preparativa (MeOH al 10% en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); rendimiento del 10%; MS: 465 m/e (M+1)<sup>+</sup>.

### Ejemplo 20

Se preparó el compuesto de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo Comparativo 6 usando el Ejemplo 13 y bromuro de 2-ciclopropilmetilo; 14 h; TLC preparativa (MeOH al 10% en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); rendimiento del 5%; MS: 477 m/e (M+1)<sup>+</sup>.

### Ejemplo 21

Se preparó el compuesto de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo Comparativo 6 usando el Ejemplo 13 y bromuro de 2-ciclopropilmetilo; 14 h; TLC preparativa (MeOH al 10% en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); MS: 507 m/e (M+1)<sup>+</sup>.

### Ejemplo 22

Se preparó el compuesto de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo Comparativo 6 usando el Ejemplo 13 y bromuro de isobutilo; TLC preparativa (MeOH al 10% en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); MS: 493 m/e (M+1)<sup>+</sup>.

### Ejemplo 23

Se preparó el compuesto de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo Comparativo 6 usando el Ejemplo 17 y yoduro de etilo; TLC preparativa (MeOH al 10% en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); MS: 451 m/e (M+1)<sup>+</sup>.

### Ejemplo 24

Se preparó el compuesto de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo Comparativo 6 usando el Ejemplo 13 y 1-bromo-3,5-dimetoxitriazina; TLC preparativa (MeOH al 10% en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); MS: 540 m/e (M+1)<sup>+</sup>.

### Ejemplo 25

A 25 mg (0,07 mmol) del intermedio de N-etilo I-23-1 en cloruro de metileno/nitrometano (3 ml/2ml) se le añadió lentamente cloruro de 2 furoilo (69 µl, 0,7 mmol, 10 eq) seguido por cloruro de aluminio (93 mg, 0,7 mmol, 10 eq). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante la noche. Se concentró la mezcla de reacción, se añadieron agua y unas pocas gotas de HCl 1 N al residuo y la mezcla se extrajo con cloruro de metileno. Se secaron los extractos orgánicos combinados con sulfato de sodio, se eliminaron los agentes secantes por filtración y se eliminó el disolvente mediante evaporación. Se disolvió la mezcla bruta en metanol/cloruro de metileno y se purificó mediante TLC preparativa eluyendo con metanol/cloruro de metileno al 10%. Se recogió la banda deseada, se agitó con cloruro de metileno/metanol, se filtró a través de un embudo de placa fritada, y se concentró. Se secó la muestra a 80°C a vacío elevado durante la noche. MS m/e 451 (M+1).

### Ejemplo 26

Se preparó el compuesto mediante el procedimiento descrito en el Ejemplo 25. MS m/e 438 (M+1).

## ES 2 326 225 T3

### Ejemplo 27

Al intermedio de N-etilo I-23-1 (25 mg, 0,07 mmol) en nitrometano (5 ml) se le añadió cloruro de 2-tiofeno carbonilo (75  $\mu$ l 0,7 mmol, 10 eq) seguido por la adición de cloruro de aluminio (94 mg, 0,7 mmol, 10 eq) en porciones pequeñas. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche. A continuación se concentró la reacción, se agitó con agua y se añadieron unas pocas gotas de HCl 1 N. Se recogió el producto mediante filtración, se disolvió en cloruro de metileno/metanol y se purificó mediante TLC preparativa eluyendo con metanol/cloruro de metileno al 10%. Se recogió la banda deseada, se agitó con cloruro de metileno/metanol, se filtró, y se concentró. Se secó la muestra a 80°C a vacío durante la noche. MS m/e 467 (M+1).

Los Ejemplos 28-49 se prepararon usando el procedimiento general descrito en el Ejemplo 27 usando el intermedio de N-alquilo I-23 apropiado, y cloruro de ácido de heteroarilo con AlCl<sub>3</sub> o FeCl<sub>3</sub> como catalizador.

Ejemplo 28. MS m/e 423 (M+1)

Ejemplo 29. MS m/e 465 (M+1)

Ejemplo 30. MS m/e 479 (M+1)

Ejemplo 31. MS m/e 495 (M+1)

Ejemplo 32. MS m/e 463 (M+1)

Ejemplo 33. MS m/e 509 (M+1)

Ejemplo 34. MS m/e 481 (M+1)

Ejemplo 35. MS m/e 530 (M+1)

Ejemplo 36. MS m/e 495 (M+1)

Ejemplo 37. MS m/e 479 (M+1)

Ejemplo 38. MS m/e 574 (M+1)

Ejemplo 39. MS m/e 481 (M+1)

Ejemplo 40. MS m/e 481 (M+1)

Ejemplo 41. MS m/e 608 (M+1)

Ejemplo 42. MS m/e 588 (M+1)

Ejemplo 43. MS m/e 536 (M+1)

Ejemplo 44. MS m/e 520 (M+1)

Ejemplo 45. MS m/e 509 (M+1)

Ejemplo 46. MS m/e 592 (M+1)

Ejemplo 47. MS m/e 550 (M+1)

Ejemplo 48. MS m/e 550 (M+1)

Ejemplo 49. MS m/e 570 (M+1)

### Ejemplo 50

A una solución agitada del intermedio de 3-amino I-29-2 (25 mg, 0,0649 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 ml) se le añadió cloroformiato de isopropilo (1,0 M en tolueno, 125  $\mu$ l, 0,125 mmol) y piridina (20  $\mu$ l, 0,247 mmol). Tras agitar 3 h a temperatura ambiente, se filtró y se secó el precipitado resultante para dar 28 mg (91%) del producto deseado. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  9,51 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,61-7,49 (m, 2H), 4,98 (m, 1H), 4,68 (s, 2H), 4,51 (m, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,45 (m, 2H), 2,83 (m, 2H), 1,80 (m, 2H), 1,29 (m, 6H), 0,89 (m, 3H); MS (m/e) 472 (M + 1).

Ejemplo 51. MS m/e 458 (M + H).

## ES 2 326 225 T3

Ejemplo 52. MS m/e 486 (M + H).

Ejemplo 53. MS m/e 472 (M + H).

5 Ejemplo 54. MS m/e 476 (M + H).

Ejemplo 55. MS m/e 492 (M + H).

Ejemplo 56. MS m/e 458 (M + H).

10 Ejemplo 57. MS m/e 500 (M + H).

Ejemplo 58. MS m/e 486 (M + H).

15 Ejemplo 59. MS m/e 486 (M + H).

Ejemplo 60. MS m/e 472 (M + H).

Ejemplo 61. MS m/e 472 (M + H).

20 Ejemplo 62. MS m/e 536 (M + H).

Ejemplo 63. MS m/e 490 (M + H).

25 Ejemplo 64. MS m/e 506 (M + H).

Ejemplo 65. MS m/e 550 (M + H).

Ejemplo 66. MS m/e 486 (M + H).

30 Ejemplo 68

A 25 mg (0,045 mmol) del intermedio de N-p-nitrofenilo se le añadieron 500  $\mu$ l de N-piperidiniletanol. Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante aproximadamente 5 horas, se diluyó con cloruro de metileno, se lavó con agua/salmuera y se secó en sulfato de sodio. Se purificó el producto bruto mediante TLC preparativa eluyendo con MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a 8-10%. Se recogió el producto bruto, se agitó con disolvente, se filtró, y se concentró. Se secó la muestra a 80°C a vacío elevado. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  9,80 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 5,20 (m, 1H), 4,78 (s, 2H), 4,19 (m, 2H), 3,86 (s, 3H), 2,78 (m, 2H), 2,41 (m, 4H), 1,59 (d, 6H), 1,40 (m, 10H), MS m/e 541 (M+1).

40 Ejemplo 67

Se preparó el compuesto mediante el procedimiento descrito en el Ejemplo 68 usando el intermedio de N-p-nitrofenilo y N-pirrolidiniletanol. MS m/e 527 (M+1).

45 Ejemplo 69

Se preparó el compuesto mediante el procedimiento descrito en el Ejemplo 68 usando el intermedio de N-p-nitrofenilo y N-pirrolidiniletanol. MS m/e 538 (M+1).

50 Ejemplo 70

### Etapa 1

55 Intermedio de O-nitrofenilcarbonato: Se calentó a 100°C durante 20 h una mezcla del intermedio de fenol I-33-1 (192 mg, 0,525 mmol) y carbonato de p-nitrofenilo (314 mg, 1,03 mmol) en DMF (4 ml). Se eliminó el disolvente mediante evaporación rotatoria y se extrajo el residuo en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se lavó con una disolución acuosa de NaHCO<sub>3</sub>. Se secó la capa orgánica en MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y se evaporó. Se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna (gel de sílice MeOH al 3% en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para dar como resultado el intermedio de carbonato (156 mg, 56%).  
60 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8,86 (s, 1H), 8,34 (d, 2H, J = 9,1), 7,69 (d, 1H, J = 2,1), 7,53 (d, 2H, J = 9,1), 7,49, (d, 1H, J = 8,8), 7,41, (d, 1H, J = 8,8), 6,01 (s, 1H), 4,84 (s, 2H), 4,62 (q, 2H, J = 7,1), 3,96 (s, 3H), 3,55 (t, 2H, 8,0), 3,01 (t, 2H, J = 8,0), 1,55 (t, 3H, J = 7,1), MS m/e 538 (M + H).

### Etapa 2

65 Una suspensión del intermedio de carbonato (52 mg, 97  $\mu$ mol) en THF (2 ml) se trató con pirrolidina (20  $\mu$ l, 227  $\mu$ mol). Se calentó la mezcla a 40°C durante 2 h. Se eliminó el disolvente mediante evaporación rotatoria, y se extrajo el residuo en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se lavó con disolución acuosa de NaOH diluido. Se secó la capa orgánica en MgSO<sub>4</sub>, se filtró,

## ES 2 326 225 T3

y se evaporó. Se purificó el residuo resultante mediante trituración con agua (2 x 1 ml) y éter (2 x 1 ml). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, δ) 8,86 (s, 1H), 7,55 (d, 1H, J = 2,1), 7,40, (d, 1H, J = 8,8), 7,26, (d, 1H, J = 8,8), 6,01 (s, 1H), 4,78 (s, 2H), 4,57 (q, 2H, J = 7,1), 3,95 (s, 3H), 3,65 (t, 2H, 7,0), 3,55-3,45 (m, 4H), 2,99 (t, 2H, J = 7,0), 2,02-1,96 (m, 4H), 1,53 (t, 3H, J = 7,1), MS m/e 470 (M + H).

5 Ejemplo 71. MS m/e 498 (M + H).

Ejemplo 72. MS m/e 484 (M + H).

10 Ejemplo 73. MS m/e 555 (M + H).

Ejemplo 74

15 A 20 mg (0,052 mmol) del intermedio de amina I-29-1 en 2 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/12,6 μl de piridina se le añadieron 29 mg (0,156 mmol, 3 eq) de cloruro de nicotinoilo. Se calentó la reacción a 49°C durante 1 h, se enfrió a temperatura ambiente, se concentró, se agitó con éter, y se eliminó mediante filtración el sólido. Se capturó el sólido en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH y se purificó en TLC preparativa eluyendo con MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> al 10%. Se recogió el producto puro y se secó a 80°C a vacío elevado, NMR <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) 10,53 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 8,79 (s, 2H), 8,40 (m, 3H), 7,83 (s, 2H), 7,6 (m, 1H), 5,25 (m, 1H), 4,74 (s, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,41 (m, 2H), 2,80 (m, 2H), 1,61 (d, 6H). MS m/e 491(M+1).

20 Los Ejemplos 75-82 se prepararon mediante el procedimiento descrito en el Ejemplo 74 usando el intermedio de amina I-29 apropiado y el cloruro de ácido.

Ejemplo 75. MS m/e 496 (M + H).

25 Ejemplo 76. MS m/e 480 (M + H).

Ejemplo 77. MS m/e 491 (M + H).

30 Ejemplo 78. MS m/e 491 (M +H).

Ejemplo 79. MS m/e 510 (M + H).

Ejemplo 80. MS m/e 494 (M + H).

35 Ejemplo 81. MS m/e 481 (M + H).

Ejemplo 82. MS m/e 495 (M + H).

40 Ejemplo 83

Se preparó el compuesto usando el intermedio de N-sec-butilo I-36 y cloruro de 2-tiofeno carbonilo mediante el procedimiento general descrito en el Ejemplo 25. MS m/e 495 (M + H).

45 Ejemplo 84

Se preparó el compuesto usando el intermedio de N-sec-butil indazol I-36 y cloruro de 2-furoilo mediante el procedimiento general descrito en el Ejemplo 25. MS m/e 479 (M + H).

50 Ejemplo 85

Se preparó el compuesto usando el intermedio I-39 mediante el procedimiento general descrito en el Ejemplo 13. MS m/e 479 (M + H).

55 *Procedimiento general A para los Ejemplos Comparativos 136-140*

Se añadió ácido alcanforsulfónico (1,1 equiv.) a una solución del intermedio de diol I en el alcohol apropiado (0,05 M) en un tubo de reacción de vidrio sellable. Se lavó el tubo de reacción con nitrógeno y se selló. Se calentó la mezcla de reacción a 80°C durante 2-26 h y se siguió mediante HPLC para la pérdida del material de partida. Tras la finalización de la reacción, se enfrió la mezcla a temperatura ambiente y se vertió en éter. El precipitado que formó se recogió mediante filtración y se purificó mediante cromatografía instantánea o TLC preparativa sobre gel de sílice usando acetato de etilo o una mezcla de acetato de etilo y hexano para dar como resultado los productos puros. Se prepararon los siguientes Ejemplos.

65

## ES 2 326 225 T3

### Ejemplo Comparativo 136

Sólido de color castaño (rendimiento del 58%). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ 2,03 (m, 2H), 2,13 (m, 2H), 2,40 (m, 2H), 3,56 (m, 4H), 3,72 (m, 4H), 4,37 (s, 2H), 4,71 (s, 4H), 4,89 (s, 2H), 6,12 (s, 1H), 7,34-7,62 (6H, m), 7,99 (s, 1H), 9,53 (d, 1H); MS (ESI): m/e 510 (M+1)<sup>+</sup>.

### Ejemplo Comparativo 137

(Rendimiento del 71%). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ 1,97 (t, 2H), 3,61 (t, 2H), 3,79 (m, 4H), 4,14 (s, 2H), 4,41 (m, 4H), 4,62 (s, 2H), 4,76 (s, 2H), 6,10 (s, 1H), 7,28-7,57 (m, 11 H), 7,68 (s, 1H), 9,47 (d, 1H); MS (ESI): m/e 533 (M+1)<sup>+</sup>; 555 (M+Na)<sup>+</sup>.

### Ejemplo Comparativo 138

(Rendimiento del 19%). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ 1,66 (m, 1H), 2,01-2,22 (m, 3H), 2,67 (m, 1H), 3,51 (m, 2H), 3,74 (m, 4H), 3,88 (m, 2H), 4,38 (s, 2H), 4,71 (s, 2H), 4,72 (m, 2H), 4,90 (s, 2H), 6,07 (s, 1H), 7,36 (t, 1H), 7,44-7,68 (m, 5H), 7,80 (s, 1H), 9,53 (d, 1H); MS (ESI): m/e 483 (M+1)<sup>+</sup>.

### Ejemplo Comparativo 139

(21,2 mg) RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ 1,95 (m, 2H), 2,04 (s, 3H), 2,68 (t, 2H), 3,49 (m, 2H), 3,64 (t, 2H), 4,52 (s, 2H), 4,66 (s, 2H), 4,73 (m, 2H), 4,90 (s, 2H), 7,27-7,43 (m, 2H), 7,48 (d, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,94 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 9,46 (d, 1H); MS (ESI): m/e 473 (M+1)<sup>+</sup>.

### Ejemplo Comparativo 140

Sólido blanquecino (rendimiento del 25%). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ 1,93 (m, 2H), 3,22 (s, 3H), 3,46 (m, 4H), 3,58 (m, 2H), 4,49 (s, 2H), 4,64 (s, 2H), 4,70 (m, 2H), 4,78 (m, 1H), 4,87 (s, 2H), 7,23-7,43 (m, 2H), 7,47 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,89 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 9,46 (d, 1H).

### *Procedimiento general B para los Ejemplos Comparativos 141-144*

En un tubo de reacción sellado, se añadió a una suspensión del intermedio de diol I (1 equivalente) en cualquiera del alcohol apropiado o cloruro de metileno o cloroformo que contenía el alcohol apropiado, a temperatura ambiente, anhídrido trifluoroacético (1-2 equiv.) lentamente. Se lavó el tubo con nitrógeno y se selló hermético al aire. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1-2 h y a continuación se calentó a 80°C durante 2-60 h y se siguió mediante HPLC para la desaparición del material de partida. Tras la finalización de la reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se concentró y se preparó mediante trituración del residuo con éter y recogiendo el precipitado resultante mediante filtración, o extracción del producto a partir de la mezcla de reacción con un disolvente orgánico adecuado. Se purificó el producto sólido triturando con éter o cromatografía instantánea sobre gel de sílice usando acetato de etilo o una mezcla de acetato de etilo y hexano. Se prepararon los siguientes Ejemplos.

### Ejemplo Comparativo 141

Sólido de color amarillo claro (rendimiento del 17%). RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz): δ 1,93 (m, 2H), 3,45 (m, 6H), 3,58 (s, 4H), 4,53 (s, 2H), 4,56 (m, 1H), 4,65 (s, 2H), 4,74 (m, 3H), 4,91 (s, 2H), 7,33-7,39 (m, 2H), 7,48 (d, 1H), 7,63-7,71 (m, 2H), 7,92 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 9,47 (d, 1H); MS (ESI): m/e 487 (M+1)<sup>+</sup>, 509 (M+Na)<sup>+</sup>.

### Ejemplo Comparativo 142

Sólido de color Amarillo pálido (rendimiento del 26%). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ 1,33 (d, 3H), 2,11 (m, 2H), 3,19 (m, 1H), 3,56-3,71 (m, 4H), 4,30 (s, 2H), 4,65 (m, 2H), 4,68 (s, 2H), 4,74 (s, 2H), 6,07 (s, 1H), 7,20-7,50 (m, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,69 (s, 1H), 9,48 (d, 1H); MS (ESI): m/e 517 (M+1)<sup>+</sup>, 539 (M+Na)<sup>+</sup>.

### Ejemplo Comparativo 143

Residuo de color naranja (rendimiento del 21%). RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz): δ 1,93 (m, 2H), 2,30 (m, 4H), 2,50 (m, 2H), 3,48 (m, 6H), 3,94 (s, 2H), 4,52 (s, 2H), 4,72 (m, 4H), 4,88 (s, 2H), 7,33-7,43 (m, 2H), 7,48 (d, 1H), 7,66 (m, 2H), 7,88 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 9,46 (d, 1H); MS (ESI): m/e 528 (M+1)<sup>+</sup>.

### Ejemplo Comparativo 144

Sólido de color naranja claro (rendimiento del 9%). RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz): δ 1,29 (m, 2H), 1,39 (m, 4H), 1,95 (m, 2H), 2,26 (m, 4H), 2,51 (m, 2H), 3,47 (m, 2H), 3,94 (s, 2H), 4,52 (s, 2H), 4,72 (m, 4H), 4,88 (s, 2H), 7,33-7,39 (m, 2H), 7,47 (d, 1H), 7,66 (m, 2H), 7,88 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 9,46 (d, 1H); MS (ESI): m/e 526 (M+1)<sup>+</sup>.

## ES 2 326 225 T3

### Procedimiento general C para los Ejemplos Comparativos 145-156

A una solución bien agitada de los intermedios de CH<sub>2</sub>OH I, II, o III en 7 ml de cloruro de metileno se le añadieron secuencialmente anhídrido trifluoroacético (5 equivalentes) y N-metil morfolina (5 eq) a 5°C y se pusieron en atmósfera de argón. La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y se eliminaron los disolventes de bajo punto de ebullición a vacío. Una solución agitada de este intermedio de tritrufluoroacetato en un alcohol apropiado se calentó a 80°C durante 6-48 horas en un baño de aceite. Gradualmente, la mezcla de reacción heterogénea se volvió homogénea. Cuando no se observó material de partida mediante HPLC se preparó la mezcla de reacción eliminando el disolvente *a vacío*. Se purificaron los residuos triturando tanto con agua como con éter o alternativamente, cromatografía instantánea o cromatografía en placa preparativa sobre gel de sílice usando acetato de etilo o una mezcla de acetato de etilo/hexano.

#### Ejemplo Comparativo 145

(12,6 mg, rendimiento del 44%). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ 2,18 (m, 2H), 2,09 (m, 1H), 3,73 (m, 4H), 4,42 (s, 2H), 4,76 (s, 2H), 4,80 (m, 2H), 4,98 (s, 2H), 6,12 (s, 1H), 7,23 (m, 2H), 7,43 (m, 2H), 7,48 (m, 2H), 7,68 (m, 1H), 7,88 (s, 1H), 9,56 (d, 1H); MS (ESI): m/e 451 (M+1)<sup>+</sup>, 473 (M+Na)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo Comparativo 146

Sólido de color naranja claro (35,3 mg; rendimiento del 74%). RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz): δ 1,23 (m, 2H), 1,50 (m, 4H), 1,67 (m, 2H), 1,93 (m, 2H), 2,13 (m, 1H), 3,35 (m, 2H), 3,48 (m, 2H), 4,52 (s, 2H), 4,62 (s, 2H), 4,72 (m, 2H), 4,89 (s, 2H), 7,33-7,39 (m, 2H), 7,47 (d, 1H), 7,62-7,70 (m, 2H), 7,90 (d, 1H), 8,53 (s, 1H), 9,47 (d, 1H); MS (ESI): m/e 481 (M+1)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo Comparativo 147

Sólido de color amarillo pálido (31 mg, rendimiento del 54%). RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz): δ 0,05 (m, 2H), 0,49 (m, 2H), 1,06 (m, 1H), 2,79 (m, 2H), 3,82 (m, 5H), 4,65 (m, 4H), 4,79 (s, 2H), 4,97 (t, 1H), 6,80 (d, 1H), 6,89 (s, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,89 (d, 1H), 8,36 (s, 1H); MS (ESI): m/e 483 (M+1)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo Comparativo 148

Sólido de color naranja pálido (12,4 mg, rendimiento del 24%). RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz): δ 2,79 (m, 2H), 3,12 (t, 2H), 3,30 (m, 2H), 3,72 (t, 2H), 3,82 (m, 5H), 4,65 (m, 2H), 4,70 (s, 2H), 4,76 (s, 2H), 4,97 (t, 2H), 6,79 (d, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,97 (d, 2H), 7,35 (s, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,89 (d, 2H), 8,39 (s, 1H); MS (ESI): m/e 539 (M+1)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo Comparativo 149

Sólido de color amarillo pálido (42,6 mg, rendimiento del 57%). RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz): δ 2,55 (m, 2H), 2,80 (t, 2H), 3,86 (m, 4H), 3,98 (s, 2H), 4,61 (s, 1H), 4,73 (t, 1H), 4,80 (s, 2H), 4,98 (t, 1H), 6,78 (d, 1H), 6,89 (s, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,90 (d, 1H), 8,38 (s, 1H); MS (ESI): m/e 489 (M+1)<sup>+</sup>, 512 (M+Na)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo Comparativo 150

Sólido de color amarillo castaño (rendimiento del 77%). RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz): δ 0,2 (m, 2H), 0,47 (m, 2H), 1,05 (m, 1H), 1,94 (m, 2H), 3,49 (m, 2H), 4,53 (s, 2H), 4,64 (s, 2H), 4,75 (m, 2H), 4,92 (s, 2H), 7,32-7,45 (m, 2H), 7,49 (d, 1H), 7,62-7,77 (m, 2H), 7,93 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 9,47 (d, 1H); MS (ESI): m/e 453 (M+1)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo Comparativo 151

Sólido de color castaño (rendimiento del 32%). RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz): δ 1,97 (m, 4H), 3,51 (s, 2H), 3,73 (t, 2H), 4,56 (s, 2H), 4,71 (s, 2H), 4,77 (m, 2H), 4,91 (s, 2H), 6,98 (m, 2H), 7,35-7,43 (m, 3H), 7,52 (d, 1H), 7,70 (m, 2H), 7,96 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 9,51 (d, 1H); MS (ESI): m/e 509 (M+1)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo Comparativo 152

Sólido de color amarillo (69%), RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz): δ 1,62-2,00 (m, 8H), 2,54 (m, 1H), 3,38-3,50 (m, 4H), 4,51 (s, 2H), 4,61 (s, 2H), 4,72 (m, 2H), 4,89 (s, 2H), 7,3-7,41 (m, 2H), 7,46 (d, 1H), 7,62-7,70 (m, 2H), 7,89 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 9,47 (d, 1H); MS(ESI): m/e 467 (M+1)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo Comparativo 153

(80%) RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz): δ 1,55 (m, 3H), 3,4-3,8 (m, 6H), 4,14 (m, 2H), 4,66 (s, 2H), 4,91 (s, 2H), 7,29-7,73 (m, 5H), 7,98 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 9,39 (d, 1H), 11,94 (s, 1H).

## ES 2 326 225 T3

### Ejemplo Comparativo 154

(150 mg, rendimiento del 89%), RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz): δ 1,80 (m, 4H), 3,58-3,78 (m, 4H), 4,02 (m, 1H), 4,18 (s, 2H), 4,69 (s, 2H), 4,93 (s, 2H), 7,34-7,49 (m, 2H), 7,56 (t, 2H), 7,70 (d, 1H), 7,94 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 9,39 (d, 1H), 11,92 (s, 1H).

### Ejemplo Comparativo 155

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz): δ 3,24 (s, 3H), 3,47 (m, 2H), 3,58 (m, 2H), 4,13 (m, 2H), 4,62 (s, 2H), 4,89 (s, 2H), 7,30-7,42 (m, 3H), 7,56 (d, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,91 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 9,35 (d, 1H), 11,89 (s, 1H); MS (ESI): m/e 421 (M+Na)<sup>+</sup>.

### Ejemplo Comparativo 156

(10%), MS m/e 429 (M+1); RMN <sup>1</sup>H δ (DMSO-d<sub>6</sub>) 11,79 (s, 1H), 9,20 (d, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,24 (s, 1H), 6,96 (d, 1H), 4,86 (s, 2H), 4,61 (s, 2H), 4,08 (s, 2H), 3,81 (s, 4H), 3,58 (d, 1H), 3,52 (d, 1H).

### Ejemplo Comparativo 157

Una solución agitada del Ejemplo Comparativo 155 (370 mg, 0,93 mmol) en DMF (20 ml) se colocó a vacío y se eliminó el DMF (10 ml) mediante destilación. Se enfrió la mezcla a temperatura ambiente y se añadió hidruro de sodio (45 mg, 0,93 mmol) y se agitó durante 30 min: Se añadió glicidato de mesidol (170 mg, 1,1 mmol) y se calentó la mezcla de reacción a 60°C. Después de 18 h, se enfrió la mezcla a temperatura ambiente, se filtró, y se concentró *a vacío*. Se trituró el sólido con metanol, se filtró, y se purificó mediante cromatografía instantánea sobre gel de sílice usando hexano/acetato de etilo (1:1) y a continuación metanol/acetato de etilo (10%) para dar el producto (90 mg, rendimiento del 22%). MS (ESI): m/e 455 (M+1)<sup>+</sup>.

### Ejemplo Comparativo 158

A una solución agitada del Ejemplo Comparativo 157 (80 mg, 0,18 mmol) en THF (10 ml) se le añadió superhidruro (724 μl, 0,72 mmol) gota a gota a 0°C. Se calentó la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. Se eliminó el disolvente de reacción *a vacío* y se añadió HCl 1 N. Se agitó la mezcla, se filtró, se trituró con metanol y se recogió mediante filtración. Se purificó el sólido mediante cromatografía instantánea usando hexano/acetato de etilo (3:1) a acetato de etilo (100%). La purificación adicional del sólido implicó la cristalización en acetato de etilo/metanol seguido por acetonitrilo para dar el producto (40 mg, rendimiento del 50%). MS (ESI): m/e 457 (M+1)<sup>+</sup>.

### Ejemplo Comparativo 159

Usando el procedimiento general para el Ejemplo Comparativo 158, una suspensión de éster (1,45 g, 2,27 mmol) en cloruro de metileno (30 ml) se enfrió a 0°C y se añadió DIBAL-H (5,7 ml, 5,7 mmol) gota a gota. Se calentó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 h y a continuación se detuvo rápidamente con metanol (20 ml). Se añadió HCl (1 N, 20 ml) y se eliminó el disolvente de reacción *a vacío* para dar el producto en forma de un sólido de color amarillo 81,2 g, rendimiento del 78%). Se combinaron alcohol (522 mg, 0,92 mmol), anhídrido trifluoroacético (130 μl), metoxietanol (4 ml) y cloruro de metileno (6 ml) y se calentaron a 70°C durante 18 h. Se añadió anhídrido trifluoroacético adicional (100 μl) y se calentó durante 24 h. Se eliminó el disolvente de reacción *a vacío* y se trituró el sólido con metanol para dar el producto en forma de un sólido de color amarillo (325 mg, rendimiento del 91%). A una solución del producto anterior (100 mg, 0,16 mmol) en cloruro de metileno (3 ml)/metanol (1 ml)/hexametilfosforamida (500 μl) se le añadió carbonato de cesio (212 mg, 0,65 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 min y se añadió acetaldehído y se agitó la mezcla durante 18 h. Se añadieron carbonato de cesio y acetaldehído adicionales y se agitó la mezcla durante 3 h. Se diluyó la mezcla con cloruro de metileno, se lavó con agua y salmuera, y se purificó mediante cromatografía instantánea sobre gel de sílice usando acetato de etilo/cloruro de metileno (10%) para dar el producto (45 mg, rendimiento del 43%). Se disolvió el producto (45 mg) en cloruro de metileno (4 ml) y etanotiol y seguidamente se añadió anhídrido trifluoroacético a 0°C. después de 15 h, se eliminó el disolvente de reacción *a vacío* y se purificó el material mediante cromatografía instantánea sobre gel de sílice usando metanol/acetato de etilo (10%) para dar el producto (11 mg, rendimiento del 37%). MS (ESI): m/e 443 (M+1)<sup>+</sup>.

### Ejemplo Comparativo 160

Al tritrufluoroacetato (27 mg) preparado usando el procedimiento general C se le añadió 1 ml de 2-metoxietanol y se calentó la reacción a 90°C en un tubo sellado durante 2 horas. Se concentró la reacción, se trituró el producto con éter, se recogió y se secó. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO) δ 8,38 (1H, s), 7,89 (2H, d), 7,66 (1H, d), 7,47 (1H, d), 6,90 (1H, s), 6,81 (1H, d), 4,98 (2H, m), 4,79 (1H, s), 4,67 (3H, m), 3,96 (6H, m), 3,82 (2H, m), 3,62 (2H, m), 3,50 (3H, m), 3,10 (2H, m), 2,79 (2H, m) MS m/e 487 (M+1)<sup>+</sup>.

## ES 2 326 225 T3

### Ejemplo Comparativo 161

Al intermedio de aminometil XII CEP7668 (30 mg, 0,066 mmol) en THF (1 ml) se le añadió TEA (9  $\mu$ l, 0,066 mmol), seguido por cloroformiato de bencilo (9  $\mu$ l, 0,066 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche. Se añadieron TEA y cloroformiato de bencilo adicionales calentando a la vez a 50°C. Se concentró la reacción, se disolvió en acetato de etilo, se lavó con bicarbonato de sodio, salmuera y se secó en sulfato de magnesio. Se eliminó el agente secante mediante filtración y se evaporó el disolvente. Se purificó el producto mediante TLC preparativa usando metanol/cloruro de metileno al 2%. Se recogió el producto y se secó a 80°C durante la noche. MS m/e = 590 (m+1)<sup>+</sup>.

### Ejemplo Comparativo 162

Se preparó este compuesto usando el procedimiento general como en el Ejemplo Comparativo 161 comenzando con el intermedio de 3-aminometil-N-etanol XIII. MS m/e 540 (m+1)<sup>+</sup>.

### Ejemplo Comparativo 163

Se preparó este compuesto a partir del intermedio XII e isocianato acetato de etilo. MS m/e 513 (m+1)<sup>+</sup>.

### Ejemplo Comparativo 164

Se agitaron a temperatura ambiente durante 7 h el intermedio de fenol X CEP 7143 (15 mg, 0,037 mmol), bromo-etil éter (66 mg, 0,57 mmol) (añadido en 3 porciones), acetona (7 ml) e hidróxido de sodio 10 N (4 ml). Se evaporó la acetona y se acidificó la solución hasta pH 3. Se recogió el sólido, se trituró con hexano y a continuación se extrajo con cloruro de metileno. Se evaporó el extracto para dar el producto (0,004 g.) (23%) MS m/e 471 (M+1); RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) 11,40 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,16 (d, 1H), 7,47 (d, 2H), 7,11 (d, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,78 (d, 1H), 4,80 (s, 2H), 4,69 (m, 1H), 4,24 (m, 2H), 3,85 (m, 2H), 3,65 (t, 2H), 2,98 (t, 2H), 2,81 (t, 2H), 1,30 (d, 6H), 1,23 (t, 3H).

### Ejemplo Comparativo 165

A una mezcla del intermedio X (16,5 mg, 0,041 mmol) y carbonato de cesio (88 mg, 1,1 eq) en 2,0 ml de CH<sub>3</sub>CN se le añadió bromuro de ciclopentilo (8,0  $\mu$ l, 2,0 eq.) en N<sub>2</sub>. Tras agitar a 70°C durante 24 horas, se diluyó la mezcla con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se filtró a través de Celite y se concentró. La purificación mediante la preparación de una placa de TLC con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH dio como resultado el producto. MS m/e 533 (M+1).

### Ejemplo Comparativo 166

Preparado mediante el hidrógeno del Ejemplo 1C en DMF usando Pd(OH)<sub>2</sub> y una gota de HCl. MS m/e 443 (M+1).

### Ejemplo 1C

Se agitó bajo N<sub>2</sub> una suspensión de hidruro de sodio (2,44 mg, 1,22 eq.) en 0,5 ml de THF a medida que se añadía gota a gota el intermedio de fenol X (3-hidroxi-10-isopropoxi-12,13-dihidro-6H,7H,14H-naftil(3,4-a)pirrolo(3,3-a)pirrolo(3,4-c)carbazol-7(7H)ona) (20,6 mg, 0,05 mmol) en 2,0 mL de THF:DMF (1:1). Después de 10 minutos de agitación, se añadió 2-bromopirimidina (8,9 mg, 1,12 eq.) en 0,5 ml de THF. Se agitó la mezcla a 60°C durante 14 horas. A continuación se enfrió la mezcla a temperatura ambiente, se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, se filtró a través de Celite y se concentró. Se consiguió la purificación mediante la preparación de una placa de TLC con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (9:1) para dar como resultado el producto (4,0 mg, 17%) (MS: 477 m/z (M+H)<sup>+</sup>).

### Procedimientos generales para la síntesis de los Ejemplos Comparativos 167-191

**Procedimiento A:** Se añadió a una mezcla del intermedio de hidroxilo (0,2 mmol), yoduro de potasio (3,3 mg, 0,1 eq.), bromuro de *N*-tetrabutilamonio (0,1 eq), hidróxido de cesio hidratado (3 eq) y 20 mg de tamices de 4 Å en 2,0 ml de CH<sub>3</sub>CN, el bromuro o yoduro de alquilo apropiado en N<sub>2</sub>. Después que la mezcla se agitara a 50°C durante 14-72 horas, se diluyó la mezcla de reacción con CH<sub>2</sub>CN y se filtró a través de Celite y se concentró. Se diluyó el residuo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se lavó con agua y se secó en sulfato de magnesio. La purificación mediante la preparación de una placa de TLC o la cristalización con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH dio como resultado los productos deseados.

**Procedimiento B:** Se añadió a una mezcla del intermedio de hidroxilo (0,2 mmol) y carbonato de cesio (3 eq) en 2,0 ml de CH<sub>3</sub>CN, el bromuro o yoduro de alquilo apropiado en N<sub>2</sub>. Después que se agitara la mezcla a 50-80°C durante 14-72 horas, se diluyó la mezcla de reacción con CH<sub>3</sub>CN y se filtró a través de Celite y se concentró. Se diluyó el residuo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se lavó con agua y se secó en sulfato de magnesio. La purificación mediante la preparación de una placa de TLC o la cristalización con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH dio como resultado el producto deseado.

**Procedimiento C:** Se añadió a una mezcla del intermedio de hidroxilo (0,1 mmol) y carbonato de cesio (1,5 eq) y bromuro de *N*-tetrabutilamonio (0,1 eq) en 0,5 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y 0,5 ml de agua, el bromuro de alquilo apropiado en N<sub>2</sub>.

## ES 2 326 225 T3

Después que la mezcla se agitara a temperatura ambiente durante 14-72 horas, se concentró la mezcla de reacción y se lavó el residuo con agua y se secó en sulfato de magnesio. La purificación mediante la preparación de una placa de TLC con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  o la cristalización dio como resultado el producto deseado.

### 5 Ejemplo Comparativo 167

Se añadió a una mezcla del intermedio de fenol XV (19,5 mg, 0,05 mmol), carbonato de potasio (34,6 mg, 5 eq.) y yoduro de potasio (8,7 mg, 1,05 eq) en 1,5 ml de acetona y 0,25 ml de DMF el 2-bromoetil éter de bencilo (8,3  $\mu\text{l}$ , 1,05 eq.) en  $\text{N}_2$ . Después que la mezcla se agitara a reflujo durante 24 horas, se diluyó la mezcla de reacción con EtOAc y se lavó con agua, disolución saturada de NaCl y se secó en sulfato de magnesio. La purificación mediante la preparación de una placa de TLC con 5% de MeOH/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  dio como resultado el producto deseado (10 mg, 39%). MS m/e 519 m/z (M+1)<sup>+</sup>.

### 15 Ejemplo Comparativo 168

Se obtuvo el producto formando en primer lugar el compuesto 168I mediante el Procedimiento A, usando el fenol XV y bromuro de ciclopentilo; 14 h; TLC preparativa (MeOH al 10% en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ); rendimiento del 10%; MS: m/e 453 m/z (M+1)<sup>+</sup>. Se hidrogenó una mezcla del compuesto 168I 110 (5 mg, 0,01 mmol),  $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$  al 10% y 0,1 ml de HCl concentrado en 1,0 ml de EtOH a 42 psi de  $\text{H}_2$  en un equipo Parr durante 24 horas a temperatura ambiente. La filtración y la concentración dieron como resultado 2,2 mg (27%) del compuesto del título. MS: m/e 451 m/z (M+1)<sup>+</sup>.

### Ejemplo Comparativo 169

Procedimiento C a partir del fenol XV y epibromohidrina; 22 horas, TLC preparativa (MeOH al 10% en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ); rendimiento del 30%; MS: m/e 463 m/z (M+Na)<sup>+</sup>.

### Ejemplo Comparativo 170

Procedimiento C; fenol XV y 1-bromo-2-(2-metoxietoxi)etano, 14 h; TLC preparativa (MeOH al 10% en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ); rendimiento del 11%; MS: 509 m/z (M+Na)<sup>+</sup>.

### Ejemplo Comparativo 171

Procedimiento B; fenol XV y 2-(2-bromoetil)-1,3-dioxano, 14 h a reflujo; TLC preparativa (MeOH al 10% en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ); rendimiento del 54%; MS: 521 m/z (M+1)<sup>+</sup>.

### Ejemplo Comparativo 172

Procedimiento A; fenol XV y (bromometil) ciclopropano, 14 h; TLC preparativa (MeOH al 10% en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ); rendimiento del 17%; MS: m/e 439 m/z (M+1)<sup>+</sup>.

### Ejemplo Comparativo 173

Procedimiento A; fenol XV y 2-bromometil-1,3-dioxolano; 64 h; TLC preparativa (MeOH al 10% en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ); rendimiento del 15%; MS: 471 m/z (M+1)<sup>+</sup>.

### Ejemplo Comparativo 174

Procedimiento B; fenol XV y N-(3-biomopropil) ftalimida; 48 h a 80°C; TLC preparativa (MeOH al 10% en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ); rendimiento del 17%; MS: m/e 494 m/z (M+Na)<sup>+</sup>.

### Ejemplo Comparativo 175

Procedimiento B; fenol XV y 2-bromopropionato de etilo; 14 h a 80°C; TLC preparativa (MeOH al 10% en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ); rendimiento del 9%; MS: m/e 507 m/z (M+Na)<sup>+</sup>.

### Ejemplo Comparativo 176

Procedimiento A; fenol XV y 4-cloro-3-metoxi-(E)-2-butenato de metilo; 40 h a 80°C; TLC preparativa (MeOH al 10% en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ); rendimiento del 21%; MS: m/e 535 m/z (M+Na)<sup>+</sup>.

### Ejemplo Comparativo 177

Procedimiento A; fenol XV y 1-bromopinacolona; 14 h a 60°C; TLC preparativa (MeOH 10% en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ); rendimiento del 29%; MS: m/e 505 m/z (M+Na)<sup>+</sup>.

## ES 2 326 225 T3

### Ejemplo Comparativo 178

Procedimiento A; 20 h a 50°C; TLC preparativa (MeOH al 10% en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); rendimiento (5%); MS: 449 m/z (M+Na)<sup>+</sup>.

5

### Ejemplo Comparativo 179

Procedimiento B. (38%) MS m/e 471 (M+1); RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) 8,37 (s, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,46 (t, 1H), 7,25 (t, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,75 (d, 1H), 4,97 (t, 1H), 4,77 (d, 4H), 4,60 (t, 2H), 4,16 (m, 2H), 3,78 (m, 2H), 2,45 (s, 2H), 1,21 (t, 3H).

10

### Ejemplo Comparativo 180

Procedimiento B (19%) MS m/e 476 (M+1); RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) 8,56 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,85 (m, 2H), 7,66 (d, 1H), 7,51 (d, 2H), 7,48 (t, 1H), 7,33 (m, 1H), 7,27 (t, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,85 (d, 1H), 5,20 (s, 1H), 4,97 (m, 1H), 4,75 (s, 2H), 4,62 (m, 2H).

15

### Ejemplo Comparativo 181

Procedimiento B (43%) MS m/e 443 (M+1); RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) 8,36 (s, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,45 (t, 1H), 7,24 (t, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,77 (d, 1H), 4,97 (t, 1H), 4,75 (s, 2H), 4,61 (s, 2H), 4,11 (s, 2H), 3,77 (d, 2H), 3,65 (s, 2H), 2,73 (s, 2H).

20

### Ejemplo Comparativo 182

Procedimiento B (63%) MS m/e 452 (M+1); RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) 8,36 (s, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,46 (t, 1H), 7,24 (t, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,78 (d, 1H), 4,96 (t, 1H), 4,75 (s, 2H), 4,60 (m, 2H), 4,07 (t, 2H), 3,78 (m, 2H), 2,74 (m, 2H), 2,64 (t, 2H), 2,02 (m, 2H).

25

### Ejemplo Comparativo 183

Procedimiento B (72%) MS m/e 480 (M+1); RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) 8,35 (s, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,64 (d, 1H), 6,85 (t, 1H), 6,76 (t, 1H), 4,96 (t, 1H), 4,75 (s, 2H), 4,60 (s, 2H), 4,00 (t, 2H), 3,77 (d, 2H), 2,73 (m, 2H), 1,73 (t, 3H), 1,52 (m, 8H).

35

### Ejemplo Comparativo 184

Procedimiento B (67%) MS m/e 456 (M+1); RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) 8,35 (s, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,46 (t, 1H), 7,24 (t, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,75 (d, 1H), 4,96 (t, 1H), 4,75 (s, 2H), 4,60 (t, 2H), 4,10 (s, 2H), 3,78 (m, 2H), 3,70 (s, 2H), 3,00 (m, 2H), 2,70 (m, 2H), 1,11 (t, 3H).

40

### Ejemplo Comparativo 185

Procedimiento B (88%) MS m/e 466 (M+1); RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) 8,35 (s, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,46 (t, 1H), 7,24 (t, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,77 (d, 1H), 4,96 (t, 1H), 4,75 (s, 2H), 4,61 (m, 2H), 4,03 (t, 2H), 3,78 (m, 2H), 2,74 (m, 2H), 2,54 (t, 2H), 1,73 (m, 6H).

45

### Ejemplo Comparativo 186

Procedimiento B. MS m/e 516 (M+1); RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) 8,35 (s, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,46 (t, 1H), 7,24 (t, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,76 (d, 1H), 4,96 (t, 1H), 4,75 (s, 2H), 4,60 (t, 2H), 3,99 (t, 2H), 3,78 (m, 2H), 2,74 (m, 2H), 1,71 (m, 2H), 1,56 (t, 4H), 1,42 (m, 6H).

50

### Ejemplo Comparativo 187

Procedimiento B. MS m/e 438 (M+1).

55

### Ejemplo Comparativo 188

Se formó este compuesto a partir del Ejemplo 185B, etanol y cloruro de hidrógeno gaseoso (85%) MS m/e 512 (M+1); RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) 8,35 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,46 (t, 1H), 7,26 (t, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,76 (d, 1H), 4,75 (s, 1H), 4,61 (m, 2H), 4,35 (m, 2H), 4,00 (m, 2H), 3,79 (m, 2H), 2,73 (m, 2H), 2,66 (m, 2H), 1,77 (m, 6H), 1,33 (t, 3H).

60

### Ejemplo Comparativo 189

Se mantuvo a reflujo el Ejemplo 188 en etanol y ácido clorhídrico concentrado durante 18 h. La solución se hizo básica con hidróxido de sodio hasta pH 10 y se mantuvo a reflujo durante 4 horas. Se acidificó la solución hasta

65

## ES 2 326 225 T3

precipitar el producto. MS m/e 485 (M+1); RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) 12,00 (s, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,45 (t, 1H), 7,24 (m, 2H), 6,85 (s, 1H), 6,76 (d, 2H), 4,96 (t, 1H), 4,75 (s, 2H), 4,61 (m, 2H), 3,98 (t, 1H), 3,77 (m, 2H), 2,73 (m, 2H), 2,23 (m, 4H), 1,71 (m, 8H).

### 5 Ejemplo Comparativo 190

Se obtuvo el producto a partir de una reacción del Ejemplo Comparativo 186 con etanol y cloruro de hidrógeno gaseoso (45%) MS m/e 512 (M+1); RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) 8,37 (s, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,47 (t, 1H), 7,23 (m, 2H), 6,86 (s, 1H); 6,77 (d, 2H), 6,67 (s, 1H), 4,99 (t, 1H), 4,76 (s, 2H), 4,61 (m, 2H), 3,98 (t, 1H), 10 3,80 (m, 2H), 2,74 (m, 2H), 2,02 (t, 2H), 1,71 (m, 2H), 1,38 (m, 8H).

Síntesis del intermedio de fenol XVII CEP 5108. Al tricloruro de aluminio (1,2 g, 9 mmol) en 12 ml de dicloroetano anhidro se le añadieron 2 ml de etanol seguido por el derivado de metoxi CEP 3371 (500 mg, 1,47 mmol). Se agitó la mezcla a 50°C durante 48 h. Se concentró la reacción y se agitó con 10 ml de ácido clorhídrico 1 N durante treinta minutos. Se aisló el producto mediante filtración y se secó al vacío para dar como resultado 483 mg (cuantitativo) de un sólido de color gris, el fenol. RMN (d<sub>6</sub>-DMSO): 11,8 (s, 1H), 9,53 (s, 1H), 9,2 (d, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 15 7,6 (d, 1H), 7,45 (dd, 1H), 7,25 (dd, 1H), 7,08 (s, 1H), 6,8 (dd, 1H), 4,85 (s, 2H), 4,08 (s, 2H), MS (ES+): 327 (M+1).

### Ejemplo Comparativo 191 y Ejemplo Comparativo 192

20

Se combinaron el intermedio de fenol XVII (25 mg, 79 μmoles), carbonato de potasio (17 mg, 123 μmoles), y bromoacetato de etilo (17 μl, 155 μmoles) en 10 ml de acetona seca. Se añadió una gota de N,N-dimetilformamida y se calentó la mezcla a 50°C durante tres días. El análisis de HPLC reveló la presencia de dos productos. Se separaron los dos productos empleando cromatografía líquida de alto rendimiento con una columna C8 en fase inversa (1:1 acetronitrilo:agua con ácido trifluoroacético al 0,1%). El primer producto eluido se identificó como el monoadocto del Ejemplo 191B, 2 mg. RMN (d<sub>6</sub>-DMSO): 11,7 (s, 1H), 9,25 (d, 1H), 8,5 (s, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,45 (dd, 1H), 7,25-7,3 (m, 2H), 7,0 (dd, 1H), 4,93 (s, 2H), 4,85 (s, 2H), 4,22 (q, 2H), 4,15 (s, 2H), 1,20 (t, 3H), MS (ES+): 435 (M + Na). Tiempo de retención: 13,03 min (gradiente de elución 10%-95% de acetronitrilo:agua (ácido trifluoroacético al 0,1%) a 1,6 ml/min en una columna Zorbax RX-C8 de 4,6 por 150 mm). El segundo producto eluido se identificó como el bis aducto del Ejemplo 192B. RMN (d<sub>6</sub>-DMSO): 8,3 (d, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,45 (dd, 1H), 7,27 (dd, 1H), 7,20 (br s, 1H), 6,95 (dd, 1H), 5,6 (s, 2H), 5,42 (s, 2H), 5,35 (s, 2H), 4,25 (s, 2H), 4,18 (q, 2H), 3,75 (q, 2H), 1,2 (m, 6H), 2 mg, MS (ES+): 521 (M + Na).

### 35 Ejemplo Comparativo 193

Preparado mediante el Procedimiento descrito en el Ejemplo Comparativo 192 a partir de bromoacetronitrilo: RMN (d<sub>6</sub>-DMSO): 11,85 (s, 1H), 9,3 (d, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,4 (m, 2H), 7,2 (dd, 1H), 7,1 (d, 1H), 5,2 (s, 2H), 4,85 (s, 2H), 4,18 (s, 2H), MS (ES+): 366 (M+1).

### 40 Ejemplo Comparativo 194

El Ejemplo comparativo 192 (10 mg, 24 μmol) en 10 ml de tetrahidrofurano seco se trató con borohidruro de litio (0,5 ml de una solución 2,0 M en tetrahidrofurano, 1,0 mmol) y se calentó a 40°C durante 72 h. A continuación se añadió 1 ml de agua y se concentró la solución. Se capturó el sólido bruto en 1 ml de DMF y se concentró sobre 45 600 mg de sílice. Se aplicó la sílice sobre la parte superior de un lecho de sílice y se efectuó la cromatografía líquida a media presión eluyendo con metanol:diclorometano al 4% para dar como resultado 3,0 mg de un sólido de color castaño. RMN (d<sub>6</sub>-DMSO): 11,8 (s, 1H), 9,2 (d, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,41 (dd, 1H), 7,25 (m, 2H), 6,95 (dd, 1H), 4,85 (s, 2H), 4,08 (s, 2H), 4,06 (m, 2H), 3,75 (m, 2H), 3,56 (t, 1H), MS (ES+): 371 (M+1).

### 50 Ejemplo Comparativo 195

Se prepare este compuesto mediante el Procedimiento descrito en el Ejemplo Comparativo 194 a partir del Ejemplo 193: RMN (d<sub>6</sub>-DMSO): 9,3 (d, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,70 (d, 1H); 7,45 (dd, 1H), 7,28 (m, 1H), 7,22 (s, 1H), 6,95 (d, 1H), 4,9 (s, 2H), 4,7 (br s, 2H), 4,46 (s, 2H), 4,06 (br s, 2H), 3,80 (br s, 2H), 3,70 (br s, 2H), 3,52 (solapamiento s, 2H), MS (ES+): 415 (M+1).

### Ejemplo Comparativo 196

Se preparó el intermedio de O-alilo usando bromuro de alilo tal como se describe para el Ejemplo Comparativo 194: RMN (d<sub>6</sub>-DMSO): 11,8 (s, 1H), 9,27 (d, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,98 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,45 (dd, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,05 (dd, 1H), 6,10 (m, 1H), 5,4 (dd, 1H), 5,3 (dd, 1H), 4,95 (s, 2H), 4,7 (d, 2H), 4,18 (s, 2H), MS (ES+): 367 (M+1). Se combinaron el intermedio de O-alilo (20 mg, 55 μmol), tetróxido de osmio (0,1 ml de una solución de 25 mg/ml en tetracloruro de carbono), N-metilmorfolina-N-óxido (50 mg) en 10 ml de tetrahidrofurano a los cuales se añadieron 0,1 ml de agua. Se agitó la mezcla en la oscuridad durante 48 h. Se concentró la mezcla sobre 0,6 g de sílice y se aplicó a un lecho de sílice. La cromatografía líquida a media presión eluyendo con metanol:diclorometano al 5% dio como resultado 23 mg de un sólido de color amarillo. RMN (d<sub>6</sub> DMSO): 11,8 (s, 1H), 9,23 (d, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,40 (dd, 1M), 7,25 (s, 1H), 7,22 (m, 1H), 6,95 (d, 1H), 4,95 (d, 1H), 4,88 (s, 2H), 7,70 (dd, 1H), 4,10 (s, 2H), 4,05 (d, 1H), 3,7-3,95 (m, 4H), MS (ES+): 401 (M+1).

## ES 2 326 225 T3

### Ejemplo Comparativo 191

Se combinaron el ejemplo Comparativo 194 (63 mg, 153  $\mu$ mol), dimetilamina (3 ml de una solución al 40% en agua), y cloruro de amonio (100 mg) en N,N-dimetilformamida y se agitaron a temperatura ambiente en un tubo sellado durante 5 d. Se concentró la solución sobre 0,6 g de sílice y se aplicó a un lecho de sílice. La cromatografía líquida a media presión empleando un gradiente de metanol:diclorometano al 5-10% dio como resultado 60 mg de un sólido de color naranja. RMN ( $d_6$ -DMSO): 11,80 (s, 1H), 9,20 (d, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,40 (dd, 1H), 7,2-7,28 (m, 2H), 6,93 (d, 1H), 4,90 (s, 2H), 4,82 (s, 2H), 4,05 (s, 2H), 3,0 (s, 3H), 2,83 (s, 3H), MS(ES+): m/e 434 (M + Na).

### Ejemplo Comparativo 198

Se combinaron el epóxido (42 mg, 0,11 mmol), dimetilamina (3 ml de una solución al 40% en agua), y cloruro de amonio (100 mg) en 10 ml de N,N-dimetilformamida y se agitaron en un tubo sellado durante 16 h. se concentró la mezcla sobre 700 mg de sílice y se aplicó a un lecho de sílice. La cromatografía líquida a media presión empleando un gradiente de metanol:diclorometano al 15-25% dio como resultado aproximadamente 5 mg del compuesto polar deseado. RMN ( $d_6$ -DMSO): 12,1 (br s, 1H), 9,55 (d, 1H), 8,45-8,52 (m, 2H), 7,72 (d, 1H), 7,65 (dd, 1H), 7,35-7,5 (m, 2H), 7,15 (d, 1H), 5,75 (s, 2H), 5,18 (s, 2H), 4,15-4,35 (m, 4H), 2,70 (m, 1H), 2,55 (s, 6H), 2,50 (m, 1H), MS (ES+): m/e 428 (M+1).

### Ejemplo Comparativo 199

Se prepare este compuesto mediante el mismo Procedimiento que el Ejemplo Comparativo 198 usando morfolina: MS (ES+): m/e 470 (M+1).

### Utilidad

Los compuestos de la presente invención son útiles, entre otros, como agentes terapéuticos. Concretamente, los compuestos son útiles para la inhibición de quinasas, tales como, por ejemplo, *trk*, VEGFR, PDGFR, PKC, MLK, DLK, Tie-2, FLT-3, y CDK1-6. Diversos compuestos de la presente invención muestran propiedades farmacéuticas potenciadas sobre aquellos descritos en la técnica y propiedades farmacocinéticas mejoradas en mamíferos. Los compuestos de la presente invención muestran propiedades farmacéuticas potenciadas sobre aquellos descritos en la técnica, incluyendo un aumento en la actividad de la doble inhibición de MLK y DLK, o un aumento en la actividad de la doble inhibición de VEGFR y Tie-2, junto con propiedades farmacocinéticas mejoradas en mamíferos.

En una forma de realización, la presente invención proporciona un procedimiento para tratar o evitar enfermedades y trastornos, tal como aquellos descritos en el presente documento, que comprende administrar a un sujeto en necesidad de dicho tratamiento o prevención una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención.

En una forma de realización adicional, la presente invención proporciona un procedimiento para inhibir la actividad de la quinasa *trk* que comprende proporcionar un compuesto de la presente invención en una cantidad suficiente para dar como resultado una inhibición eficaz. Concretamente, la inhibición de *trk* implica la utilidad en, por ejemplo, enfermedades de la próstata tal como el cáncer de próstata y la hiperplasia benigna de próstata, así como para el tratamiento de la inflamación, tal como la inflamación neurológica y la inflamación de la artritis crónica. En una forma de realización preferida, el receptor de la quinasa *trk* es *trk A*.

La mayoría de los cánceres tienen una necesidad absoluta de la angiogénesis, el procedimiento por el cual se forman los vasos sanguíneos. La citoquina angiogénica más potente es el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y se ha realizado investigación sustancial acerca del desarrollo de los antagonistas del receptor VEGF/VEGF (VEGFR). Los inhibidores del receptor de la tirosina quinasa (RTK) podrían tener un amplio espectro de actividad antitumoral en pacientes con carcinoma avanzado de mama y colorrectal y sarcoma de Kaposi pretratados. Potencialmente, estos agentes pueden jugar un papel en el tratamiento temprano (adyuvante) y avanzado del cáncer. La importancia de la angiogénesis en el crecimiento progresivo y viabilidad de los tumores sólidos está bien establecida. Igualmente, datos recientes sugieren una implicación de la angiogénesis en la patofisiología de carcinomas hematológicos. Recientemente, los autores han informado del aumento de la angiogénesis en la médula ósea de pacientes con leucemia mieloide aguda (AML) y de la normalización de la densidad de microvasos en la médula ósea cuando los pacientes alcanzaron una completa remisión (CR) después de la quimioterapia de inducción. La angiogénesis tumoral depende de la expresión de mediadores específicos que inician una cascada de eventos que conducen a la formación de nuevos microvasos. Entre estos, VEGF (factor de crecimiento endotelial vascular), FGF (factor de crecimiento del fibroblasto) juegan un papel fundamental en la inducción de la neovascularización en tumores sólidos. Estas citoquinas estimulan la migración y la proliferación de las células endoteliales e inducen la angiogénesis *in vivo*. Datos recientes sugieren igualmente un importante papel para estos mediadores en los tumores malignos hematológicos. Los blastos AML aislados sobreexpresan VEGF y el receptor 2 de VEGF. De esta manera, la ruta VEGF/VEGFR-2 puede estimular el crecimiento de los blastos leucémicos de una manera autocrina y paracrina. Por tanto, la neovascularización y los mediadores/receptores angiogénicos pueden ser dianas prometedoras para las estrategias de tratamiento antiangiogénicas y antileucémicas. De esta manera, en otras formas de realización, la presente invención proporciona un procedimiento

para tratar o evitar los trastornos angiogénicos en los que la actividad de la quinasa VEGFR contribuye a dolencias patológicas, el procedimiento comprende proporcionar un compuesto de la presente invención en una cantidad suficiente para dar como resultado que el receptor del factor de crecimiento endotelial vascular se ponga en contacto con una cantidad eficaz inhibidora del compuesto. La inhibición de VEGFR implica la utilidad en, por ejemplo, trastornos angiogénicos tales como cánceres de tumores sólidos, endometriosis, degeneración macular, retinopatía, retinopatía diabética, psoriasis, hemangioblastoma, así como otras enfermedades oculares y cánceres.

FLT3, un miembro del tipo III del receptor de la tirosina quinasa (RTK), se expresa preferentemente sobre la superficie de una elevada proporción de células de leucemia mieloide aguda (AML) y el linaje B de leucemia linfocítica aguda (ALL) en adición a las células madre hematopoyéticas, cerebro, placenta e hígado. Una interacción de FLT3 y su ligando ha mostrado jugar un importante papel en la supervivencia, proliferación y diferenciación de no sólo las células hematopoyéticas normales sino también de las células de leucemia; Se informaron en primer lugar las mutaciones del gen FLT3 como una duplicación en tándem interna (ITD) de la secuencia que codifica la región de la yuxtamembrana (JM), posteriormente como una mutación de aminoácido de D836 en el interior de una región de la quinasa. Las mutaciones ITD y D835 se encuentran esencialmente en AML y sus frecuencias son aproximadamente 20 y 6% en adultos con AML, respectivamente. De esta manera, la mutación del gen FLT3 es hasta ahora la alteración genética más frecuente informada implicada en la AML. Diversos estudios a gran escala en pacientes bien documentados publicados hasta la fecha han demostrado que la mutación ITD se asocia fuertemente con la leucocitosis y una mala prognosis. Un compuesto inhibidor de la tirosina quinasa FLT3 tiene una aplicación en el tratamiento de la leucemia. La presente invención proporciona un procedimiento para tratar trastornos caracterizado por la sensibilidad a la inhibición de FLT3, el procedimiento comprende proporcionar un compuesto de la presente invención en una cantidad suficiente para dar como resultado la inhibición de FLT3.

El factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) fue uno de los primeros factores de crecimiento de polipéptidos que identificaron estas señales a través de un receptor superficial de la tirosina quinasa (PDGF-R) para estimular diversas funciones celulares que incluían el crecimiento, la proliferación y la diferenciación. Desde entonces, se han identificado diversos genes relacionados que constituyen una familia de ligandos (principalmente PDGF A y B) y sus receptores análogos (PDGF-R alfa y beta). Hasta la fecha, se ha demostrado la expresión de PDGF en numerosos tumores sólidos diferentes, desde glioblastomas a carcinomas de próstata. En estos diversos tipos de tumores puede variar el papel biológico de la señalización de PDGF desde la estimulación autocrina del crecimiento celular canceroso a las interacciones paracrinas más tenues que implican el estroma adyacente e incluso la angiogénesis. De esta manera, en las formas de realización adicionales, la presente invención proporciona un procedimiento para tratar o evitar trastornos en los que la actividad de PDGFR contribuye a dolencias patológicas, comprendiendo el procedimiento proporcionar un compuesto de la presente invención en una cantidad suficiente para dar como resultado que el receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas se ponga en contacto con una cantidad inhibidora eficaz del compuesto. La inhibición de PDGFR implica la utilidad en, por ejemplo, diversas formas de neoplasia, artritis reumatoide, artritis crónica, fibrosis pulmonar, mielofibrosis, cicatrización anormal de la herida, enfermedades con criterios de valoración cardiovasculares, tales como aterosclerosis, restenosis, restenosis después de angioplastia, y similares.

En formas de realización adicionales, la presente invención proporciona un procedimiento para tratar o evitar trastornos en los que la actividad de MLK contribuye a dolencias patológicas, tales como aquellas relacionadas anteriormente, en las que el procedimiento comprende proporcionar un compuesto de la presente invención en una cantidad suficiente para dar como resultado que el receptor MLK se ponga en contacto con una cantidad inhibidora eficaz del compuesto. La inhibición de MLK implica la utilidad en, por ejemplo, las formas de cáncer en las que MLK juega un papel patológico así como en trastornos neurológicos.

En otras formas de realización más, la presente invención proporciona un procedimiento para tratar trastornos caracterizados por la actividad aberrante de las células responsables del factor trófico, comprendiendo el procedimiento proporcionar un compuesto de la presente invención en una cantidad suficiente para dar como resultado que el receptor celular del factor trófico se ponga en contacto con una cantidad del compuesto que induzca la actividad eficaz. En algunas formas de realización preferidas, la actividad de las células responsables del factor trófico es la actividad ChAT.

Los receptores del factor de crecimiento de los fibroblastos (FGFR) son miembros de una familia de polipéptidos sintetizados por una variedad de tipos celulares durante los procesos de desarrollo embrionario y en tejidos adultos. Se han detectado los FGFR en células normales y malignas y están implicados en episodios biológicos que incluyen actividad mitogénica y angiogénica con un consiguiente papel crucial en la diferenciación y el desarrollo celular. Para activar las rutas de transducción de la señal, los FGFR se acoplan a los factores de crecimiento de los fibroblastos (FGF) y a los proteoglicanos del sulfato de heparán (HS) para formar un complejo ternario biológicamente fundamental. Basándose en estas consideraciones, los inhibidores capaces de bloquear la cascada de señalización a través de una interacción directa con FGFR podrían tener antiangiogénesis y la subsiguiente actividad antitumoral. De acuerdo con esto, la presente invención proporciona un procedimiento para tratar enfermedades caracterizadas por la actividad aberrante de las células responsables de FGF, comprendiendo el procedimiento proporcionar un compuesto de la presente invención en una cantidad para dar como resultado que FGFR se ponga en contacto con una cantidad del compuesto que induzca la actividad eficaz.

Los compuestos de la presente invención pueden tener también efectos positivos sobre la función y supervivencia de las células responsables del factor trófico promoviendo la supervivencia de las neuronas. Con respecto a la supervivencia de una neurona colinérgica, por ejemplo, el compuesto puede preservar la supervivencia de una población de neuronas colinérgicas en riesgo de muerte (debido a, por ejemplo, lesión, una dolencia de enfermedad, una dolencia degenerativa o la progresión natural) cuando se compara con una población neuronal colinérgica no presentada con dicho compuesto, si la población tratada tiene un período comparativamente mayor de funcionalidad que la población no tratada.

Una variedad de trastornos neurológicos está caracterizada por células neuronales que se están muriendo, lesionadas, funcionalmente comprometidas, que experimentan degeneración axonal, en riesgo de muerte, etc. Estas enfermedades y trastornos neurodegenerativos incluyen, pero no se limitan a, enfermedad de Alzheimer; enfermedades de las neuronas motoras (por ejemplo, esclerosis lateral amiotrófica); enfermedad de Parkinson; enfermedades cerebrovasculares (por ejemplo, apoplejía, isquemia); enfermedad de Huntington; demencia por SIDA; epilepsia, esclerosis múltiple; neuropatías periféricas que incluyen neuropatía diabética y neuropatía periférica inducida por quimioterapia; neuropatía periférica relacionada con SIDA; trastornos inducidos por aminoácidos excitadores; y trastornos asociados con lesiones de conmoción o penetrantes del cerebro o de la médula espinal.

En otras formas de realización preferidas, los compuestos de la presente invención son útiles para tratar o evitar el mieloma y las leucemias múltiples que incluyen, pero no se limitan a, leucemia mielógena aguda, leucemia mielógena crónica, leucemia linfocítica aguda, y leucemia linfocítica crónica.

En formas de realización adicionales, los presentes compuestos son útiles también en el tratamiento de trastornos asociados con la disminución de la actividad ChAT o la muerte, lesión de las neuronas motoras de la médula espinal, y también tienen utilidad en, por ejemplo, enfermedades asociadas con muerte celular apoptótica del sistema nervioso central y periférico, el sistema inmune y en enfermedades inflamatorias. ChAT cataliza la síntesis del neurotransmisor acetilcolina, y éste se considera un marcador enzimático de una neurona colinérgica funcional. Una neurona funcional es también capaz de sobrevivir. La supervivencia de la neurona se ensaya mediante la cuantificación de la captación específica y la conversión enzimática de un colorante (por ejemplo, calceína AM) por neuronas vivas. Los compuestos descritos en el presente documento pueden encontrar también utilidad en el tratamiento de los estados de enfermedad que implican la proliferación de células malignas, tales como muchos cánceres.

Las formas de realización adicionales de la invención se dirigen al uso de cualquier compuesto descrito en el presente documento, y a los estereoisómeros o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en el tratamiento y/o prevención de cualquiera de las dolencias, enfermedades y trastornos descritos anteriormente. Las formas de realización adicionales se dirigen al uso de los compuestos descritos en el presente documento, y a los estereoisómeros o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento y o la prevención de dichas dolencias, trastornos y enfermedades.

Los compuestos de la presente invención tienen importantes actividades farmacológicas funcionales que encuentran utilidad en una variedad de escenarios que incluyen los escenarios de investigación y terapéuticos. Por facilidad de presentación, y con el fin de no limitar el intervalo de utilidades para las cuales se pueden caracterizar estos compuestos, se pueden describir generalmente las actividades de los compuestos de la presente invención como sigue:

- A. Inhibición de la actividad enzimática
- B. Efecto sobre la función y/o supervivencia de las células responsables del factor trófico
- C. Inhibición de las respuestas asociadas a la inflamación
- D. Inhibición del crecimiento celular asociada con los estados hiperproliferativos
- E. Inhibición de la muerte de neuronas motoras programadas durante el desarrollo

Se puede determinar la inhibición de la actividad enzimática usando, por ejemplo, la inhibición de VEGFR (por ejemplo, inhibición de VEGFR-2), la inhibición de MLK (por ejemplo, inhibición de MLK1, MLK2, o MLK3), la inhibición de la quinasa PDGFR, la fosforilación de *trk* estimulada por NGF, la inhibición de PKC, o los ensayos de inhibición de la tirosina quinasa *trk*. Se puede establecer el efecto sobre la función y/o la supervivencia de las células responsables del factor trófico, por ejemplo, células de un linaje neuronal usando cualquiera de los siguientes ensayos: (1) el ensayo de la colina acetiltransferasa de la médula espinal cultivada ("ChAT"); (2) el ensayo de extensión de la neurita ganglionar de la raíz dorsal cultivada ("DRG"); (3) el ensayo de la actividad ChAT de las neuronas del pedúnculo cerebral basal cultivadas ("BFN"). Se puede establecer la inhibición de la respuesta asociada a la inflamación usando un ensayo del ARNm de la indolamina 2,3-dioxigenasa ("IDO"). Se puede determinar la inhibición del crecimiento celular asociada con estados hiperproliferativos midiendo el crecimiento de las líneas celulares de interés, tales como una línea AT2 en el caso de cáncer de próstata. Se puede evaluar la inhibición de la muerte de las neuronas motoras programada durante el desarrollo in ovo usando neuronas somáticas motoras de polluelo embrionario, cuyas células experimentan la muerte que se produce de manera natural entre las células embrionarias los días 6 y 10, y analizar la inhibición de dicha muerte celular que se produce de manera natural de la manera mediada por los compuestos descritos en el presente documento.

## ES 2 326 225 T3

Se puede determinar la inhibición de la actividad enzimática por los compuestos de la presente invención usando, por ejemplo, los siguientes ensayos:

5 Ensayo de inhibición de VEGFR

Ensayo de inhibición de MLK

Ensayo de inhibición de la actividad de PKC

10 Ensayo de inhibición de la actividad de la tirosina quinasa *trkA*

Ensayo de inhibición de Tie-2

15 Ensayo de inhibición de CDK1-6

Inhibición de la fosforilación de *trk* estimulada por NGF en una preparación de células completas

Ensayo de inhibición del receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR)

20

Se muestra a continuación una descripción de los ensayos que se pueden usar en conexión con la presente invención. No se pretende, ni se construyen, como limitantes del alcance de la descripción.

25 *Inhibición de la actividad de la tirosina quinasa trkA*

Se ensayaron los compuestos seleccionados de la presente invención para su capacidad para inhibir la actividad de la quinasa de la región citoplásmica de la *trkA* humana expresada en baculovirus usando un ensayo basado en ELISA tal como se ha descrito anteriormente (Angeles y col., Anal. Biochem. 236: 49-55, 1996). De manera breve, la placa de microvaloración de 96 pocillos se recubrió con solución sustrato (proteína de fusión fosfolipasa C- $\gamma$ 1/glutión S-transferasa humana recombinante (Rotin y col., EMBOJ., 11: 559-567, 1992). Se llevaron a cabo los estudios de inhibición en mezclas de ensayo de 100  $\mu$ l que contenían Hepes 50 mM, ATP 40  $\mu$ M, MnCl<sub>2</sub> 10 mM, BSA al 0,1%, DMSO al 2%, y diversas concentraciones de inhibidor. Se inició la reacción mediante la adición de la quinasa *trkA* y se siguió procediendo durante 15 minutos a 37°C. A continuación se añadió un anticuerpo para la fosfotirosina (UBI), seguido por un anticuerpo conjugado mediante un enzima secundario, IgG cabra anti-ratón marcado con fosfatasa alcalina (Bio-Rad). Se midió la actividad del enzima de unión mediante un sistema de detección amplificado (Gibco-BRL). Se analizaron los datos de la inhibición usando la ecuación dosis-respuesta sigmoidal (pendiente variable) en GraphPad Prism. La concentración que resultó en una inhibición del 50% de la actividad de la quinasa se denomina como "CI<sub>50</sub>".

40

*Inhibición de la actividad de la quinasa por el receptor del factor de crecimiento endotelial vascular*

Se examinaron los compuestos seleccionados de la presente invención para sus efectos inhibidores sobre la actividad de la quinasa de la región de la quinasa del receptor VEGF expresado en baculovirus (*flk-1* humano, KDR; VEGFR2) usando el procedimiento descrito para el ensayo ELISA de la quinasa *trkA* descrito anteriormente. La mezcla de reacción de la quinasa, constituida por Hepes 50 mM, pH 7,4, ATP 40  $\mu$ M, MnCl<sub>2</sub> 10 mM, BSA al 0,1%, DMSO al 2%, y diversas concentraciones de inhibidor, se transfirió a placas recubiertas PLC- $\gamma$ /GST. Se añadió quinasa VEGFR y se dejó proceder a la reacción durante 15 min a 37°C. Se llevó a cabo la detección del producto fosforilado mediante la adición de anticuerpo anti-fosfotirosina (UBI). Se liberó un anticuerpo conjugado con el enzima secundario para capturar el complejo anticuerpo-PLC- $\gamma$ /GST fosforilado. Se midió la actividad del enzima de unión mediante un sistema de detección amplificado (Gibco-BRL). Se analizaron los datos de la inhibición usando la ecuación de dosis-respuesta sigmoidal (pendiente variable) en GraphPad Prism.

55

*Inhibición de la actividad de la quinasa-1 de linaje mixto*

Se evaluó la actividad de la quinasa de MLK1 usando el Millipore Multiscreen TCA en formato "placa" tal como se describe para la proteína quinasa C (Pitt y Lee, J. Biomol. Screening, 1: 47-51, 1996). De manera breve, cada mezcla de ensayo de 50  $\mu$ l contenía Hepes 20 mM, pH 7,0, EGTA 0,1 mM, MgCl<sub>2</sub> 10 mM, DTT 1 mM,  $\beta$ -glicerofosfato 25 mM, ATP 60  $\mu$ M, 0,25  $\mu$ Ci de [ $\gamma$ -<sup>32</sup>P] ATP, BSA al 0,1%, 500  $\mu$ g/ml de proteína básica de mielina (LTBI n° 13-104), DMSO al 2%, 1  $\mu$ M de compuesto de ensayo y 1  $\mu$ g/ml de GST-MLK1<sub>KD</sub> baculovírico. Se incubaron las muestras durante 15 min a 37°C. Se detuvo la reacción añadiendo TCA al 50% enfriado en hielo y se dejó precipitar las proteínas durante 30 min a 4°C. A continuación se lavaron las placas con TCA al 25% enfriado en hielo. Se añadió un coctel de centelleo Supermix, y se dejó equilibrar las placas durante 1-2 horas antes del conteo usando el contador por centelleo MicroBeta 1450 PLUS de Wallace.

65

*Ensayo de la quinasa que soporta leucina doble en cremallera*

Se ensayaron los compuestos para su capacidad de inhibir la actividad de la quinasa del DLK humano baculovírico recombinante, que contenía la región de la quinasa y la leucina en cremallera. Se midió la actividad en placas FluoroNunc de 384 pocillos (n° de Cat 460370) usando un lector de salida de fluorescencia resuelta temporalmente (PeridnElmer Application Note 1234-968). Se recubrieron las placas con 30  $\mu$ l del sustrato de proteínaMKK7 (Merritt y col. 1999) a una concentración de 20  $\mu$ g/ml en solución salina tamponada con Tris (TBS). Cada ensayo de 30  $\mu$ l contenía MOPS 20 mM (pH 7,2),  $MgCl_2$  15 mM,  $Na_3VO_4$  0,1 mM, DTT 1 mM, EGTA 5 mM,  $\beta$ -glicerofosfato 25 mM, BSA al 0,1%, ATP 100  $\mu$ M, y DMSP al 2,5%. Se iniciaron las reacciones mediante la adición de 10 ng/ml de GST-hDLK<sub>KD/LZ</sub>. Para las determinaciones de la  $CI_{50}$ , se generó una curva de dosis respuesta de 10 puntos para cada compuesto. Se incubaron las placas a 37°C durante 30 minutos, y se detuvieron las reacciones mediante la adición de EDTA 100 mM. Se detectó el producto usando anti-fosfotreonina marcada con Europio (Wallac n° AD0093; diluido 1:10000 en BSA/T-TBS al 3%). Tras la captura durante la noche a 4°C, se añadieron 50  $\mu$ l de solución potenciadora (Wallac n° 1244-105) y la placa se agitó suavemente durante 5 min. A continuación se midió la fluorescencia de la solución resultante usando el modo de fluorescencia resuelta temporalmente (TRF) en el Multilabel Reader (Modelo Victor2 n° 1420-018 o Modelo Envision n° 2100). Se analizaron los datos de la inhibición usando GraphPad PRISM. Véase también Merritt, S.E., Mata, M., Nihalani, D., Zhu, C., Hu, X., y Holzman, L.B. (1999) The Mixed Lineage Kinase DLK utilizes MKK7 and not MKK4 as Substrate. *J. Biol. Chem.* 274, 10195-10202.

20 *Ensayo de la tirosina quinasa Tie-2*

Se ensayaron los compuestos para su capacidad de inhibir la actividad de la quinasa de la región citoplásmica His<sub>6</sub>-Tie2 humana baculovírica recombinante usando una modificación del ELISA descrito para la trkA (Angeles y col., 1996). Se usó un formato placa de 384 pocillos para el rastreo de punto único mientras que se llevó a cabo la  $CI_{50}$  en placas de 96 pocillos. Para el rastreo de punto único cada placa Costar High Binding de 384 pocillos codificada con barras (no de Cat 3703) se recubrió con 50  $\mu$ l/pocillo de 10  $\mu$ g/ml de solución sustrato (GST-PLC- $\gamma$  humana recombinante; Rotin y col., 1992) en solución salina tamponada con Tris (TBS). Se midió la actividad de Tie-2 en mezclas de ensayo de 50  $\mu$ l que contenían HEPES 50 mM (pH 7.2), ATP 40 mM,  $MnCl_2$  10 mM, DMSO al 2,5%, BSA al 0,05%, y 200 ng/ml de His<sub>6</sub>-Tie2<sub>CD</sub>. Para las determinaciones de la  $CI_{50}$ , se realizaron los ensayos tal como se describe anteriormente en placas Costar High Binding de 96 pocillos (n° de Cat 3703) y con los volúmenes duplicados. Se generó una curva de dosis respuesta de 10 puntos para cada compuesto. Se dejó proceder la reacción de la quinasa a 37°C durante 20 minutos. El anticuerpo de detección, el anticuerpo antifosfotirosina N1-Eu (PT66) (Wallac n° AD0041), se añadió a 1:2000 diluido en tampón de bloqueo [BSA al 3% en TBS con Tween-20 al 0,05% (TBST)]. Tras una hora de incubación a 37°C, se añadieron 50  $\mu$ l de solución de potenciamiento (Wallac n° 1244-105) y la placa se agitó suavemente. A continuación se midió la fluorescencia de la solución resultante usando el modo de fluorescencia resuelta temporalmente (TRF) en el Multilabel Reader (Modelo Victor2 n° 1420-018 o Modelo Envision n° 2100). Se analizaron los datos de la inhibición usando la Base de Actividad y las curvas de la  $CI_{50}$  generadas usando XLFit. Las referencias citadas son como sigue

1. Angeles, T. S., Steffler, C., Bartlett, B. A., Hudkins, R. L., Stephens, R. M., Kaplan, D. R., and Dionne, C. A. (1996) Enzyme-linked immunosorbent assay for trkA tyrosine kinase activity. *Anal. Biochem.* 236, 49-55.
2. Rotin, D., Margolis, B., Mohammadi, M., Daly, R.J., Daum, G., Li, N., Fischer, E.H., Burgess, W.H., Ullrich, A., Schlessinger, J. (1992) SH2 domains prevent tyrosine dephosphorylation of the EGF receptor: identification of Tyr992 as the high-affinity binding site for SH2 domains of phospholipase C- $\gamma$ . *EMBO J.* 11, 559-567.

50 *Dosificación y formulación*

Para los objetivos terapéuticos, se pueden administrar los compuestos de la presente invención por cualquier medio que de cómo resultado el contacto del agente activo con el emplazamiento de acción del agente en el cuerpo del sujeto. Se pueden administrar los compuestos mediante cualquier medio convencional disponible para el uso en conjunción con los agentes farmacéuticos, tanto como agentes terapéuticos individuales como en combinación con otros agentes terapéuticos, tales como, por ejemplo, analgésicos. Los compuestos de la presente invención se administran preferiblemente en cantidades terapéuticamente eficaces para el tratamiento de las enfermedades y trastornos descritos en el presente documento a un sujeto en necesidad de los mismos.

Se puede determinar fácilmente una cantidad terapéuticamente eficaz por un médico diagnosticador a cargo del paciente, como persona experta en la técnica, mediante el uso de las técnicas convencionales. La dosis eficaz variará dependiendo de numerosos factores, que incluyen el tipo y extensión de la progresión de la enfermedad o trastorno, el estado global de la salud del paciente concreto, la eficacia biológica relativa del compuesto seleccionado, la formulación del agente activo con los excipientes apropiados, y la ruta de administración. Normalmente, los compuestos se administran a los niveles de dosificación más bajos, con un incremento gradual hasta que se consigue el efecto deseado.

## ES 2 326 225 T3

Los intervalos de dosis típicos están entre aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal por día, con una dosis preferida entre aproximadamente 0,01 mg/kg y 10 mg/kg de peso corporal por día. Una dosis diaria preferida para seres humanos adultos incluye aproximadamente 25, 50, 100 y 200 mg, y una dosis equivalente en un niño humano. Se pueden administrar los compuestos en una o más formas de dosis unitaria. La dosis unitaria oscila entre aproximadamente 1 y aproximadamente 500 mg administrados de una a cuatro veces un día, preferiblemente entre aproximadamente 10 mg y aproximadamente 300 mg, dos veces un día. En un procedimiento alternativo para describir una dosis eficaz, una dosis unitaria oral es la que es necesaria para conseguir un nivel de suero en sangre de aproximadamente 0,05 a 20  $\mu\text{g/ml}$  en un sujeto, y preferiblemente aproximadamente 1 a 20  $\mu\text{g/ml}$ .

Se pueden formular los compuestos de la presente invención en composiciones farmacéuticas en premezcla con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. Los excipientes se seleccionan sobre la base de la ruta escogida de administración y la práctica farmacéutica estándar, tal como se describe, por ejemplo, en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20<sup>a</sup> ed.; Gennaro, A. R., Ed.; Lippincott Williams & Wilkins: Filadelfia, PA, 2000. Se pueden formular las composiciones para controlar y/o retrasar la liberación del(de los) agente(s) activo(s), como en formulaciones de disolución rápida, liberación modificada, o liberación mantenida. Dichas composiciones de liberación controlada, o liberación extendida pueden utilizar, por ejemplo, polímeros láctidos biocompatibles, biodegradables, copolímeros de láctido/glicólido, copolímeros de polioxietileno-polioxipropileno, u otras matrices poliméricas sólidas o semisólidas conocidas en la técnica.

Se pueden preparar las composiciones para administración por medios orales; medios parenterales, que incluyen las rutas intravenosa, intramuscular, y subcutánea; medios tópicos o transdérmicos; medios transmucosales, que incluyen las rutas rectal, vaginal sublingual y bucal; medios oftálmicos; o medios de inhalación. Preferiblemente, las composiciones se preparan para administración oral, particularmente en forma de comprimidos, cápsulas o jarabes, para administración parenteral, particularmente en forma de soluciones líquidas, suspensiones o emulsiones; para la administración intranasal, particularmente en forma de polvos, gotas nasales, o aerosoles, o para la administración tópica, tal como cremas, pomadas, soluciones, suspensiones, aerosoles, polvos y similares.

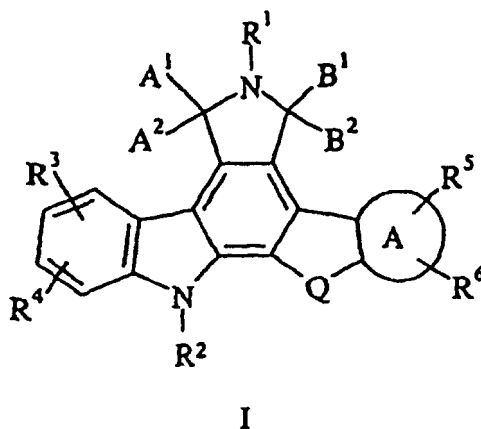
Para administración oral, los comprimidos, píldoras, polvos, cápsulas, pastillas y similares pueden contener uno o más de los siguientes; diluyentes o rellenos tales como almidón, o celulosa; ligantes tales como celulosa microcristalina, gelatinas, o polivinilpirrolidonas; desintegrantes tales como almidón o derivados de la celulosa; lubricantes tales como talco o estearato de magnesio; fluidificantes tales como dióxido de silicio coloidal; agentes endulzantes tales como sacarosa o sacarina; o agentes aromatizantes tales como aroma de menta piperita o cereza. Las cápsulas pueden contener cualquiera de los excipientes anteriormente relacionados, y pueden contener adicionalmente un vehículo semisólido o líquido, tal como polietilenglicol. Las formas de dosificación oral sólidas pueden tener recubrimientos de azúcar, shelac, o agentes entéricos. Las preparaciones líquidas pueden estar en forma de suspensiones acuosas u oleosas, soluciones, emulsiones, jarabes, elixires, etc., o pueden presentarse como producto seco para la reconstitución con agua u otro vehículo adecuado antes del uso. Dichas preparaciones líquidas pueden contener aditivos adicionales tales como tensioactivos, agentes suspensores, agentes emulsionantes, diluyentes, agentes endulzantes y aromatizantes, colorantes y conservantes.

También se pueden administrar las composiciones parenteralmente. Las formas farmacéuticas aceptables para uso inyectable incluyen, por ejemplo, soluciones acuosas estériles, o suspensiones. Los vehículos acuosos incluyen mezclas de alcoholes y agua, medios tamponados, y similares. Los disolventes no acuosos incluyen alcoholes y glicoles, tales como etanol, y polietilenglicoles; aceites, tales como aceites vegetales; ácidos grasos y ésteres de ácido grasos, y similares. Otros componentes que se pueden añadir incluyen tensioactivos; tales como hidroxipropilcelulosa; agentes isotónicos, tales como cloruro de sodio, rellenos de fluidos y de nutrientes; rellenos de electrolitos; agentes que controlan la liberación de compuestos activos, tales como monoestearato de aluminio, y diversos copolímeros; agentes antibacterianos, tales como clorobutanol, o fenol; tampones, y similares. Las preparaciones parenterales se pueden encerrar en ampollas, jeringas desechables o viales de dosis múltiples. Otros sistemas de liberación parenteral potencialmente útiles para los compuestos activos incluyen partículas de copolímeros de etileno-acetato de vinilo, bombas osmóticas, sistemas de infusión implantables, y liposomas.

Otros posibles modos de administración incluyen formulaciones para inhalación, que incluyen dichos medios como polvo seco, aerosol, o gotas. Pueden ser soluciones acuosas que contienen, por ejemplo, polioxietileno-9-lauril éter, glicocolato y desoxicocolato, o soluciones oleosas para la administración en forma de gotas nasales, o como un gel que se va a aplicar intranasalmente. Las formulaciones para uso tópico están en forma de pomada, crema, o gel. Normalmente estas formas incluyen un vehículo, tal como vaselina, lanolina, alcohol de estearilo, polietilenglicoles, o sus combinaciones, y cualquiera de un agente emulsificante, tal como lauril sulfato de sodio, o un agente gelificante, tal como tragacanto. Las formulaciones adecuadas para la administración transdérmica se pueden presentar como parches discretos, como en un depósito o sistema de microdepósito, sistema adhesivo de difusión controlada, o un sistema de matriz de tipo dispersión. Las formulaciones para la administración bucal incluyen, por ejemplo, píldoras o pastillas para chupar y pueden incluir también una base aromatizada, tal como sacarosa o acacia, y otros excipientes tales como glicocolato. Las formulaciones adecuadas para la administración rectal se presentan preferiblemente como supositorios d dosis unitaria, con un vehículo basado en sólido, tal como manteca de cacao, y pueden incluir un salicilato.

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula I



en la que

el anillo A junto con los átomos de carbono a los cuales está unido, se selecciona entre:

un anillo aromático de 5 miembros en el que de 1 a 2 átomos de carbono se pueden sustituir por átomos de nitrógeno;

A<sup>1</sup> y A<sup>2</sup> se seleccionan de manera independiente entre H, H; y un grupo en el que A<sup>1</sup> y A<sup>2</sup> forman conjuntamente un resto seleccionado de =O;

B<sup>1</sup> y B<sup>2</sup> se seleccionan de manera independiente entre H, H; y un grupo B<sup>1</sup> y B<sup>2</sup> forman conjuntamente un resto seleccionado de =O;

con la condición de que al menos una de las parejas A<sup>1</sup> y A<sup>2</sup>, o B<sup>1</sup> y B<sup>2</sup> formen =O

R<sup>1</sup> es H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> sustituido de manera opcional, en el que dichos sustituyentes opcionales son de uno a tres grupos R<sup>10</sup>;

R<sup>2</sup> se selecciona entre H, C(=O)R<sup>2a</sup>, C(=O)NR<sup>2c</sup>R<sup>2d</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>2b</sup>, CO<sub>2</sub>R<sup>2b</sup>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> sustituido de manera opcional, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> sustituido de manera opcional, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> sustituido de manera opcional, cicloalquilo que tiene un anillo 3-10 átomos sustituido de manera opcional, y heterocicloalquilo que tiene un anillo 3-10 átomos sustituido de manera opcional, en el que dichos sustituyentes opcionales son de uno a tres grupos R<sup>10</sup>;

R<sup>2a</sup> se selecciona entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> sustituido de manera opcional, arilo que tiene un anillo de 6-12 átomos sustituido de manera opcional, OR<sup>2b</sup>, NR<sup>2c</sup>R<sup>2d</sup>, (CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>NR<sup>2c</sup>R<sup>2d</sup>, y O(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>NR<sup>2c</sup>R<sup>2d</sup>, en el que dichos sustituyentes opcionales son de uno a tres grupos R<sup>10</sup>;

R<sup>2b</sup> se selecciona entre H y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> sustituido de manera opcional, en el que dichos sustituyentes opcionales son de uno a tres grupos R<sup>10</sup>;

R<sup>2c</sup> y R<sup>2d</sup> se seleccionan cada uno de manera independiente entre H y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> sustituido de manera opcional, o junto con el nitrógeno al cual están unidos forman un heterocicloalquilo que tiene un sistema de anillo de 3-10 miembros, en el que dichos sustituyentes opcionales tienen de uno a tres grupos R<sup>10</sup>;

al menos uno de R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, o R<sup>6</sup> se selecciona entre OR<sup>14</sup>, C(=O)R<sup>22</sup>, CH=NR<sup>26</sup>, NR<sup>11</sup>C(=O)R<sup>20</sup>, NR<sup>11</sup>C(=O)OR<sup>15</sup>, OC(=O)R<sup>20</sup>, OC(=O)NR<sup>11</sup>R<sup>20</sup>, O-(alqueno)-R<sup>24</sup>, Z<sup>1</sup>-(alqueno)-R<sup>23</sup>, en el que Z<sup>1</sup> se selecciona entre CO<sub>2</sub>, O<sub>2</sub>C, C(=O), NR<sup>11</sup>, NR<sup>11</sup>C(=O), y NR<sup>11</sup>C(=O)O; y (alqueno)-Z<sup>2</sup>-(alqueno)-R<sup>23</sup>, en el que Z<sup>2</sup> se selecciona entre O, S(O), C(=O)NR<sup>11</sup>, NR<sup>11</sup>C(=O), NR<sup>11</sup>C(=O)NR<sup>11</sup>, OC(=O)NR<sup>11</sup>, NR<sup>11</sup>C(=O)O;

en el que dichos grupos alqueno se sustituyen de manera opcional con de uno a tres grupos R<sup>10</sup>;

los otros restos R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> o R<sup>6</sup> se pueden seleccionar de manera independiente entre H, R<sup>10</sup>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> sustituido de manera opcional, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> sustituido de manera opcional, y alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> sustituido de manera opcional, en el que dichos sustituyentes opcionales son de uno a tres grupos R<sup>10</sup>;

## ES 2 326 225 T3

Q se selecciona entre un alquileo  $C_{1-2}$  sustituido de manera opcional, en el que dichos sustituyentes opcionales son de uno a tres grupos  $R^{10}$ ;

5  $R^{10}$  se selecciona entre alquilo  $C_1-C_8$ , cicloalquilo que tiene un anillo de 3-10 átomos de carbono, espirocicloalquilo, arilo que tiene un anillo de 6-12 átomos de carbono, heteroarilo que tiene un sistema de anillo de 5-10 miembros, heterocicloalquilo, con un sistema de anillo de 3-10 miembros, arilalcoxi, F, Cl, Br, I, CN,  $CF_3$ ,  $NR^{27A}R^{27B}$ ,  $NO_2$ ,  $OR^{25}$ ,  $OCF_3$ ,  $=O$ ,  $=NR^{25}$ ,  $=N-OR^{25}$ ,  $=N-N(R^{25})_2$ ,  $OC(=O)R^{25}$ ,  $OC(=O)NHR^{11}$ ,  $OSi(R^{16})_4$ , O-tetrahidropirano, óxido de etileno,  $NR^{16}C(=O)R^{25}$ ,  $NR^{16}CO_2R^{25}$ ,  $NR^{16}C(=O)NR^{27A}R^{27B}$ ,  $NHC(=NH)NH_2$ ,  $NR^{16}S(O)_2R^{25}$ ,  $S(O)_yR^{25}$ ,  $CO_2R^{25}$ ,  $C(=O)NR^{27A}R^{27B}$ ,  $C(=O)R^{25}$ ,  $CH_2OR^{25}$ ,  $(CH_2)_pOR^{25}$ ,  $CH=NNR^{27A}R^{27B}$ ,  $CH=NOR^{25}$ ,  $CH=NR^{25}$ ,  $CH=NNHCH(N=NH)$   
10  $NH_2$ ,  $S(=O)_2NR^{27A}R^{27B}$ ,  $P(=O)(OR^{25})_2$ ,  $OR^{13}$ , y un monosacárido, en el que cada grupo hidroxilo del monosacárido está no sustituido o se sustituye de manera independiente por H, alquilo  $C_1-C_8$ , alquil  $C_1-C_8$  carboniloxi, o alcoxi  $C_1-C_8$ ;

15  $R^{11}$  se selecciona entre H y alquilo  $C_1-C_8$  sustituido de manera opcional, en el que dichos sustituyentes opcionales son de uno a tres grupos  $R^{10}$ ;

20  $R^{12}$  se selecciona entre alquilo  $C_1-C_8$  sustituido de manera opcional, arilo que tiene un anillo de 6-12 átomos de carbono sustituido de manera opcional, y heteroarilo que tiene un sistema de anillo de 5 a 10 miembros sustituido de manera opcional, en el que dichos sustituyentes opcionales son de uno a tres grupos  $R^{10}$ ;

$R^{13}$  es el resto de un aminoácido tras la eliminación del resto hidroxilo del grupo carboxilo del mismo;

25  $R^{14}$  es un heteroarilo que tiene un sistema de anillo de 5-10 miembros sustituido de manera opcional, en el que dichos sustituyentes opcionales son de uno a tres grupos  $R^{10}$ ;

$R^{15}$  es un alquilo  $C_1-C_8$  sustituido de manera opcional, en el que dichos sustituyentes opcionales son de uno a tres grupos  $R^{10}$ ;

30  $R^{16}$  es H o alquilo  $C_1-C_8$ ;

$R^{17}$  se selecciona entre alquilo  $C_1-C_8$  sustituido de manera opcional, arilo que tiene un anillo de 6-12 átomos de carbono sustituido de manera opcional, heteroarilo que tiene un sistema de anillo de 5-10 miembros sustituido de manera opcional, cicloalquilo que tiene un anillo de 3-10 átomos de carbono sustituido de manera opcional, y heterocicloalquilo que tiene un sistema de anillo de 3-10 miembros sustituido de manera opcional, en el que dichos  
35 sustituyentes opcionales son de uno a tres grupos  $R^{10}$ ;

$R^{18}$  se selecciona entre H, alquilo  $C_1-C_8$  sustituido de manera opcional, arilo que tiene un anillo de 6-12 átomos de carbono sustituido de manera opcional, heteroarilo que tiene un sistema de anillo de 5-10 miembros sustituido de manera opcional, cicloalquilo que tiene un anillo de 3-10 átomos de carbono sustituido de manera opcional, y heterocicloalquilo que tiene un sistema de anillo de 3-10 miembros sustituido de manera opcional, en el que dichos  
40 sustituyentes opcionales son de uno a tres grupos  $R^{10}$ ;

$R^{19}$  se selecciona entre cicloalquilo que tiene un anillo de 3-10 átomos de carbono, sustituido de manera opcional, cicloalquilo que tiene un sistema de anillo de 3-10 miembros sustituido de manera opcional, y heteroarilo que tiene un sistema de anillo de 5-10 miembros sustituido de manera opcional, en el que dichos sustituyentes opcionales son de uno a tres grupos  $R^{10}$ ;

45  $R^{20}$  se selecciona entre arilo que tiene un anillo de 6-12 átomos de carbono sustituido de manera opcional, heteroarilo que tiene un sistema de anillo de 5-10 miembros sustituido de manera opcional, cicloalquilo que tiene un anillo de 3-10 átomos de carbono sustituido de manera opcional, y heterocicloalquilo que tiene un sistema de anillo de 3-10 miembros sustituido de manera opcional, en el que dichos sustituyentes opcionales son de uno a tres grupos  $R^{10}$ ;

50  $R^{21}$  se selecciona entre H, alquilo  $C_1-C_8$  sustituido de manera opcional, alqueno  $C_2-C_8$ , sustituido de manera opcional, alqueno  $C_2-C_8$  sustituido de manera opcional, arilo que tiene un anillo de 6-12 átomos de carbono sustituido de manera opcional, arilalquilo sustituido de manera opcional, heteroarilo que tiene un sistema de anillo de 5-10 miembros sustituido de manera opcional, cicloalquilo que tiene un anillo de 3-10 átomos de carbono sustituido de manera opcional, y heterocicloalquilo que tiene un sistema de anillo de 3-10 miembros sustituido de manera opcional, en el que dichos sustituyentes opcionales son de uno a tres grupos  $R^{10}$ ;

60  $R^{22}$  se selecciona entre arilo que tienen un anillo de 6-12 átomos de carbono sustituido de manera opcional, y heteroarilo que tiene un sistema de anillo de 5-10 miembros sustituido de manera opcional, en el que dichos sustituyentes opcionales son de uno a tres grupos  $R^{10}$ ;

65  $R^{23}$  se selecciona entre alqueno  $C_2-C_8$  sustituido de manera opcional, alqueno  $C_2-C_8$  sustituido de manera opcional, arilo que tiene un anillo de 6-12 átomos de carbono sustituido de manera opcional, heteroarilo que tiene un sistema de anillo de 5-10 miembros sustituido de manera opcional, cicloalquilo que tiene un anillo de 3-10 átomos sustituido de manera opcional, heterocicloalquilo que tiene un sistema de anillo de 3-10 miembros sustituido de ma-

## ES 2 326 225 T3

nera opcional,  $OR^{21}$ ,  $O(CH_2)_pOR^{21}$ ,  $(CH_2)_pOR^{21}$ ,  $SR^{18}$ ,  $SOR^{17}$ ,  $SO_2R^{18}$ ,  $CN$ ,  $N(R^{20})_2$ ,  $CHOH(CH_2)_pN(R^{11})_2$ ,  $C(=O)N(R^{18})_2$ ,  $NR^{18}C(=O)R^{18}$ ,  $NR^{18}C(=O)N(R^{18})_2$ ,  $C(=NR^{18})OR^{18}$ ,  $C(R^{12})=NOR^{18}$ ,  $NHOR^{21}$ ,  $NR^{18}C(=NR^{18})N(R^{18})_2$ ,  $NHCN$ ,  $CONR^{18}OR^{18}$ ,  $CO_2R^{18}$ ,  $OCOR^{17}$ ,  $OC(=O)N(R^{18})_2$ ,  $NR^{18}C(=O)OR^{17}$ , y  $C(=O)R^{18}$ , en el que dichos sustituyentes opcionales son de uno a tres grupos  $R^{10}$ ;

5

$R^{24}$  se selecciona entre alqueno  $C_2-C_8$  sustituido de manera opcional, arilo que tiene un anillo de 6-12 átomos de carbono sustituido de manera opcional, heteroarilo que tiene un sistema de anillo de 5-10 miembros sustituido de manera opcional, cicloalquilo que tiene un anillo de 3-10 átomos de carbono sustituido de manera opcional, heterocicloalquilo que tiene un sistema de anillo de 3-10 miembros sustituido de manera opcional,  $CN$ ,  $OR^{21}$ ,  $O(CH_2)_pOR^{21}$ ,  $(CH_2)_pOR^{21}$ ,  $SR^{19}$ ,  $SOR^{17}$ ,  $SO_2R^{18}$ ,  $N(R^{18})_2$ ,  $CHOH(CH_2)_pN(R^{11})_2$ ,  $NR^{18}C(=O)R^{18}$ ,  $NR^{18}C(=O)N(R^{18})_2$ ,  $C(=NR^{18})OR^{18}$ ,  $NHOR^{21}$ ,  $NR^{18}C(=NR^{18})N(R^{18})_2$ ,  $NHCN$ ,  $C(=O)N(R^{18})_2$ ,  $C(=O)NR^{27A}R^{27B}$ ,  $C(=O)NR^{11}R^{28}$ ,  $C(=O)NR^{18}OR^{18}$ ,  $C(=O)NR^{11}N(R^{11})_2$ ,  $C(=O)NR^{11}$  (alquilenilo)  $NR^{27A}R^{27B}$ ,  $CO_2R^{18}$ ,  $OCOR^{17}$ ,  $OC(=O)N(R^{18})_2$ ,  $NR^{18}C(=O)OR^{17}$ ,  $C(=O)NR^{11}R^{18}$  y  $C(=O)R^{18}$ , en el que dichos sustituyentes opcionales son de uno a tres grupos  $R^{10}$ ;

10

15

$R^{25}$  es H, alquilo  $C_1-C_8$ , arilo que tiene un anillo de 6-12 átomos de carbono, heteroarilo que tiene un sistema de anillo de 5-10 miembros, cicloalquilo que tiene un anillo de 3-10 átomos, o heterocicloalquilo que tiene un sistema de anillo de 3-10 miembros;

20

$R^{26}$  se selecciona entre cicloalquilo que tiene un anillo de 3-10 átomos de carbono sustituido de manera opcional, y heterocicloalquilo que tiene un sistema de anillo de 3-10 miembros sustituido de manera opcional, en el que dichos sustituyentes opcionales son de uno a tres grupos  $R^{10}$ ;

25

$R^{27A}$  y  $R^{27B}$  se seleccionan cada uno de manera independiente entre H y alquilo  $C_1-C_8$ , o junto al nitrógeno al cual están unidos forman un heterocicloalquilo que tiene un sistema de anillo de 3-10 miembros sustituido de manera opcional, en el que dichos sustituyentes opcionales se seleccionan entre alquilo  $C_1-C_8$ , arilo que tiene un anillo de 6-12 átomos de carbono y heteroarilo que tiene un sistema de anillo de 5-10 miembros;

30

$R^{28}$  es arilalquilo sustituido de manera opcional, en el que dicho sustituyente opcional es de uno a tres grupos  $R^{10}$ ;

p se selecciona de manera independiente entre 1, 2, 3 y 4;

y se selecciona de manera independiente entre 0, 1 y 2; y

un estereoisómero o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

35

2. El compuesto de la reivindicación 1 en el que Q es  $-CH_2-CH_2-$ .

40

3. El compuesto de la reivindicación 1 en el que el anillo A es pirazolileno.

4. El compuesto de la reivindicación 1 en el que  $R^1$  es H o alquilo  $C_1-C_8$ .

45

5. El compuesto de la reivindicación 1 en el que  $R_2$  es H, alquilo  $C_1-C_8$  sustituido de manera opcional, alqueno  $C_2-C_8$  sustituido de manera opcional, alqueno  $C_2-C_8$  sustituido de manera opcional, cicloalquilo que tiene 3-10 átomos de carbono sustituido de manera opcional.

6. El compuesto de la reivindicación 5 en el que  $R^2$  es H o alquilo  $C_1-C_8$  sustituido de manera opcional.

50

7. El compuesto de la reivindicación 1 en el que al menos uno de  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ , y  $R^6$  es  $OR^{14}$ ;  $C(=O)R^{22}$ ;  $NR^{11}C(=O)R^{20}$ ;  $NR^{11}C(=O)OR^{15}$ ;  $OC(=O)R^{20}$ ; u  $OC(=O)NR^{11}R^{20}$ .

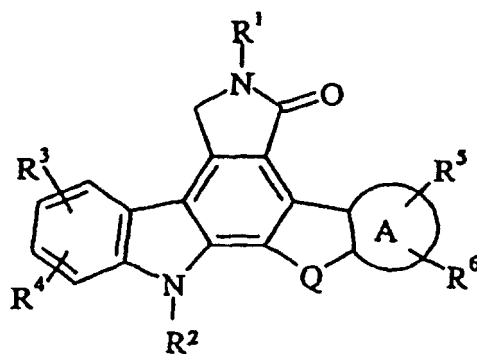
55

8. El compuesto de la reivindicación 1 en el que  $R^{14}$  es benzoxazolilo, benzotiazolilo, pirimidilo, pirazinilo o triazinilo;  $R^{22}$  es un grupo heteroarilo de 5 miembros;  $R^{20}$  es heterocicloalquilo que tiene un sistema de anillo de 3-10 miembros o heteroarilo que tiene un sistema de anillo de 5-10 miembros;  $R^{23}$  es heteroarilo que tiene un sistema de anillo de 5-10 miembros o heterocicloalquilo que tiene un sistema de anillo de 3-10 miembros;  $R^{24}$  es heteroarilo que tiene un sistema de anillo de 5-10 miembros; y  $R^{26}$  es heterocicloalquilo que tiene un sistema de anillo de 3-10 miembros, en el que cada uno de dichos restos  $R^{14}$ ,  $R^{22}$ ,  $R^{20}$ ,  $R^{23}$  y  $R^{26}$  está sustituido de manera opcional con de 1 a 3 grupos  $R^{10}$ .

60

65

9. El compuesto de la reivindicación 1 que tiene una estructura de Fórmula II.



II

20  
25

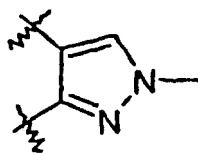
10. El compuesto de la reivindicación 9 en el que R<sup>2</sup> es H, C(=O)R<sup>2a</sup>, C(=O)NR<sup>2c</sup>R<sup>2d</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>2b</sup>, CO<sub>2</sub>R<sup>2b</sup>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> sustituido de manera opcional, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> sustituido de manera opcional, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> sustituido de manera opcional, o cicloalquilo que tiene 3-10 átomos de carbono sustituido de manera opcional.

30

11. El compuesto de la reivindicación 9 en el que el anillo A es pirazolileno.

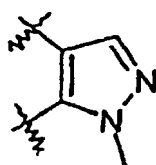
35

12. El compuesto de la reivindicación 11 en el que el Anillo A es



40

13. El compuesto de la reivindicación 11 en el que el anillo A es



45  
50

14. El compuesto de la reivindicación 9 en el que R<sup>1</sup> es H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>.

55  
60

15. El compuesto de la reivindicación 9 en el que al menos uno de R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, y R<sup>6</sup> es OR<sup>14</sup>, en el que R<sup>14</sup> es benzoxazol, benzotiazol, pirimidina, pirazina o triazina, C(=O)R<sup>22</sup>, en el que R<sup>22</sup> es un grupo heteroarilo de 5 miembros; NR<sup>11</sup>C(=O)R<sup>20</sup>, en el que R<sup>20</sup> es heteroarilo que tiene un sistema de anillo de 5-10 miembros; NR<sup>11</sup>C(=O)OR<sup>15</sup>; OC(=O)R<sup>20</sup>, en el que R<sup>20</sup> es heterocicloalquilo que tiene un sistema de anillo de 3-10 miembros; u OC(=O)NR<sup>11</sup>R<sup>20</sup>, en el que R<sup>20</sup> es cicloalquilo que tiene un anillo de 3-10 átomos de carbono, en el que cada uno de dichos restos R<sup>14</sup>, R<sup>22</sup>, y R<sup>20</sup> está sustituido de manera opcional con de 1 a 3 grupos R<sup>10</sup>.

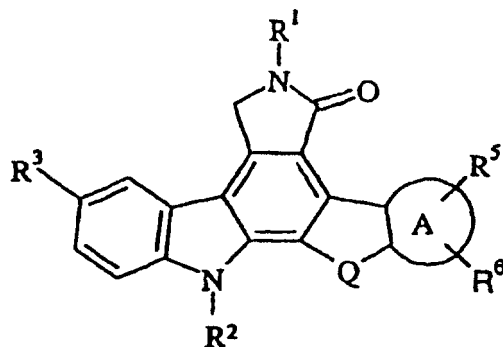
65

16. El compuesto de la reivindicación 9 que tiene una estructura de Fórmula III:

5

10

15



III

20

en la que el anillo A es pirazolileno, y R<sup>1</sup> es H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>.

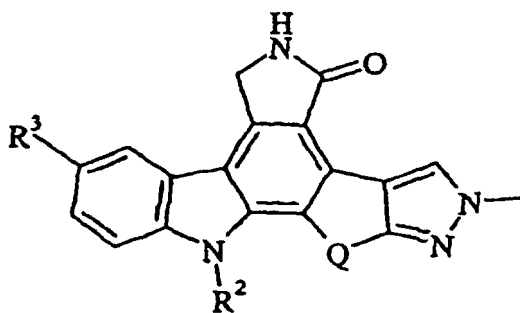
17. El compuesto de la reivindicación 16 que tiene una estructura de Fórmula V:

25

30

35

40



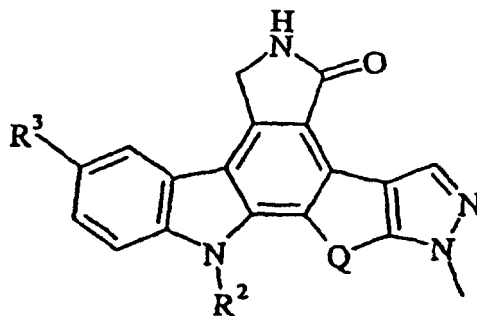
V

45

18. El compuesto de la reivindicación 16 que tiene la Fórmula VI:

50

55



VI

60

65

19. El compuesto de las reivindicaciones 17 ó 18 en el que R<sup>2</sup> es H, C(=O)R<sup>2a</sup>, C(=O)NR<sup>2c</sup>R<sup>2d</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>2b</sup>, CO<sub>2</sub>R<sup>2b</sup>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> sustituido de manera opcional, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> sustituido de manera opcional, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, sustituido de manera opcional, o cicloalquilo que tiene un anillo de 3-10 átomos de carbono sustituido de manera opcional.

20. El compuesto de la reivindicación 19 en el que R<sup>2</sup> es H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> sustituido de manera opcional.

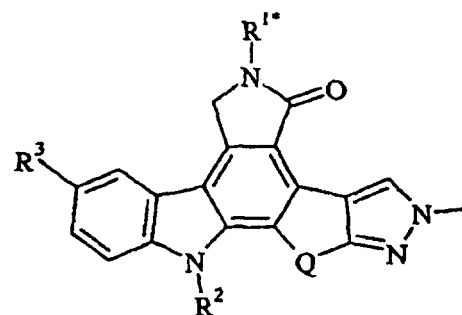
ES 2 326 225 T3

21. El compuesto de las reivindicaciones 17 ó 18 en el que al menos uno de R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, y R<sup>6</sup> es OR<sup>14</sup>, en el que R<sup>14</sup> es benzoxazol, benzotiazol, pirimidina, pirazina o triazina; C(=O)R<sup>22</sup>, en el que R<sup>22</sup> es un grupo heteroarilo de 5 miembros; NR<sup>11</sup>C(=O)OR<sup>15</sup>; OC(=O)R<sup>20</sup>, en el que R<sup>20</sup> es heterocicloalquilo que tiene un sistema de anillo de 3-10 miembros; u OC(=O)NR<sup>11</sup>R<sup>20</sup>, en el que R<sup>20</sup> es cicloalquilo que tiene un anillo de 3-10 átomos de carbono, en el que cada uno de dichos restos R<sup>14</sup>, R<sup>22</sup>, y R<sup>20</sup> está sustituido de manera opcional con de 1 a 3 grupos R<sup>10</sup>.

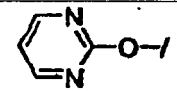
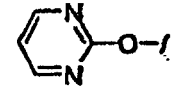
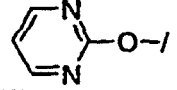
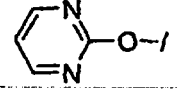

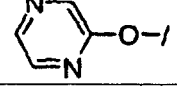
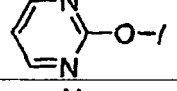
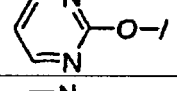
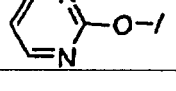
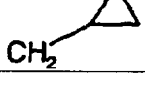
22. El compuesto de la reivindicación 21 en el que R<sup>2</sup> es H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> sustituido de manera opcional.

23. El compuesto de la reivindicación 1 en el que los compuestos se seleccionan de acuerdo con la Tabla 2,

TABLA 2

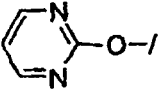


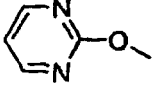
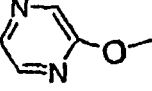
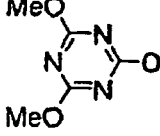
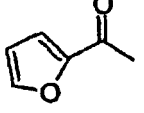
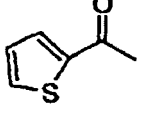
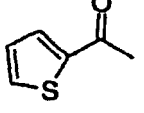
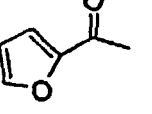
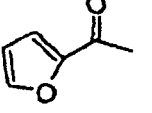
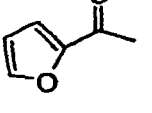


\* R<sup>1</sup> es H, a no ser que se indique otra cosa

Ej. N°	R <sup>3</sup>	R <sup>2</sup>	Q
13		H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
14		CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
15		CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
16			CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
17		H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
18		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
19		CH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
20			CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>

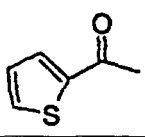
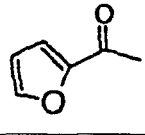
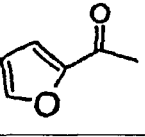
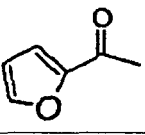
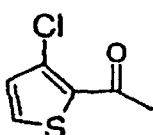
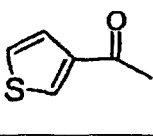
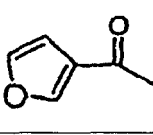
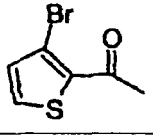
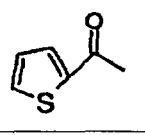
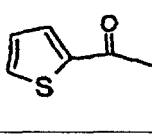
## ES 2 326 225 T3

TABLA 2 (continuación)

Ej. N°	R <sup>3</sup>	R <sup>2</sup>	Q
21		$R^2 = \text{CH}_2$  $*R^1 = \text{CH}_2$ 	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
22		CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
23		CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
24		CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
25		CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
26		H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
27		CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
28		H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
29		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
30		CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>

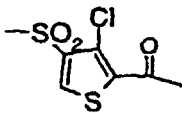
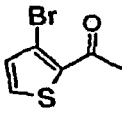
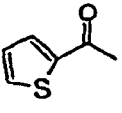

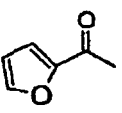

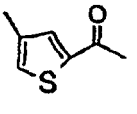
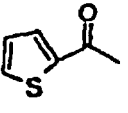
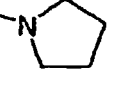
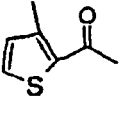
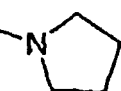
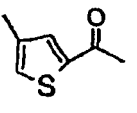

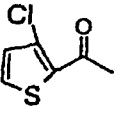

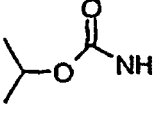
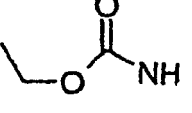
## ES 2 326 225 T3

TABLA 2 (continuación)

Ej. N°	R <sup>3</sup>	R <sup>2</sup>	Q
31		CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
32		CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
33		CH <sub>3</sub> COOEt	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
34		CH <sub>2</sub> COOH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
35		CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
36		CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
37		CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
38		CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
39		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
40		CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>

## ES 2 326 225 T3

TABLA 2 (continuación)

Ej. N°	R <sup>3</sup>	R <sup>2</sup>	Q
41		CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
42		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NMe	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
43		(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -N 	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
44		(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -N 	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
45		CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
46		(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> -N 	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
47		(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -N 	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
48		(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -N 	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
49		(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -N 	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
50		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
51		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>

## ES 2 326 225 T3

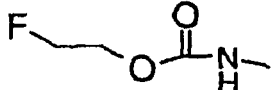
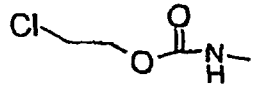
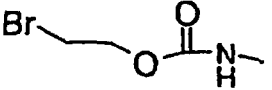
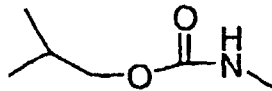
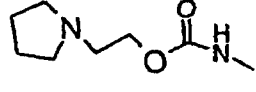
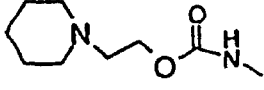
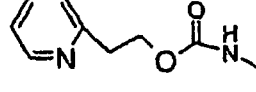
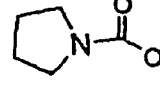
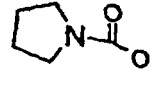
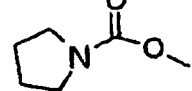
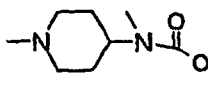
TABLA 2 (continuación)

Ej. N°	R <sup>3</sup>	R <sup>2</sup>	Q
52		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
53		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
54		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
55		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
56		CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
57		CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
58		CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
59		CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
60		CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
61		CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
62		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>

65

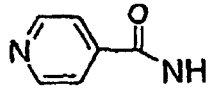
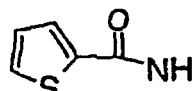
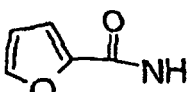
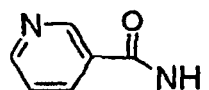
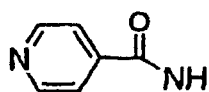
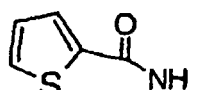
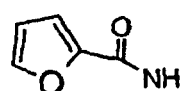
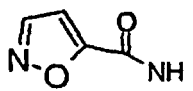
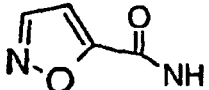
## ES 2 326 225 T3

TABLA 2 (continuación)

Ej. N°	R <sup>3</sup>	R <sup>2</sup>	Q
63		CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
64		CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
65		CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
66		CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
67		CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
68		CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
69		CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
70		CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
71		CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
72		CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
73		CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>

ES 2 326 225 T3

TABLA 2 (continuación)

Ej. N°	R <sup>3</sup>	R <sup>2</sup>	Q
74		CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
75		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
76		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
77		CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
78		CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
79		CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
80		CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
81		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
82		CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>

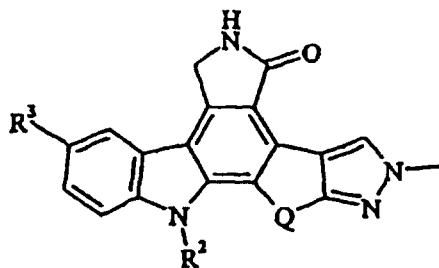
55

60

65

ES 2 326 225 T3

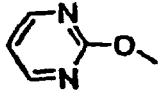
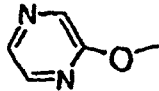
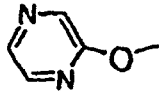
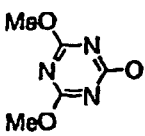
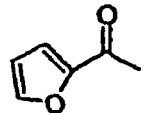
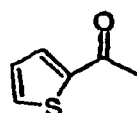
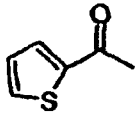
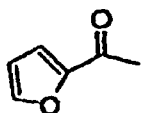
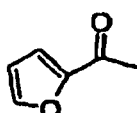
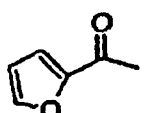
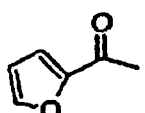
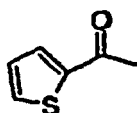
24. El compuesto de la reivindicación 23 en el que los compuestos se seleccionan de acuerdo con la siguiente tabla:



R <sup>3</sup>	R <sup>2</sup>	Q
	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> H <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
	R <sup>1</sup> , R <sup>2</sup> = 	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>

ES 2 326 225 T3

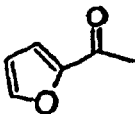
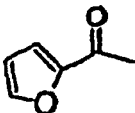
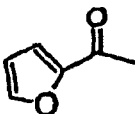
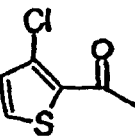
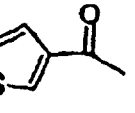
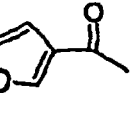
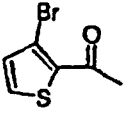
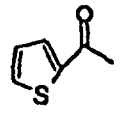
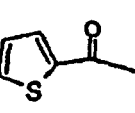
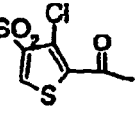
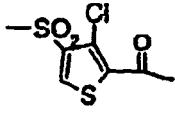
(Continuación)

	R <sup>3</sup>	R <sup>2</sup>	Q
5		CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
10		CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
15		CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
20		CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
25		CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
30		H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
35		CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
40		H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
45		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
50		CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
55		CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
60		CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>

65

ES 2 326 225 T3

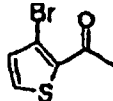
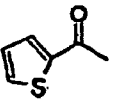
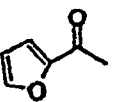
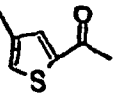
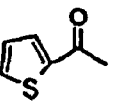
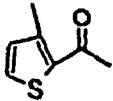
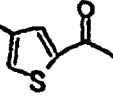
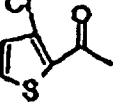
(Continuación)

	R <sup>3</sup>	R <sup>2</sup>	Q
5		CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
10		CH <sub>2</sub> COOEt	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
15		CH <sub>2</sub> COOH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
20		CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
25		CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
30		CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
35		CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
40		CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
45		CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
50		CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
55		CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
60			

65

ES 2 326 225 T3

(Continuación)

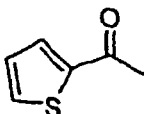
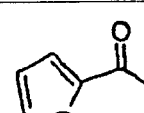
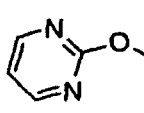
R <sup>3</sup>	R <sup>2</sup>	Q
	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NMe}_2$	$\text{CH}_2\text{CH}_2$
	$(\text{CH}_2)_2\text{-N}$ (pyrrolidine ring)	$\text{CH}_2\text{CH}_2$
	$(\text{CH}_2)_2\text{-N}$ (pyrrolidine ring)	$\text{CH}_2\text{CH}_2$
	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	$\text{CH}_2\text{CH}_2$
	$(\text{CH}_2)_6\text{-N}$ (piperidine ring)	$\text{CH}_2\text{CH}_2$
	$(\text{CH}_2)_2\text{-N}$ (pyrrolidine ring)	$\text{CH}_2\text{CH}_2$
	$(\text{CH}_2)_2\text{-N}$ (pyrrolidine ring)	$\text{CH}_2\text{CH}_2$
	$(\text{CH}_2)_2\text{-N}$ (pyrrolidine ring)	$\text{CH}_2\text{CH}_2$

5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

ES 2 326 225 T3

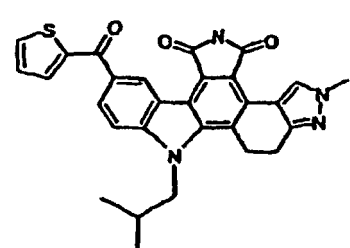
25. El compuesto de la reivindicación 1 en el que los compuestos se seleccionan de acuerdo con la Tabla 3,

TABLA 3

Ej. N°	R <sup>3</sup>	R <sup>2</sup>	Q
83		CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
84		CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>
Ej. N°	R <sup>3</sup>	R <sup>2</sup>	Q
85		CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>

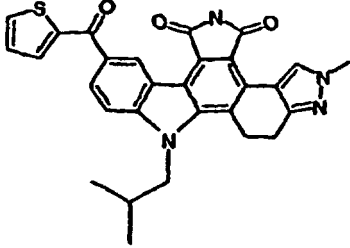
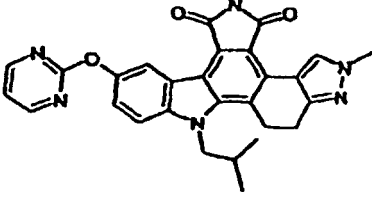
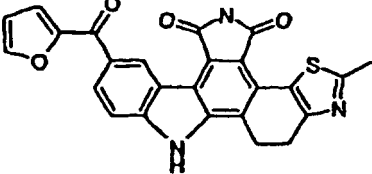
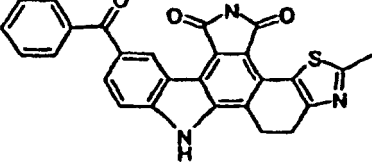
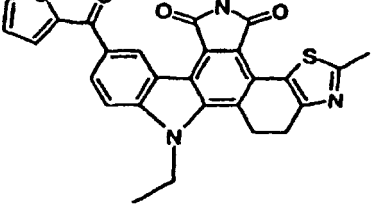
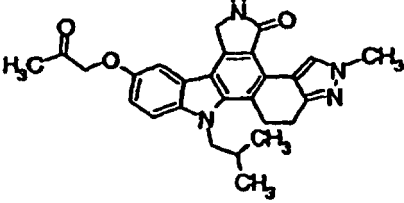
26. El compuesto de la reivindicación 1 en el que los compuestos se seleccionan de acuerdo con la Tabla 4,

TABLA 4

Ej. N°	Estructura	MS m/e (M + 1)
86		509

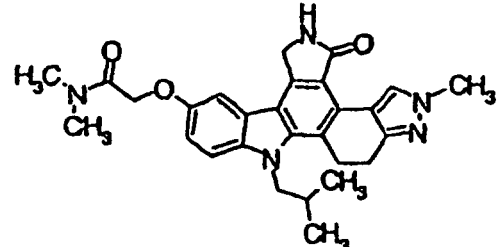
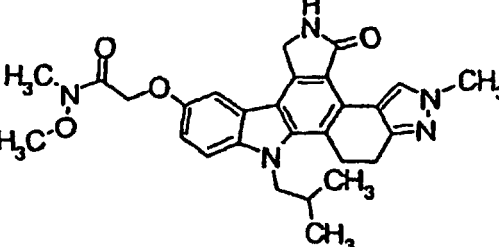
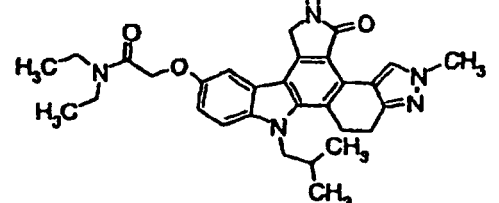
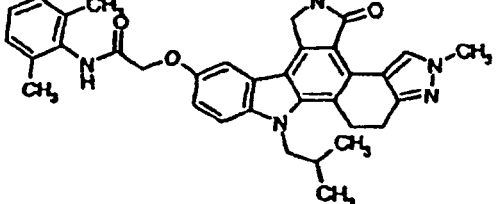
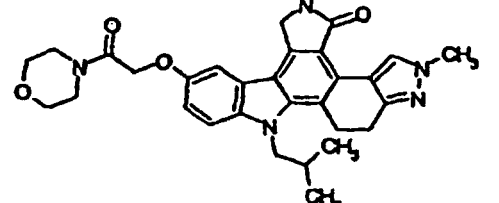
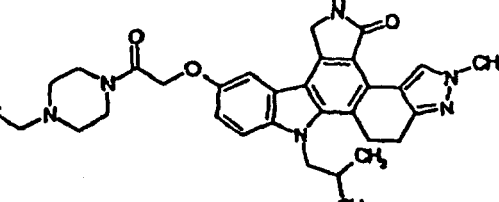
ES 2 326 225 T3

TABLA 4 (continuación)

Ej. N°	Estructura	MS m/e (M + 1)
87		511
88		493
89		454
90		464
91		482
92		457

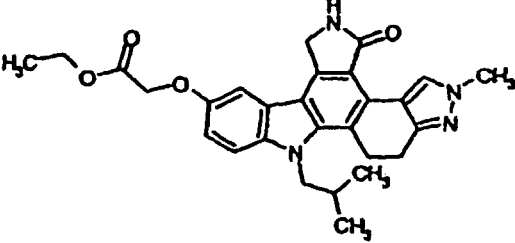
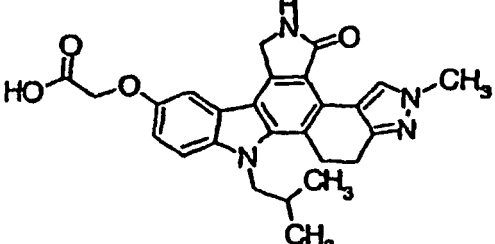
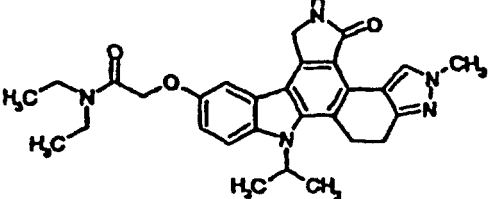
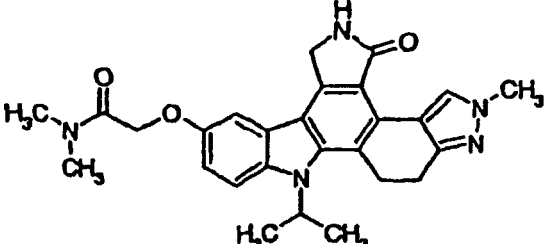
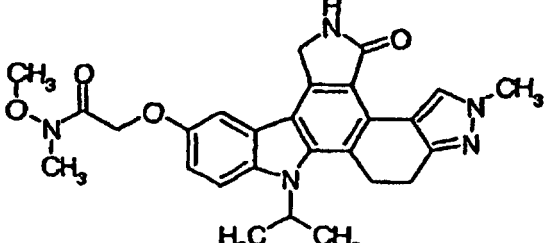
ES 2 326 225 T3

TABLA 4 (continuación)

Ej. N°	Estructura	MS m/e (M + 1)
93		486
94		502
95		514
96		562
97		528
98		555

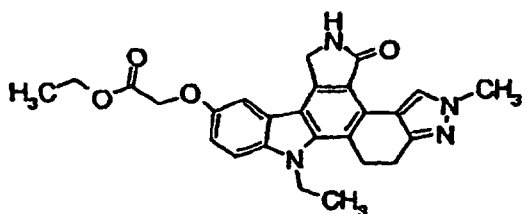
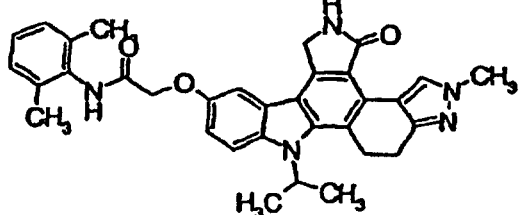
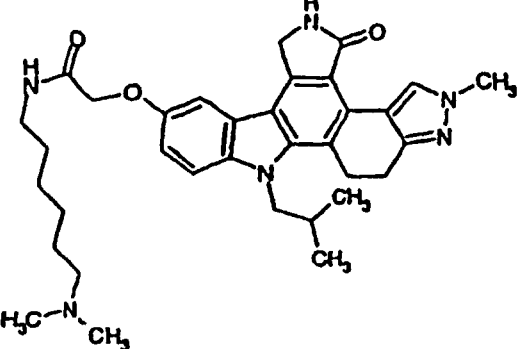
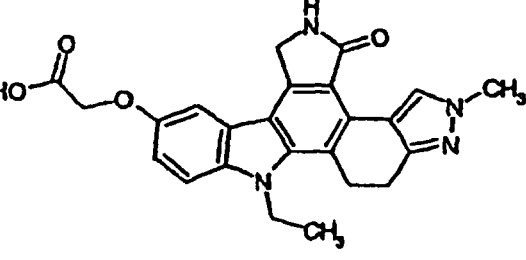
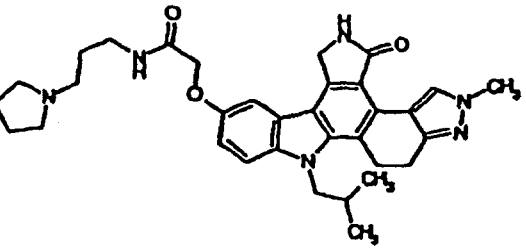
## ES 2 326 225 T3

TABLA 4 (continuación)

Ej. N°	Estructura	MS m/e (M + 1)
99		487
100		459
101		500
102		472
103		488

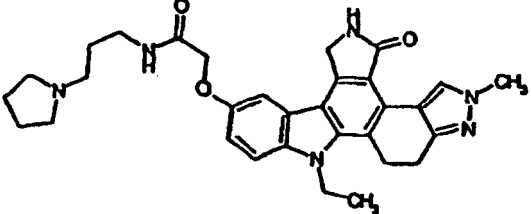
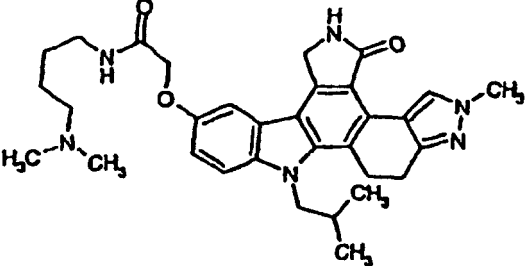
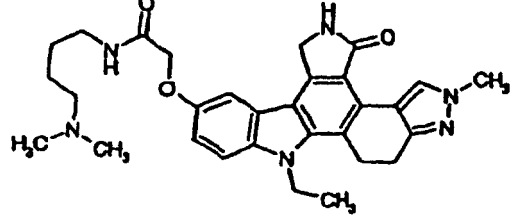
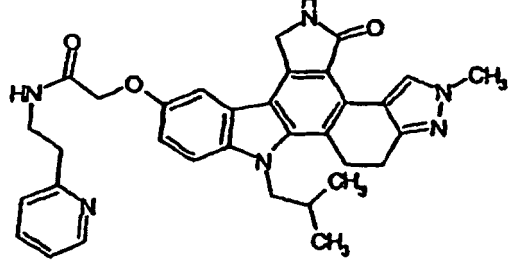
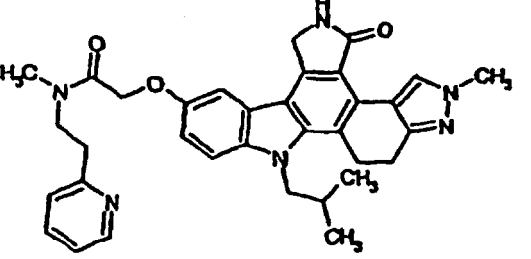
ES 2 326 225 T3

TABLA 4 (continuación)

Ej. N°	Estructura	MS m/e (M + 1)
104		459
105		548
106		585
107		430
108		569

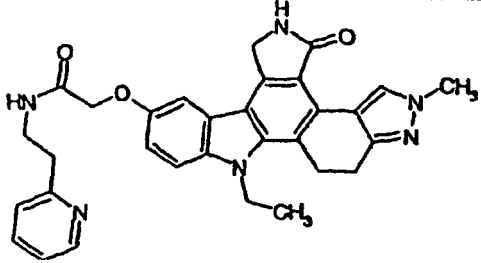
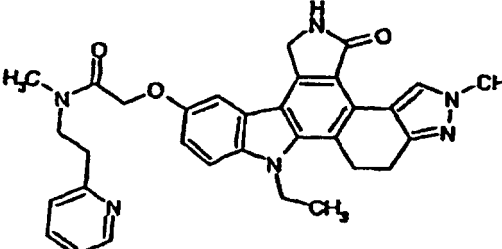
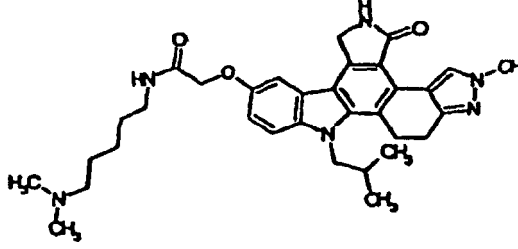
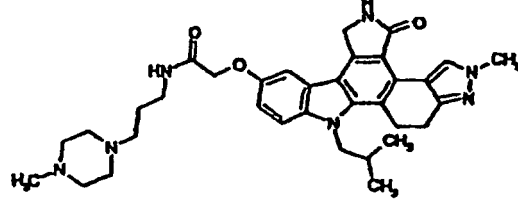
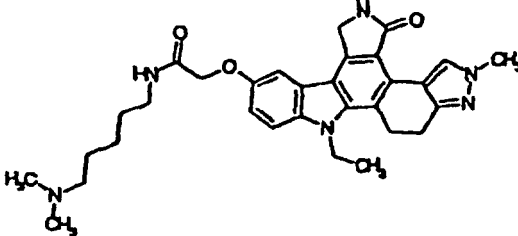
ES 2 326 225 T3

TABLA 4 (continuación)

Ej. N°	Estructura	MS m/e (M + 1)
109		541
110		557
111		529
112		563
113		577

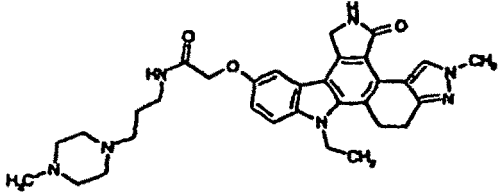
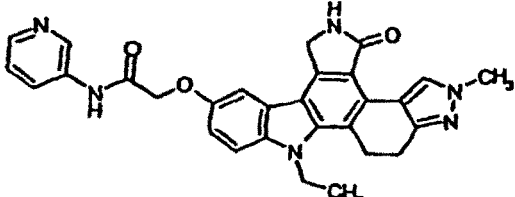
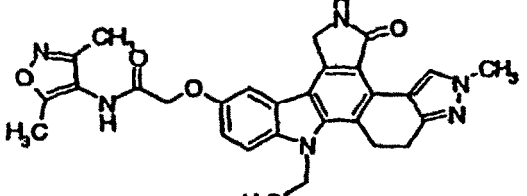
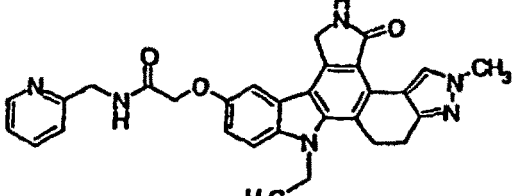
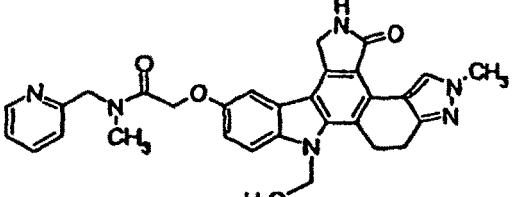
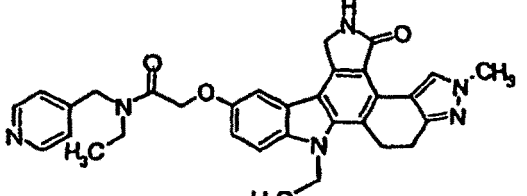
## ES 2 326 225 T3

TABLA 4 (continuación)

Ej. N°	Estructura	MS m/e (M + 1)
114		535
115		549
116		571
117		598
118		543

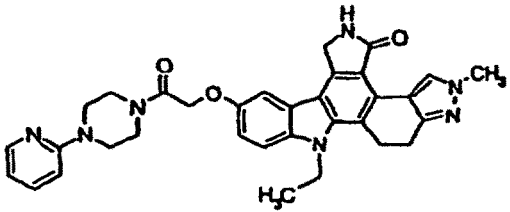
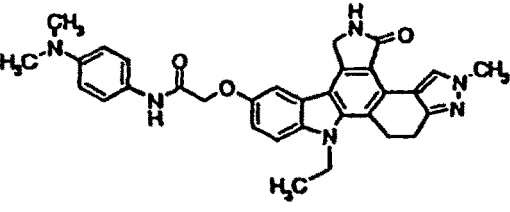
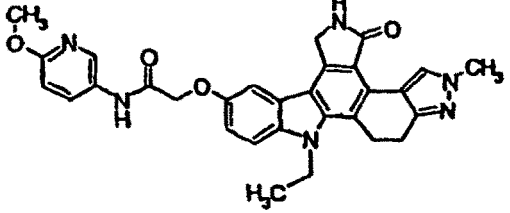
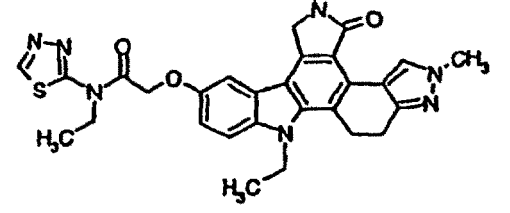
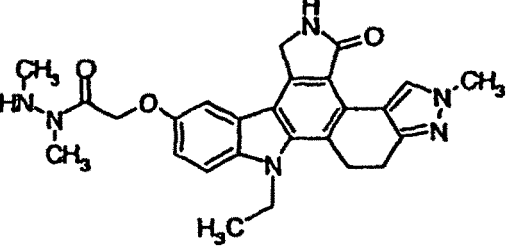
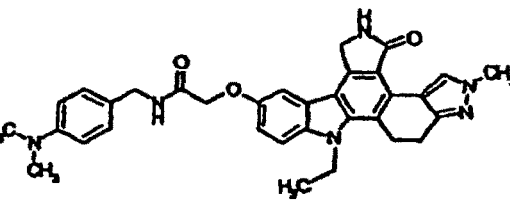
ES 2 326 225 T3

TABLA 4 (continuación)

Ej. N°	Estructura	MS m/e (M + 1)
119		570
120		507
121		525
122		521
123		535
124		549

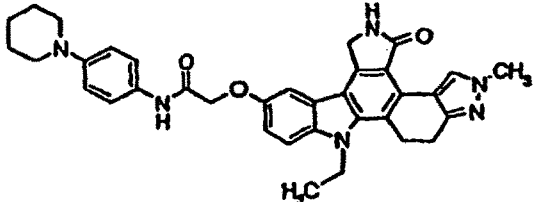
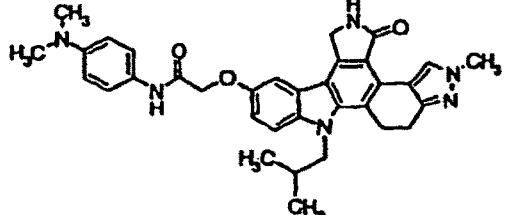
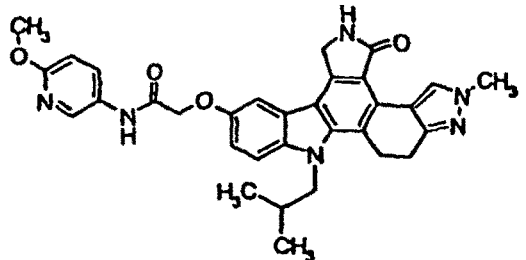
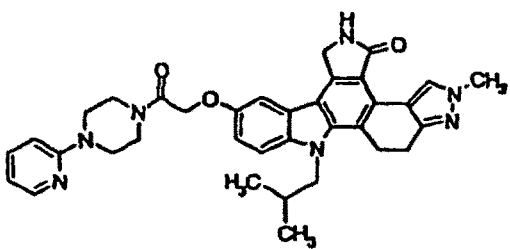
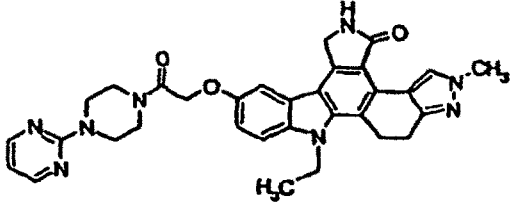
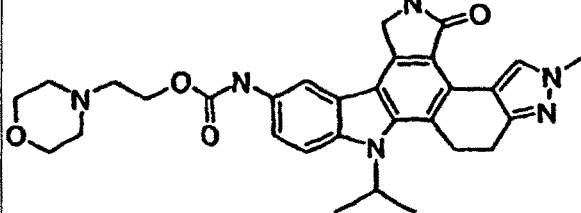
ES 2 326 225 T3

TABLA 4 (continuación)

Ej. Nº	Estructura	MS m/e (M + 1)
125		576
126		549
127		537
128		542
129		573
130		563

## ES 2 326 225 T3

TABLA 4 (continuación)

Ej. N°	Estructura	MS m/e (M + 1)
5 10 15		589
20		577
25 30		565
35 40		604
45 50		577
55 60		543

65

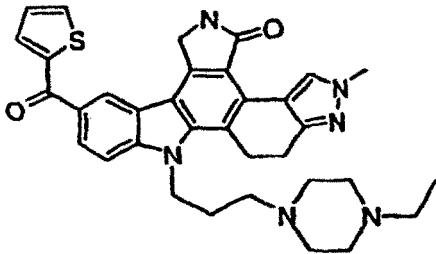
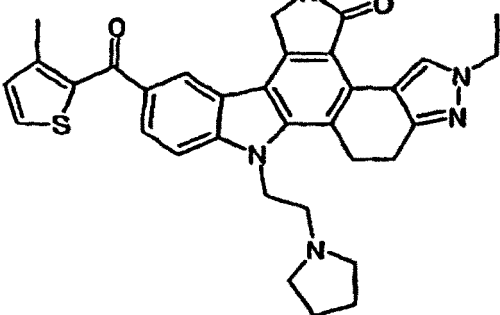
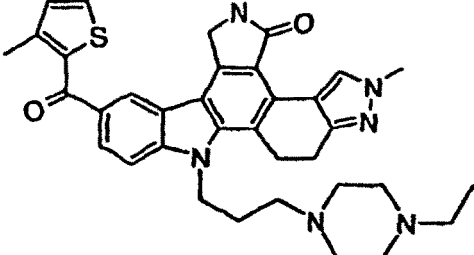
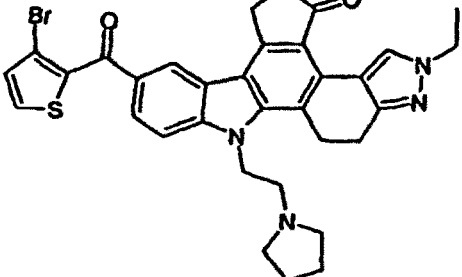
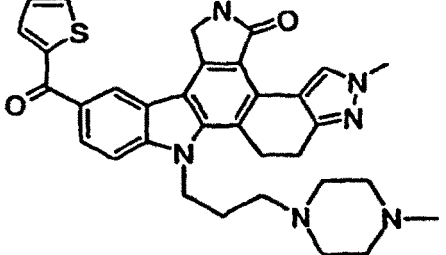
ES 2 326 225 T3

TABLA 4 (continuación)

Ej. N°	Estructura	MS m/e (M + 1)
201		575
202		590
203		576
204		577
205		607
206		621

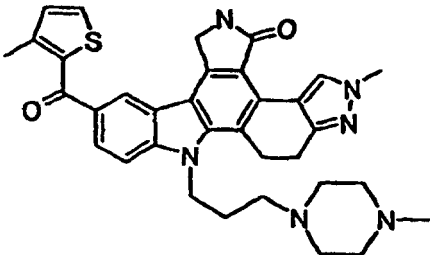
## ES 2 326 225 T3

TABLA 4 (continuación)

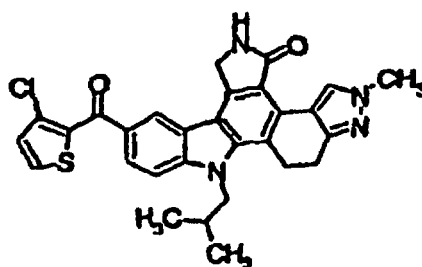
Ej. N°	Estructura	MS m/e (M + 1)
207		593
208		564
209		607
210		629
211		579

# ES 2 326 225 T3

TABLA 4 (continuación)

Ej. N°	Estructura	MS m/e (M + 1)
212		593

27. El compuesto de la reivindicación 1 en el que el compuesto es



28. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la reivindicación 1 y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

29. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-27 para uso en terapia.

30. El uso de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-27 para la fabricación de un medicamento para tratar un trastorno de próstata.

31. El uso de la reivindicación 30 en la que el trastorno de próstata es cáncer de próstata o hiperplasia benigna de próstata.

32. El uso de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-27 para la fabricación de un medicamento para tratar un trastorno angiogénico.

33. El uso de la reivindicación 32 en la que el trastorno angiogénico es cáncer de tumores sólidos, tumores hematológicos, degeneración macular, retinopatía del prematuro, retinopatía diabética, artritis reumatoide, psoriasis, endometriosis, o restenosis.

34. El uso de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-27 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno patológico.

35. El uso de la reivindicación 34 en el que el trastorno patológico es neoplasia, artritis crónica, fibrosis pulmonar, mielofibrosis, cicatrización anormal de la herida, o aterosclerosis.

36. El uso de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-27 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o trastorno neurodegenerativo.

37. El uso de la reivindicación 36 en la que la enfermedad o trastorno neurodegenerativo es la enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Parkinson, apoplejía, isquemia, enfermedad de Huntington, demencia por SIDA, epilepsia, esclerosis múltiple, neuropatía periférica, neuropatía periférica inducida por quimioterapia, neuropatía periférica relacionada con SIDA o lesión del cerebro o la médula espinal.

38. El uso de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-27 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento del mieloma o la leucemia múltiple.

39. El uso de la reivindicación 38 en el que la leucemia es leucemia mielógena aguda, leucemia mielógena crónica, leucemia linfocítica aguda, o leucemia linfocítica crónica.