

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 734 552**

51 Int. Cl.:

A61K 31/404 (2006.01)

A61K 31/496 (2006.01)

A61K 31/5377 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

G01N 33/68 (2006.01)

A61K 31/437 (2006.01)

C07D 209/14 (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 471/04 (2006.01)

C07D 495/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **15.04.2011** **PCT/EP2011/056068**

87 Fecha y número de publicación internacional: **20.10.2011** **WO11128455**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.04.2011** **E 11718960 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.06.2019** **EP 2558446**

54 Título: **Compuestos novedosos para el tratamiento de enfermedades asociadas a proteínas amiloides o de tipo amiloide**

30 Prioridad:

17.11.2010 EP 10191616

16.04.2010 EP 10160223

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
10.12.2019

73 Titular/es:

AC IMMUNE S.A. (100.0%)
EPFL Innovation Park, Building B
1015 Lausanne, CH

72 Inventor/es:

KROTH, HEIKO;
HAMEL, COTINICA;
BENDERITTER, PASCAL;
FROESTL, WOLFGANG;
SREENIVASACHARY, NAMPALLY y
MUHS, ANDREAS

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 734 552 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos novedosos para el tratamiento de enfermedades asociadas a proteínas amiloides o de tipo amiloide

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a compuestos novedosos que se pueden emplear en el tratamiento de un grupo de trastornos y anomalías asociados a la proteína amiloide, tales como enfermedad de Alzheimer, y de enfermedades o afecciones asociadas a proteínas de tipo amiloide. La presente invención se refiere además a composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos y al uso de estos compuestos para la preparación de medicamentos para el tratamiento de enfermedades o afecciones asociadas a proteínas de amiloide o de tipo amiloide. También se desvela un método de tratamiento de enfermedades o afecciones asociadas a proteínas de amiloide o de tipo amiloide.

Los compuestos de la presente invención también se pueden usar en el tratamiento de enfermedades oculares asociadas a cambios/anomalías patológicas en los tejidos del sistema visual, particularmente asociadas a cambios/anomalías patológicas relacionadas con amiloide-beta en los tejidos del sistema visual, tales como degradación neuronal. Dichas anomalías patológicas pueden ocurrir, por ejemplo, en diferentes tejidos del ojo, tales como la corteza visual que conduce a déficits visuales corticales; la cámara anterior y el nervio óptico que conducen a glaucoma; el cristalino que conduce a cataratas debido a la deposición de amiloide-beta; el cuerpo vítreo que conduce a amiloidosis ocular; la retina que conduce a degeneración retiniana primaria y degeneración macular, por ejemplo degeneración macular senil; el nervio óptico que conduce a drusas del nervio óptico, neuropatía óptica y neuritis óptica; y la córnea que conduce a distrofia reticular.

Antecedentes de la invención

Muchas enfermedades del envejecimiento se basan o asocian a proteínas de amiloide o de tipo amiloide y se caracterizan, en parte, por la acumulación de depósitos extracelulares de material amiloide o de tipo amiloide que contribuyen a la patogénesis, así como a la progresión de la enfermedad. Estas enfermedades incluyen, pero no se limitan a, trastornos neurológicos tales como enfermedad de Alzheimer (EA), enfermedades o afecciones caracterizadas por una pérdida de la capacidad de memoria cognitiva tales como, por ejemplo, deterioro cognitivo leve (DCL), demencia con cuerpos de Lewy, síndrome de Down, hemorragia cerebral hereditaria con amiloidosis (tipo holandés); el complejo Guam-Parkinson-demencia. Otras enfermedades que se basan o asocian a proteínas de tipo amiloide son la parálisis supranuclear progresiva, esclerosis múltiple; enfermedad de Creutzfeld-Jacob, enfermedad de Parkinson, demencia relacionada con VIH, ELA (esclerosis lateral amiotrófica), miositis por cuerpos de inclusión (MCI), diabetes de aparición en la adultez; amiloidosis cardíaca senil; tumores endocrinos y otras enfermedades, que incluyen enfermedades oculares asociadas a amiloide que se dirigen a diferentes tejidos del ojo, tales como la corteza visual, que incluyen déficits visuales corticales; la cámara anterior y el nervio óptico, que incluyen glaucoma; el cristalino, que incluye cataratas debido a la deposición de amiloide-beta; el cuerpo vítreo, que incluye amiloidosis ocular; la retina, que incluye degeneraciones retinianas primarias y degeneración macular, en particular degeneración macular senil; el nervio óptico, que incluye drusas del nervio óptico, neuropatía óptica y neuritis óptica; y la córnea, que incluye distrofia reticular.

Aunque la patogénesis de estas enfermedades puede ser diversa, sus depósitos característicos frecuentemente contienen muchos constituyentes moleculares compartidos. Hasta un grado significativo, esto puede ser atribuible a la activación local de vías pro-inflamatorias que así conducen a la deposición simultánea de componentes activados del complemento, reactantes de la fase aguda, moduladores inmunitarios y otros mediadores inflamatorios.

La enfermedad de Alzheimer (EA) es un trastorno neurológico que se cree que se provoca principalmente por placas de amiloide, una acumulación de depósito anormal de proteínas en el cerebro. El tipo más frecuente de amiloide encontrado en el cerebro de individuos afectados está compuesto principalmente de fibrillas de A β . La evidencia científica demuestra que un aumento en la producción y acumulación de la proteína de amiloide-beta en placas conduce a la muerte celular nerviosa, que contribuye al desarrollo y a la progresión de EA. La pérdida de células nerviosas en áreas estratégicas del cerebro, a su vez, provoca la reducción en los neurotransmisores y la alteración de la memoria. Las proteínas principalmente responsables de la acumulación de placas incluyen proteína precursora de amiloide (APP) y dos presenilinas (presenilina I y presenilina II). La escisión secuencial de la proteína precursora de amiloide (APP), que se expresa constitutivamente y se cataboliza en la mayoría de las células, por las enzimas β y γ -secretasa conduce a la liberación de un péptido A β de 39 a 43 aminoácidos. La degradación de APPs aumenta probablemente su tendencia a agregarse en placas. Es especialmente el fragmento de A β (1-42) que tiene una alta tendencia a formar agregados debido a dos restos de aminoácidos muy hidrófobos en su extremo C. Por tanto, se cree que el fragmento de A β (1-42) está principalmente implicado y es responsable del inicio de la formación de placas neuríticas en EA y de tener, por tanto, un alto potencial patológico. Por tanto, existe la necesidad de moléculas específicas que puedan dirigirse a difundir la formación de placas de amiloide.

Los síntomas de la EA se manifiestan lentamente y el primer síntoma puede ser solo un leve olvido. En esta etapa, los individuos pueden olvidar acontecimientos recientes, actividades, los nombres de personas o cosas familiares, y pueden no ser capaces de resolver simples problemas matemáticos. A medida que evoluciona la enfermedad, los

síntomas son más fácilmente reconocidos y llegan a ser lo suficientemente graves como para provocar que las personas con EA o sus miembros de la familia busquen ayuda médica. Los síntomas de la etapa media de la EA incluyen olvidar cómo hacer simples tareas tales como afeitarse, y se desarrollan problemas como el habla, entendimiento, lectura o escritura. Los pacientes con EA en la etapa final pueden llegar a estar ansiosos o agresivos, pueden marcharse de casa y por último lugar necesitan cuidado total.

Actualmente, la única forma definida de diagnosticar la EA es identificar placas y ovillos en tejido cerebral en una autopsia después de la muerte del individuo. Por tanto, los doctores solo pueden hacer un diagnóstico de EA "posible" o "probable" mientras que la persona está todavía viva. Usando los métodos actuales, los médicos pueden diagnosticar EA correctamente hasta el 90 por ciento de las veces usando varias herramientas para diagnosticar EA "probable". Los médicos hacen preguntas sobre la salud general de la persona, problemas médicos anteriores, y la historia de cualquier dificultad que tenga la persona llevando a cabo las actividades diarias. Las pruebas de comportamiento de memoria, resolución de problemas, atención, contar y lenguaje proporcionan información sobre la degeneración cognitiva y pruebas médicas tales como análisis de sangre, orina o líquido cefalorraquídeo, y gammagrafías cerebrales, pueden proporcionar alguna información adicional.

El tratamiento de la EA consiste en tratamientos basados en medicación y no basados en medicación. Los tratamientos que pretenden cambiar la evolución subyacente de la enfermedad (retrasar o revertir la progresión) han sido hasta la fecha muy poco satisfactorios. Se ha mostrado que las medicinas que restauran el déficit (defecto), o mal funcionamiento, en los mensajeros químicos de las células nerviosas (neurotransmisores), en particular los inhibidores de colinesterasa (ChEIs) tales como tacrina y rivastigmina, mejoran los síntomas. Los ChEIs impiden la degradación enzimática de neurotransmisores, aumentando la cantidad de mensajeros químicos disponibles para transmitir las señales nerviosas en el cerebro.

Para algunas personas en las etapas temprana y media de la enfermedad, los fármacos tacrina (COGNEX®, Morris Plains, NJ), donepezilo (ARICEPT®, Tokio, JP), rivastigmina (EXELON®, East Hanover, NJ) o galantamina (REMINYL®, New Brunswick, NJ) pueden ayudar a prevenir que algunos síntomas empeoren durante un tiempo limitado. Otro fármaco, memantina (NAMENDA®, New York, NY), ha sido autorizado para el tratamiento de EA de moderada a grave. Las medicaciones para EA también están disponibles para tratar las manifestaciones psiquiátricas de la EA. Por tanto, algunas medicinas pueden ayudar a controlar los síntomas del comportamiento de la EA tales como el insomnio, agitación, deambulación, ansiedad y depresión. El tratar estos síntomas hace frecuentemente que los pacientes estén más cómodos y facilita su cuidado a los cuidadores. Desafortunadamente, a pesar de los significativos avances en el tratamiento que muestran que esta clase de agentes es coherentemente mejor que un placebo, la enfermedad continúa evolucionando, y el efecto medio sobre el funcionamiento mental solo ha sido modesto. Muchos de los fármacos usados en la medicación para la EA, tales como, por ejemplo, ChEIs, también tienen efectos secundarios que incluyen disfunción gastrointestinal, toxicidad hepática y pérdida de peso.

Otras enfermedades que se basan en o asociadas a la acumulación y depósito de proteína de tipo amiloide son deterioro cognitivo leve, demencia con cuerpos de Lewy (DCL), esclerosis lateral amiotrófica (ELA), miositis por cuerpos de inclusión (MCI) y degeneración macular, en particular degeneración macular senil (DMS).

El deterioro cognitivo leve (DCL) es un término general que se define comúnmente como un ligero trastorno de la memoria, pero medible. Una persona con DCL experimenta problemas de memoria mayores que los normalmente esperados con el envejecimiento, pero no muestra otros síntomas de demencia, tales como criterio o razonamiento alterados.

La demencia con cuerpos de Lewy (DCL) es un trastorno neurodegenerativo que puede ocurrir en personas mayores de 65 años, que normalmente provoca síntomas de alteración cognitiva (pensamiento) y cambios anormales del comportamiento. Los síntomas pueden incluir deterioro cognitivo, signos neurológicos, trastorno del sueño y fallo autonómico. El deterioro cognitivo es la característica presente de la DCL en la mayoría de los casos. Los pacientes tienen episodios recurrentes de confusión que empeoran progresivamente. La fluctuación en la capacidad cognitiva se asocia frecuentemente a grados variables de atención y estado de alerta. El deterioro cognitivo y las fluctuaciones del pensamiento pueden variar con los minutos, horas, o días.

La esclerosis lateral amiotrófica (ELA) se caracteriza por la degeneración de las neuronas motoras superiores e inferiores. En algunos pacientes con ELA, puede estar presente demencia o afasia (ELA-D). La demencia es lo más comúnmente una demencia frontotemporal (DFT), y muchos de estos casos tienen inclusiones ubiquitina-positivas tau-negativas en neuronas del giro dentado y las capas superficiales de los lóbulos frontales y temporales.

La miositis por cuerpos de inclusión (MCI) es una enfermedad incapacitante normalmente encontrada en personas de más de 50 años, en la que las fibras musculares desarrollan inflamación y empiezan a atrofiarse - pero en la que se perdona el cerebro y los pacientes retienen todo su intelecto. Se encontró que dos enzimas implicadas en la producción de la proteína amiloide- β aumentaban dentro de las células musculares de pacientes con esta enfermedad muscular progresiva más común de personas mayores, en la que también aumenta amiloide- β .

La degeneración macular es una enfermedad ocular común que provoca el deterioro de la mácula, que es el área

central de la retina (el delgadísimo tejido en el fondo del ojo donde las células sensibles a la luz envían señales visuales al cerebro). La visión nítida y clara 'a la nada' se procesa por la mácula. El daño a la mácula da como resultado el desarrollo de papilas ópticas y visión borrosa o dismorfopsia. La degeneración macular senil (DMS) es una causa importante de deficiencia visual en los Estados Unidos y para personas de más de 65 años de edad es la principal causa de ceguera legal entre caucásicos. Aproximadamente 1,8 millones de estadounidenses de edad 40 años y superior tienen DMS avanzada, y otros 7,3 millones de personas con DMS intermedia están en un riesgo considerable de pérdida de visión. El gobierno estima que por el año 2020 habrá 2,9 millones de personas con DMS avanzada. Las víctimas de DMS son frecuentemente sorprendidas y les produce frustración encontrar lo poco que se conoce sobre las causas y el tratamiento de esta afección que causa ceguera.

Existen dos formas de degeneración macular: la degeneración macular seca y la degeneración macular húmeda. La forma seca, en la que las células de la mácula empiezan lentamente a desintegrarse, se diagnostica en el 85 por ciento de los casos de degeneración macular. Ambos ojos son normalmente afectados por la DMS seca, aunque un ojo puede perder visión mientras que el otro ojo sigue sin ser afectado. Las drusas, que son depósitos amarillos bajo la retina, son signos tempranos comunes de la DMS seca. El riesgo de desarrollar DMS seca avanzada o DMS húmeda aumenta a medida que aumenta el número o tamaño de las drusas. Es posible que la DMS seca progrese y provoque la pérdida de visión sin convertirse en la forma húmeda de la enfermedad; sin embargo, también es posible para la DMS seca de etapa temprana que cambie repentinamente a la forma húmeda.

La forma húmeda, aunque solo representa 15 por ciento de los casos, da como resultado 90 por ciento de la ceguera, y se considera DMS avanzada (no existe etapa temprana o intermedia de DMS húmeda). La DMS húmeda siempre va precedida por la forma seca de la enfermedad. A medida que empeora la forma seca, algunas personas empiezan a tener crecimiento anormal de vasos sanguíneos detrás de la mácula. Estos vasos son muy frágiles y pierden fluido y sangre (de ahí degeneración macular 'húmeda'), causando el rápido daño a la mácula.

La forma seca de DMS frecuentemente provocará inicialmente visión ligeramente borrosa. El centro de visión en particular puede entonces llegar a nublarse y esta región crece más a medida que avanza la enfermedad. No se pueden reconocer síntomas si solo está afectado un ojo. En la DMS húmeda, líneas rectas pueden parecer onduladas y puede ocurrir rápidamente la pérdida de visión central.

El diagnóstico de la degeneración macular normalmente implica un examen de ojo dilatado, prueba de agudeza visual y una inspección del fondo del ojo usando un procedimiento denominado fundoscopia para ayudar a diagnosticar DMS, y - si se sospecha de DMS húmeda - también se puede realizar angiografía con fluoresceína. Si la DMS seca llega a las etapas avanzadas, no existe tratamiento actual para prevenir la pérdida de visión. Sin embargo, una fórmula específica de alta dosis de antioxidantes y cinc puede retrasar o prevenir el progreso de la DMS intermedia a la etapa avanzada. Macugen® (inyección de pegaptanib sódico), fotocoagulación con láser y terapia fotodinámica pueden controlar el crecimiento anormal de vasos sanguíneos y la hemorragia de la mácula, que es útil para algunas personas que tienen DMS húmeda; sin embargo, la vista que ya se ha perdido no será restaurada por estas técnicas. Si ya se ha perdido vista, existen ayudas para baja visión que pueden ayudar a mejorar la calidad de vida.

Uno de los signos más tempranos de la degeneración macular senil (DMS) es la acumulación de depósitos extracelulares conocidos como drusas entre la lámina basal del epitelio pigmentario de la retina (RPE) y la membrana de Bruch (BM). Estudios recientes realizados por Anderson et al. han confirmado que las drusas contienen amiloide beta (Experimental Eye Research 78 (2004) 243-256).

Los priones provocan enfermedades neurodegenerativas tales como la tembladera en las ovejas, encefalopatía espongiiforme bovina en ganado vacuno y enfermedad de Creutzfeldt-Jacob en seres humanos. El único componente conocido de la partícula es la isoforma de la tembladera de la proteína, PrP^{Sc}. Aunque los priones se multiplican, no existe evidencia de que contengan ácido nucleico. PrP^{Sc} deriva de la proteína celular no infecciosa PrP^C por un proceso postraducciona durante el que PrP^C se somete a un profundo cambio conformacional.

La proteína de la tembladera PrP^{Sc} tiene una función crítica en la degeneración neuronal y durante el desarrollo de la enfermedad experimenta una transición de tres etapas del siguiente modo: PrP^C (isoforma celular normal de la proteína) - PrP^{Sc}: forma infecciosa (isoforma de la tembladera de la proteína) - proteína PrP27-30.

Dicha cascada de acontecimientos ocurre durante el desarrollo de la enfermedad de Creutzfeldt-Jacob (ECJ), kuru, síndrome de Gerstmann-Strausler-Scheinker (GSS), insomnio familiar fatal en el hombre, tembladera en las ovejas y cabras, encefalopatía en visón y encefalopatía espongiiforme bovina en ganado vacuno.

La proteína celular no tóxica (PrP^C) es una sialoglucoproteína de peso molecular 33000 a 35000 que se expresa predominantemente en neuronas. En las enfermedades mencionadas anteriormente, la PrP^C se convierte en una forma alterada (PrP^{Sc}), que es distinguible de su homólogo normal por su resistencia relativa a la digestión por proteasa. La PrP^{Sc} se acumula en el sistema nervioso central de animales e individuos afectados y su núcleo resistente a proteasas se agrega extracelularmente.

La amiloidosis no es una entidad de enfermedad individual, sino un grupo diverso de procesos de enfermedad progresiva caracterizados por depósitos de tejido extracelular de una proteína cerosa de tipo almidón denominada

amiloide, que se acumula en uno o más órganos o sistemas del cuerpo. A medida que se acumulan los depósitos de amiloide, empiezan a interferir con la función normal del órgano o sistema del cuerpo. Existen al menos 15 tipos diferentes de amiloidosis. Las formas principales son amiloidosis primaria sin antecedente conocido, amiloidosis secundaria tras alguna otra afección y amiloidosis hereditaria.

5 La amiloidosis secundaria ocurre en personas que tienen una infección crónica o enfermedad inflamatoria, tal como tuberculosis, una infección bacteriana denominada fiebre mediterránea familiar, infecciones óseas (osteomielitis), artritis reumatoide, inflamación del intestino delgado (ileítis granulomatosa), enfermedad de Hodgkin y lepra.

10 El glaucoma es un grupo de enfermedades del nervio óptico que implica la pérdida de células ganglionares de la retina (RGCs) en un patrón característico de neuropatía óptica. El glaucoma va frecuentemente acompañado, pero no siempre, por un aumento de la presión ocular, que puede ser un resultado del bloqueo de la circulación de acuosa o su drenaje.

15 Aunque la elevada presión intraocular es un factor de riesgo significativo para desarrollar glaucoma, no se puede definir umbral de presión intraocular que sería determinante de causar glaucoma.

El daño también se puede provocar por un mal riego sanguíneo a las fibras nerviosas ópticas vitales, una debilidad en la estructura del nervio, y/o un problema en la salud de las propias fibras nerviosas.

20 El glaucoma sin tratar conduce a daño permanente del nervio óptico y la pérdida resultante de campo visual, que puede progresar a ceguera.

25 Las RGCs son las células nerviosas que transmiten señales visuales desde el ojo hasta el cerebro. La caspasa-3 y caspasa-8, dos enzimas importantes en el proceso apoptótico, se activan en el proceso conduciendo a la apoptosis de RGCs. La caspasa-3 escinde la proteína precursora de amiloide (APP) para producir fragmentos neurotóxicos, que incluyen amiloide β . Sin el efecto protector de APP, la acumulación de amiloide β en la capa de células ganglionares de la retina da como resultado la muerte de RGCs y la pérdida de visión irreversible.

30 Los diferentes tipos de glaucomas se clasifican como glaucomas de ángulo abierto, si la afección es crónica, o glaucomas de ángulo cerrado, si el glaucoma agudo ocurre de repente. El glaucoma normalmente afecta a ambos ojos, pero la enfermedad puede progresar más rápidamente en un eje que en el otro.

35 El glaucoma crónico de ángulo abierto (GCAA), también conocido como glaucoma primario de ángulo abierto (GPAA), es el tipo más común de glaucoma. El GCAA se provoca por el bloqueo microscópico en la red trabecular, que disminuye el drenaje del flujo de salida acuoso en el canal de Schlemm y aumenta la presión intraocular (PIO). La GPAA normalmente afecta a ambos ojos y está fuertemente asociada a la edad y a un antecedente familiar positivo. Su frecuencia aumenta en personas ancianas, ya que el mecanismo de drenaje ocular puede obstruirse gradualmente con el envejecimiento. El aumento en la presión intraocular en sujetos afectados por glaucoma crónico de ángulo
40 abierto no va acompañado por ningún síntoma hasta que se siente la pérdida en el área visual central.

El glaucoma agudo de cierre de ángulo (GACA) o glaucoma de ángulo cerrado es un tipo relativamente raro de glaucoma caracterizado por un repentino aumento en la presión intraocular hasta 35 a 80 mmHg, que conduce a dolor
45 intenso y pérdida irreversible de visión. El repentino aumento de la presión se provoca por el cierre del ángulo de filtración y el bloqueo de los canales de drenaje. Individuos con estrechos ángulos tienen un riesgo elevado de un repentino cierre del ángulo. El GACA normalmente ocurre monocularmente, pero existe riesgo en ambos ojos. La edad, cataratas y pseudoexfoliación también son factores de riesgo, puesto que se asocian a agrandamiento del cristalino y cierre o estrechamiento del ángulo. Un ataque de glaucoma repentino se puede asociar a dolor intenso del ojo y cefalea, ojo inflamado, náuseas, vómitos y visión borrosa.

50 El glaucoma de mecanismo combinado o mixto es una mezcla o combinación de glaucoma de ángulo abierto y cerrado. Afecta a pacientes con ACG agudo cuyo ángulo se abre después de iridotomía con láser, pero que continúan requiriendo medicaciones para el control de la PIO, así como pacientes con GPAA o glaucoma pseudoexfoliante que gradualmente desarrollan estrechamiento del ángulo.

55 El glaucoma de tensión normal (GTN), también conocido como glaucoma de tensión baja (GTB), se caracteriza por daño progresivo del nervio óptico y pérdida de visión periférica similar a los vistos en otros tipos de glaucoma; sin embargo, la presión intraocular está en el intervalo normal o incluso por debajo de lo normal.

60 El glaucoma congénito (infantil) es un tipo relativamente poco común, heredado, de glaucoma de ángulo abierto. El desarrollo insuficiente del área de drenaje da como resultado la elevada presión en el ojo que puede conducir a la pérdida de visión por daño del nervio óptico y a un ojo agrandado. El diagnóstico y tratamiento tempranos son críticos para preservar la visión en lactantes y niños afectados por la enfermedad.

65 El glaucoma secundario puede resultar de una lesión ocular, inflamación en el iris del ojo (iritis), diabetes, cataratas, o uso de esteroides en individuos susceptibles a los esteroides. El glaucoma secundario también se puede asociar a

desprendimiento de retina u oclusión o bloqueo de la vena retiniana.

El glaucoma pigmentario se caracteriza por el desprendimiento de gránulos de pigmento del iris. Los gránulos provocan el bloqueo del sistema de drenaje del ojo, conduciendo al aumento de la presión intraocular y daño al nervio óptico.

5 El glaucoma exfoliante (pseudoexfoliación) se caracteriza por depósitos de material escamoso sobre la cápsula anterior y en el ángulo del ojo. La acumulación del material escamoso bloquea el sistema de drenaje y aumenta la presión del ojo.

10 El diagnóstico de glaucoma se puede hacer usando diversas pruebas. La tonometría determina la presión en el ojo midiendo el tono o firmeza de su superficie. Están disponibles varios tipos de tonómetros para este ensayo, siendo el más común el tonómetro de aplanamiento. La paquimetría determina el espesor de la córnea que, a su vez, mide la presión intraocular. La gonioscopia permite el examen del ángulo de filtrado y el área de drenaje del ojo. La gonioscopia también puede determinar si los vasos sanguíneos anormales pueden estar bloqueando el drenaje del fluido acuoso fuera del ojo. La oftalmoscopia permite el examen del nervio óptico y puede detectar descenso de la capa de la fibra nerviosa o cambios en el disco óptico, o escotadura (ahuecamiento) de esta estructura, que se puede provocar por aumento de la presión intraocular o retirada axónica. La gonioscopia también es útil en la evaluación del daño al nervio por mala circulación sanguínea o aumento de la presión intraocular. Los ensayos de campo visual mapean el campo de visión, subjetivamente, que puede detectar signos de daño glaucomatoso al nervio óptico. Esto se representa por patrones específicos de pérdida del campo visual. La tomografía de coherencia ocular, una medida objetiva de la pérdida de capa de fibra nerviosa, se lleva a cabo mirando el espesor de la capa de fibra nerviosa óptica (alterada en glaucoma) mediante un diferencial en la transmisión de la luz a través de tejido axónico dañado.

25 Las drusas del nervio óptico son concreciones globulares de proteína y sales de calcio que se cree que representan secreciones a través de estructuras vasculares congénitamente alteradas que afectan la capa de fibra nerviosa axónica. Estas acumulaciones aparecen en la capa de fibra nerviosa peripapilar y se cree que dañan la capa de fibra nerviosa ya sea directamente por compresión o indirectamente mediante alteraciones del suministro vascular a la capa de fibra nerviosa. Normalmente se hacen visibles después de la primera década de vida en individuos afectados. Ocurre casi siempre en ambos ojos, pero también puede afectar a un ojo, y puede provocar pérdida leve de la visión periférica durante muchos años.

La neuropatía óptica es una enfermedad caracterizada por daño al nervio óptico provocado por desmielinización, bloqueo del riego sanguíneo, deficiencias nutricionales o toxinas. Las neuropatías ópticas desmielinizantes (véase neuritis óptica más adelante) se provocan normalmente por un proceso desmielinizante subyacente, tal como esclerosis múltiple. El bloqueo del riego sanguíneo, conocido como neuropatía óptica isquémica, puede conducir a la muerte o disfunción de células nerviosas ópticas. La neuropatía óptica isquémica no arterítica ocurre normalmente en personas de mediana edad. Los factores de riesgo incluyen hipertensión arterial, diabetes y aterosclerosis. La neuropatía óptica isquémica arterítica ocurre normalmente en personas mayores después de inflamación de las arterias (arteritis), particularmente la arteria temporal (arteritis temporal). La pérdida de visión puede ser rápida o se puede desarrollar gradualmente durante de 2 a 7 días y el daño puede ser a uno o ambos ojos. En personas con neuropatía óptica provocada por la exposición a una toxina o a una deficiencia nutricional, normalmente se afectan ambos ojos.

45 Aproximadamente 40 % de las personas con neuropatía óptica isquémica no arterítica experimentan mejora espontánea con el tiempo. La neuropatía óptica isquémica no arterítica se trata controlando la tensión arterial, la diabetes y los niveles de colesterol. La neuropatía óptica isquémica arterítica se trata con altas dosis de corticosteroides para prevenir pérdida de visión en el segundo ojo.

50 La neuritis óptica está asociada a pérdida de visión leve o grave en uno o ambos ojos y se puede provocar por un proceso desmielinizante sistémico (véase anteriormente), infección viral, vacunación, meningitis, sífilis, esclerosis múltiple e inflamación intraocular (uveítis). El movimiento del ojo puede ser doloroso y la visión se puede deteriorar con episodios repetidos. El diagnóstico implica examinar las reacciones de las pupilas y determinar si el disco óptico está hinchado. La imagen por resonancia magnética (IRM) puede mostrar pruebas de esclerosis múltiple o, rara vez, un tumor que presiona el nervio óptico, en cuyo caso la visión mejora una vez que se alivia la presión tumoral. La mayoría de los casos de neuritis óptica mejoran a lo largo de varios meses sin tratamiento. En algunos casos, puede ser necesario el tratamiento con corticosteroides intravenosos.

60 Una catarata es una opacidad que se desarrolla en el cristalino del ojo o en su envoltura. Las cataratas normalmente provocan pérdida de visión progresiva y pueden provocar ceguera si se dejan sin tratar. En la catarata morgagniana, la corteza de la catarata se licua progresivamente para formar un fluido blanco lechoso y puede provocar inflamación grave si se rompe y tiene fugas la cápsula del cristalino. Si se deja sin tratar, la catarata también puede provocar glaucoma facomórfico. Las cataratas pueden ser de naturaleza congénita o ser provocadas por factores genéticos, edad avanzada, exposición a ultravioleta a largo plazo, exposición a radiación, diabetes, lesión ocular o traumatismo físico.

65 La cirugía extracapsular (ECEC) es el tratamiento más eficaz para tratar las cataratas. En la cirugía, se retira el

cristalino, pero se deja intacta la mayor parte de la cápsula del cristalino. Normalmente se usa facoemulsificación, una incisión pequeña en el lateral de la córnea, para romper la lente antes de su extracción.

La amiloidosis ocular es un trastorno hereditario asociado a la polineuropatía amiloidótica familiar (PAF) de tipo I y caracterizada por vasos conjuntivos anormales, queratoconjuntivitis seca, anomalías pupilares y, en algunos casos, opacidades vítreas y glaucoma secundario. La PAF de tipo I está asociada a mutaciones en la transtiretina (TTR), una proteína del plasma tetramérica (prealbúmina) sintetizada en el hígado, el pigmento retiniano epitelio 2 y el plexo corioideo del cerebro. Diferentes mutaciones provocan que la transtiretina polimerice en una estructura plegada de fibrillas de amiloide, que conduce a amiloidosis hereditaria. La mutación más frecuente es TTR-met303, en la que la metionina reemplaza a la valina en la posición 30 en la transtiretina.

La PAF de tipo IV está asociada a distrofia corneal reticular (DCR). La distrofia corneal reticular es una amiloidosis corneal heredada primaria, normalmente bilateral, caracterizada por la presencia de líneas reticulares refringentes con un doble contorno en el estroma corneal. La DCR de tipo I (Biber-Haab-Dimmer) es un trastorno corneal autosómico dominante, bilateralmente simétrico, caracterizado por la presencia de numerosas líneas reticulares finas translúcidas con puntos blancos y turbidez suave en las capas superficial y media del estroma central. Los síntomas comienzan durante la primera o segunda décadas de vida, provocando una pérdida progresiva de visión. La mayoría de los pacientes requieren un trasplante de córnea a los 40 años de edad. La DCR de tipo II está asociada a amiloidosis sistémica (síndrome de Meretoja) y se caracteriza por la presencia de líneas reticulares gruesas en el limbo, córnea central y estroma. La visión no se ve afectada hasta un periodo posterior de la vida. La DCR de tipo III afecta a personas de mediana edad y se caracteriza por la presencia de líneas reticulares gruesas que se extienden de limbo a limbo. La DCR de tipo III A se caracteriza por la acumulación de depósitos de amiloide en el estroma y la presencia de cintas de amiloide entre el estroma y la capa de Bowman. La DCR de tipo III A difiere de la DCR de tipo III debido a la presencia de erosiones corneales, la aparición en blancos y el patrón de herencia autosómica dominante.

El síndrome de Down (SD) o trisomía del 21 es el trastorno genético más común con una incidencia de aproximadamente 1:700 nacimientos vivos, y frecuentemente se asocia con diversas anomalías congénitas. El trastorno, que está provocado por la presencia de un cromosoma 21 adicional, está asociado a depósitos prematuros de la proteína formadora de placas amiloide-beta y el desarrollo de enfermedad de Alzheimer al llegar a la mediana edad. Además, muchas personas afectadas con SD padecen cataratas que comienzan en la infancia y muchos padecen glaucoma congénito. Puesto que el gen para la proteína precursora de amiloide, que se escinde para formar amiloide-beta, está localizado en la rama larga del cromosoma 21 en seres humanos, la expresión en exceso de este gen puede conducir al aumento de los niveles de proteína precursora de amiloide y a la deposición de amiloide en síndrome de Down.

No existe cura para el glaucoma. Las medicaciones para el tratamiento del glaucoma incluyen agentes que reducen la producción del humor acuoso en el ojo, tales como beta-bloqueantes (Timoptic, Betoptic), inhibidores de la anhidrasa carbónica (Trusopt, Azopt) y agonistas alfa (Alphagan, lopiclina), y agentes que redirigen el drenaje del humor acuoso a través de una vía diferente en el fondo del ojo, tales como prostaglandina (Xalatan). Las cirugías láser incluyen trabeculoplastia, un procedimiento que ayuda a que el humor acuoso deje el ojo más eficazmente. Según la Fundación del Glaucoma, casi 80 % de los pacientes responden bastante bien al procedimiento para retardar o evitar cirugía adicional. Sin embargo, la presión aumenta de nuevo en los ojos de la mitad de todos los pacientes en el plazo de dos años después de la cirugía láser, según el Instituto Nacional del Ojo. Se realiza cirugía con incisión si los tratamientos con medicación y láser inicial no tienen éxito en reducir la presión dentro del ojo. Un tipo de cirugía, una trabeculectomía, crea una apertura en la pared del ojo de manera que se puede drenar el humor acuoso. Sin embargo, aproximadamente un tercio de los pacientes con trabeculectomía desarrollan cataratas en el plazo de cinco años, según la Fundación del Glaucoma. Si fracasa la trabeculectomía, los procedimientos de incisión adicionales incluyen colocar un tubo de drenaje en el ojo entre la córnea y el iris y el uso de un tratamiento de láser o de congelación para destruir tejido en el ojo que crea el humor acuoso. La cirugía puede salvar la visión restante en el paciente, pero no mejora la vista. La visión puede de hecho empeorar después de la cirugía.

La degeneración macular senil (DMS) es una causa importante de ceguera entre caucásicos de más de 65 años de edad. Aunque recientemente se ha realizado mucho progreso en la investigación de la degeneración macular, no existen tratamientos que rescaten la muerte celular neuronal que ocurre durante el transcurso de la enfermedad. Tampoco hay tratamientos definitivos para otras enfermedades oculares asociadas a la degradación neuronal relacionada con amiloide-beta, tales como déficits visuales corticales, drusas del nervio óptico, neuropatía óptica, neuritis óptica, amiloidosis ocular y distrofia reticular.

Los depósitos de amiloide contienen normalmente tres componentes. Las fibrillas de la proteína amiloide, que representan aproximadamente 90 % del material de amiloide, comprenden uno de varios tipos diferentes de proteínas. Estas proteínas son capaces de plegarse en las denominadas fibrillas de hoja "plegada en beta", una configuración de proteína única que presenta sitios de unión para rojo Congo que da como resultado las propiedades de tinción únicas de la proteína amiloide. Además, los depósitos de amiloide están estrechamente asociados al componente de amiloide P (pentagonal) (AP), una glucoproteína relacionada con el amiloide P de suero normal (SAP), y con glucosaminoglicanos sulfatados (GAG), hidratos de carbono complejos de tejido conjuntivo.

Un desarrollo hacia el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer y las enfermedades priónicas ha sido el diseño de moléculas que se unen a la conformación anormal de hoja β de A β y PrP, respectivamente, previniendo así la agregación de estas moléculas. La conformación de hoja β de los péptidos se caracteriza por que se forman enlaces de hidrógeno en un patrón regular entre cadenas vecinas de aminoácidos. Esta disposición conduce a una estructura tridimensional estable. Los aceptores de enlace de H (grupo C=O) y los donantes de enlace de H (grupo NH) se alternan en péptidos de hoja β que existen de forma natural con los átomos a los que se van a unir que están aproximadamente en una línea. Dentro de cada cadena de aminoácidos, las distancias entre donantes de enlace de H y aceptores de enlace de H vecinos están dentro de intervalos específicos. En particular, la distancia entre el donante de enlace de H (grupo NH) y el aceptor de enlace de H (grupo C=O) dentro de un resto de aminoácido es desde 3,5 hasta 4,0 Å. La distancia entre el aceptor de enlace de H (grupo C=O) de un resto de aminoácido y el donante de enlace de H (grupo NH) del siguiente resto de aminoácido que participa en la unión entre cadenas es desde 2,6 hasta 2,9 Å. En otras palabras, las distancias entre donantes de enlace de H y aceptores de enlace de H vecinos dentro de una cadena de aminoácidos alternan entre los siguientes intervalos:

Donante de enlace de H (aminoácido 1) – aceptor de enlace de H (aminoácido 1) = 3,5 a 4,0 Å;

Aceptor de enlace de H (aminoácido 1) – donante de enlace de H (aminoácido 2) = 2,6 a 2,9 Å.

Los ligandos que se diseñan para unir hojas β tienen idealmente un orden de donantes de enlace de H y aceptores de enlace H que es complementario al orden de donantes de enlace de H y aceptores de enlace H en las cadenas de aminoácidos de la hoja β .

El documento de patente WO 2007/002433 describe ciertos derivados de pirrolo[2,3-*b*]piridina que se establece que son adecuados como inhibidores de proteínas cinasas.

El documento de patente WO2008/067121 se refiere a un método de tratamiento o gestión del deterioro cognitivo asociado al trastorno por déficit de atención/hiperactividad en un paciente, que comprende disminuir la actividad del transportador de prolina en el paciente.

Era un objeto de la presente invención proporcionar compuestos que se pudieran emplear en el tratamiento de enfermedades o afecciones asociadas a proteínas de amiloide o de tipo amiloide, que incluyen amiloidosis. Los compuestos deben ser capaces de atravesar la barrera hematoencefálica. Además, deben ser farmacéuticamente aceptables, en particular, no deben tener propiedades mutagénicas o carcinogénicas o ser metabólicamente inestables.

Un objeto adicional de la invención es proporcionar opciones de tratamiento mejoradas para sujetos afectados por las enfermedades oculares asociadas a cambios/anomalías patológicas en los tejidos del sistema visual, particularmente asociadas a cambios/anomalías patológicas relacionadas con amiloide-beta en los tejidos del sistema visual, tales como, por ejemplo, degradación neuronal. Dichas anomalías patológicas pueden ocurrir, por ejemplo, en diferentes tejidos del ojo, tales como la corteza visual que conduce a déficits visuales corticales; la cámara anterior y el nervio óptico que conducen a glaucoma; el cristalino que conduce a cataratas debido a la deposición de amiloide-beta; el cuerpo vítreo que conduce a amiloidosis ocular; la retina que conduce a degeneración retiniana primaria y degeneración macular, por ejemplo degeneración macular senil; el nervio óptico que conduce a drusas del nervio óptico, neuropatía óptica y neuritis óptica; y la córnea que conduce a distrofia reticular.

Los presentes inventores han descubierto sorprendentemente que estos objetos se pueden lograr por los compuestos de la fórmula general (I) como se describen en lo sucesivo.

Sumario de la invención

Por consiguiente, la presente invención se refiere a un compuesto de la fórmula general (I).

En un aspecto adicional, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica o una formulación radiofarmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula general (I).

Otro aspecto más de la presente invención se refiere a un compuesto de la fórmula general (I) para su uso en el tratamiento o la prevención de enfermedades o afecciones asociadas a proteínas de amiloide o de tipo amiloide, que incluyen amiloidosis.

También se desvela en el presente documento un método de tratamiento de enfermedades o afecciones asociadas a proteínas de amiloide o de tipo amiloide, que comprende administrar a un sujeto en necesidad de tal tratamiento una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula general (I).

Otro aspecto más de la presente invención se refiere a un compuesto de la fórmula general (I) para su uso en el tratamiento, prevención o alivio de los efectos de las enfermedades o afecciones oculares asociadas a cambios/anomalías patológicas en los tejidos del sistema visual.

También se desvela en el presente documento un método de tratamiento o alivio de los efectos de las enfermedades oculares asociadas a cambios/anomalías patológicas en los tejidos del sistema visual que comprende administrar a un sujeto en necesidad de tal tratamiento una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula general (I).

Las enfermedades oculares asociadas a cambios/anomalías patológicas en los tejidos del sistema visual están asociadas particularmente a cambios/anomalías patológicas relacionadas con amiloide-beta en los tejidos del sistema visual, tales como, por ejemplo, degradación neuronal. Dichas anomalías patológicas pueden ocurrir, por ejemplo, en diferentes tejidos del ojo, tales como la corteza visual que conduce a déficits visuales corticales; la cámara anterior y el nervio óptico que conducen a glaucoma; el cristalino que conduce a cataratas debido a la deposición de amiloide-beta; el cuerpo vítreo que conduce a amiloidosis ocular; la retina que conduce a degeneración retiniana primaria y degeneración macular, por ejemplo degeneración macular senil; el nervio óptico que conduce a drusas del nervio óptico, neuropatía óptica y neuritis óptica; y la córnea que conduce a distrofia reticular.

En un aspecto adicional, la invención se refiere a una mezcla (tal como una composición farmacéutica) que comprende un compuesto según la presente invención y al menos un compuesto biológicamente activo adicional y/o un vehículo y/o un diluyente y/o un excipiente farmacéuticamente aceptable. La sustancia biológicamente activa adicional pueden ser un compuesto conocido usado en la medicación de enfermedades y trastornos que se provocan por o asociados a proteínas de amiloide o de tipo amiloide que incluyen amiloidosis, un grupo de enfermedades y trastornos asociados a proteína amiloide o de tipo amiloide tal como la proteína A β implicada en la enfermedad de Alzheimer.

El compuesto o sustancia biológicamente activa adicional puede ejercer su efecto biológico por el mismo mecanismo o un mecanismo similar que el compuesto según la invención o por un mecanismo de acción sin relacionar o por una multiplicidad de mecanismos de acción relacionados y/o sin relacionar.

También se desvela un método de recogida de datos para el diagnóstico de una enfermedad o afección asociada a amiloide en una muestra que comprende:

- (a) poner una muestra sospechosa de contener una proteína amiloide en contacto con un compuesto según la presente invención;
- (b) dejar que el compuesto se una a la proteína amiloide;
- (c) detectar el compuesto unido a la proteína; y
- (d) opcionalmente correlacionar la presencia o ausencia de compuesto que se une con la proteína amiloide con la presencia o ausencia de la proteína amiloide en la muestra.

Otra realización de la presente invención es un método de determinación del grado de carga de placas amiloidogénicas en un tejido y/o un líquido corporal que comprende:

- (a) proporcionar una muestra representativa del tejido y/o líquido corporal en investigación;
- (b) probar la muestra para la presencia de la proteína amiloide con un compuesto según la presente invención;
- (c) determinar la cantidad de compuesto unido a la proteína amiloide; y
- (d) calcular la carga de placas en el tejido y/o líquido corporal.

Un aspecto adicional se refiere a un método de recogida de datos para determinar una predisposición a una enfermedad o afección asociada a amiloide en un paciente que comprende detectar la unión específica de un compuesto según la presente invención a una proteína amiloide en una muestra (invención) o *in situ* (referencia) que comprende las etapas de:

- (a) poner la muestra o una parte o área del cuerpo específica del cuerpo que se sospecha que contiene la proteína amiloide en contacto con un compuesto según la presente invención, compuesto que se une específicamente a la proteína amiloide;
- (b) dejar que el compuesto se una a la proteína amiloide para formar un complejo de compuesto/proteína;
- (c) detectar la formación del complejo de compuesto/proteína;
- (d) opcionalmente correlacionar la presencia o ausencia del complejo de compuesto/proteína con la presencia o ausencia de la proteína amiloide en la muestra o parte o área del cuerpo específica; y
- (e) opcionalmente comparar la cantidad del complejo de compuesto/proteína con un valor de control normal.

Otro aspecto más es un método de recogida de datos para monitorizar la enfermedad residual mínima en un paciente tras el tratamiento con un anticuerpo o una composición de vacuna, en donde el método comprende:

- (a) poner una muestra (invención) o una parte o área del cuerpo específica del cuerpo (referencia) sospechoso de contener una proteína amiloide en contacto con un compuesto según la presente invención, compuesto que se une específicamente a la proteína amiloide;
- (b) dejar que el compuesto se una a la proteína amiloide para formar un complejo de compuesto/proteína;
- (c) detectar la formación del complejo de compuesto/proteína;
- (d) opcionalmente correlacionar la presencia o ausencia del complejo de compuesto/proteína con la presencia o

ausencia de la proteína amiloide en la muestra o parte del cuerpo o área del cuerpo específica; y
(e) opcionalmente comparar la cantidad del complejo de compuesto/proteína con un valor de control normal.

También se describe un método de recogida de datos para predecir la sensibilidad de un paciente que está tratándose con un anticuerpo o una composición de vacuna que comprende:

(a) poner una muestra (invención) o una parte o área del cuerpo específica del cuerpo (referencia) sospechoso de contener una proteína amiloide en contacto con un compuesto según la presente invención, compuesto que se une específicamente a la proteína amiloide;

(b) dejar que el compuesto se una a la proteína amiloide para formar un complejo de compuesto/proteína;

(c) detectar la formación del complejo de compuesto/proteína;

(d) opcionalmente correlacionar la presencia o ausencia del complejo de compuesto/proteína con la presencia o ausencia de la proteína amiloide en la muestra o parte del cuerpo o área del cuerpo específica; y

(e) opcionalmente comparar la cantidad del complejo de compuesto/proteína con un valor de control normal.

Un aspecto adicional de la presente invención es un kit de prueba para la detección y el diagnóstico de una enfermedad o afección asociada a amiloide que comprende un compuesto según la presente invención.

En otro aspecto de la presente invención, un compuesto según la presente invención es para su uso en inhibir la agregación de proteínas, en particular para su uso en inhibir la agregación de A β 1-42, agregación de Tau o agregación de alfa-sinucleína.

En un aspecto de la invención, se desvela el uso del compuesto según la presente invención para la preparación de un medicamento para (a) reducir la carga de placas de amiloide β , y/o (b) inhibir la formación de placas de amiloide β y/o (c) retrasar el aumento de carga de amiloide en el cerebro de un paciente.

Una realización adicional de la divulgación proporciona un método de (a) reducir la carga de placas de amiloide β , y/o (b) inhibir la formación de placas de amiloide β y/o (c) retrasar el aumento de carga de amiloide en el cerebro de un sujeto que comprende administrar a un sujeto en necesidad de tal tratamiento una cantidad eficaz de un compuesto según la presente invención.

En otra realización más, un compuesto según la presente invención es para su uso en (a) la reducción de la carga de placas de amiloide β , y/o (b) la inhibición de la formación de placas de amiloide β y/o (c) el retraso del aumento de carga de amiloide en el cerebro de un paciente.

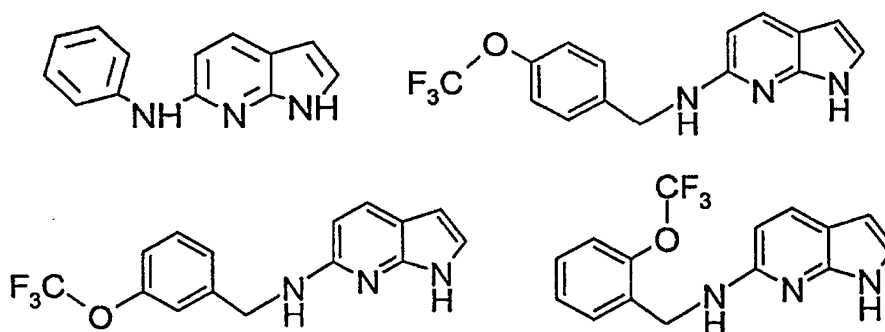
Según un aspecto adicional, la presente invención se refiere al uso del compuesto según la presente invención para la preparación de un medicamento para retener o aumentar la capacidad de memoria cognitiva en un sujeto que padece deterioro de la memoria.

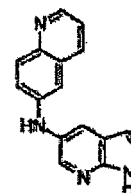
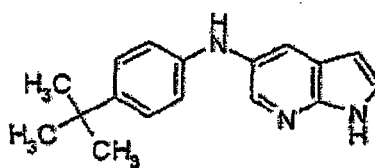
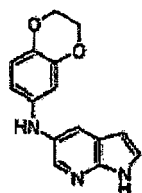
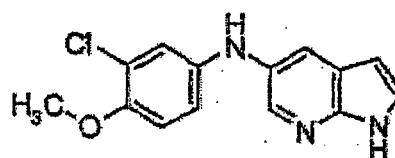
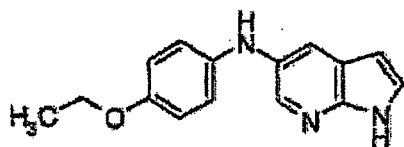
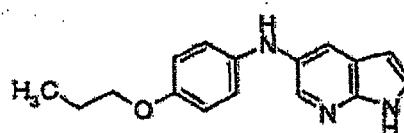
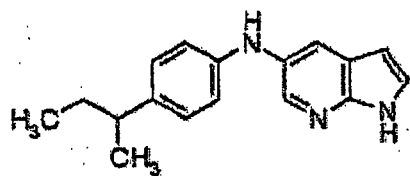
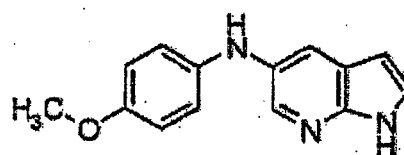
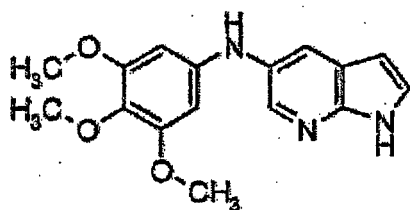
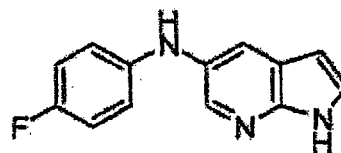
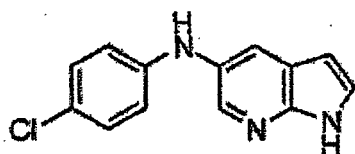
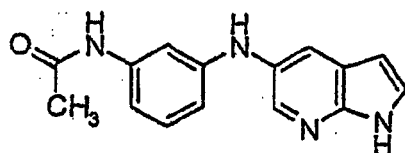
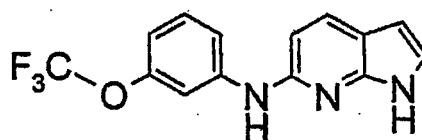
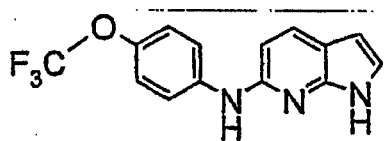
Según otro aspecto, la presente divulgación proporciona un método de retención o aumento de la capacidad de memoria cognitiva en un sujeto que padece deterioro de la memoria que comprende administrar a un sujeto en necesidad de tal tratamiento una cantidad eficaz de un compuesto según la presente invención.

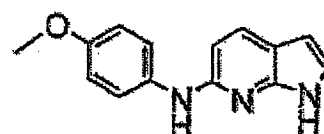
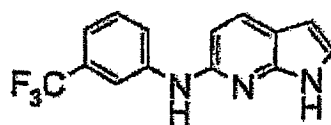
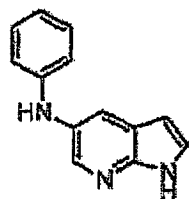
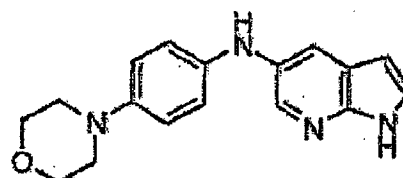
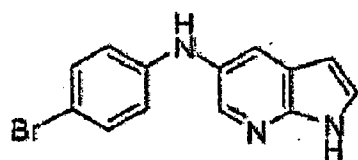
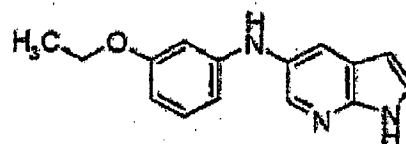
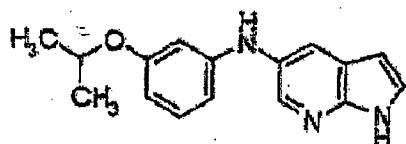
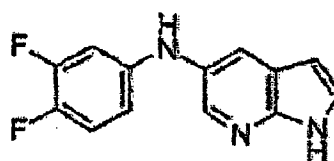
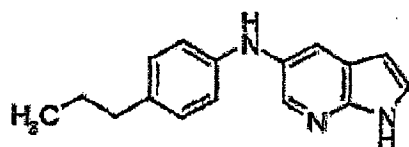
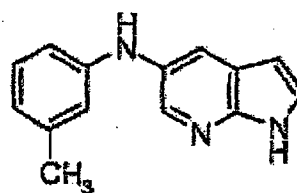
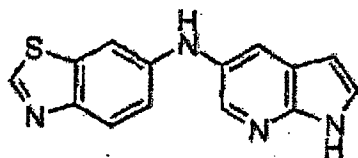
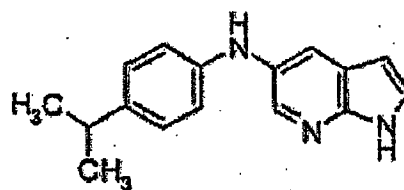
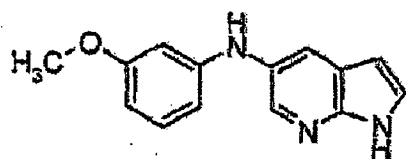
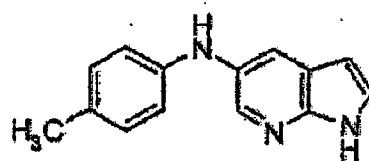
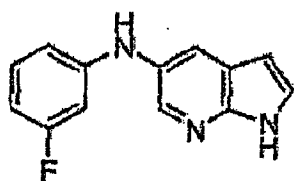
Otro aspecto más de la presente invención se refiere a un compuesto según la presente invención para su uso en la retención o el aumento de la capacidad de memoria cognitiva en un sujeto que padece deterioro de la memoria.

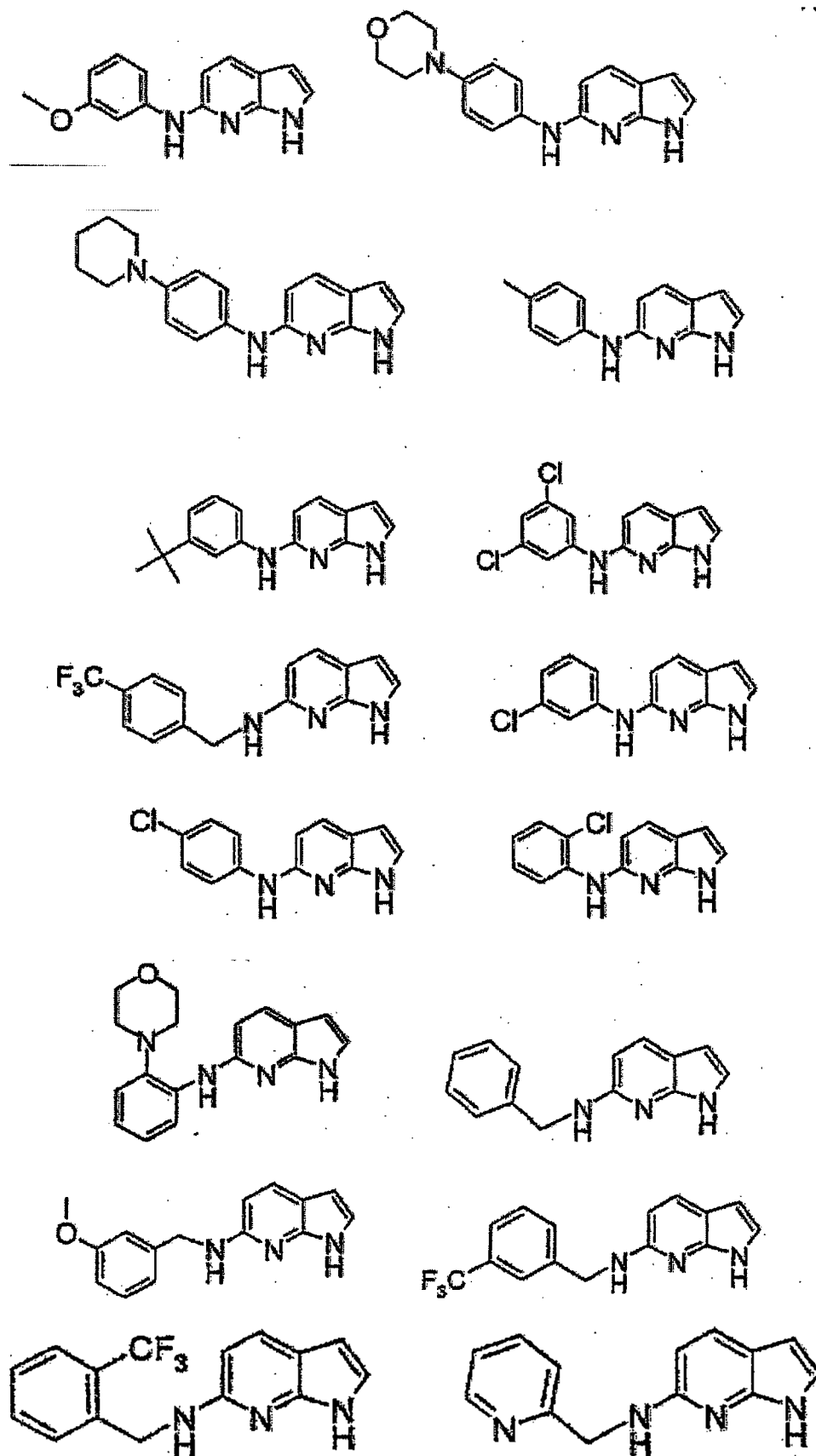
Las realizaciones preferidas de la invención se resumen en las reivindicaciones dependientes.

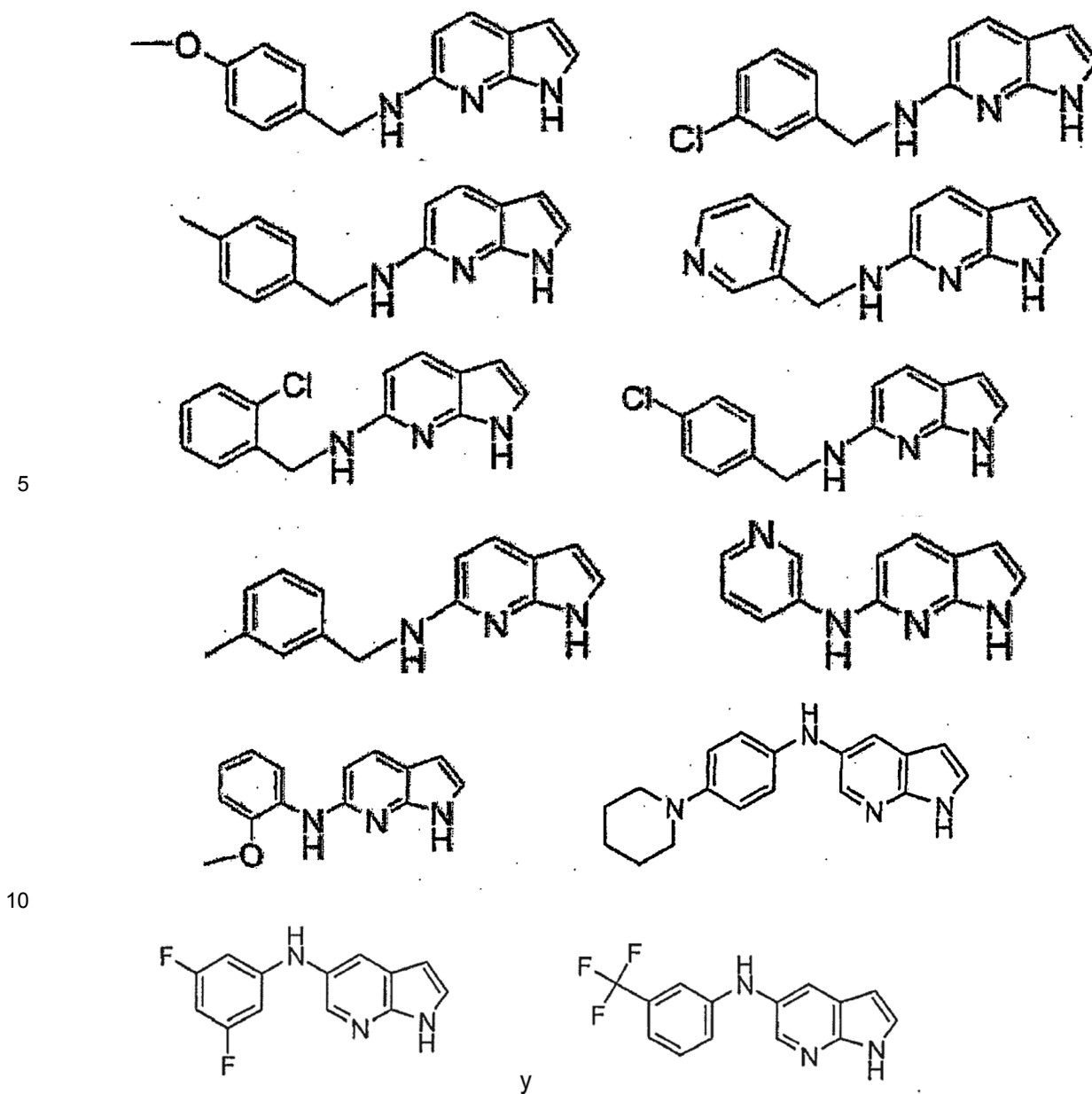
Los compuestos individuales que se conocen del documento de patente WO 2007/002433 no están incluidos en el alcance de las reivindicaciones referentes a los compuestos o la composición farmacéutica. Los compuestos se enumeran, por ejemplo, a continuación:



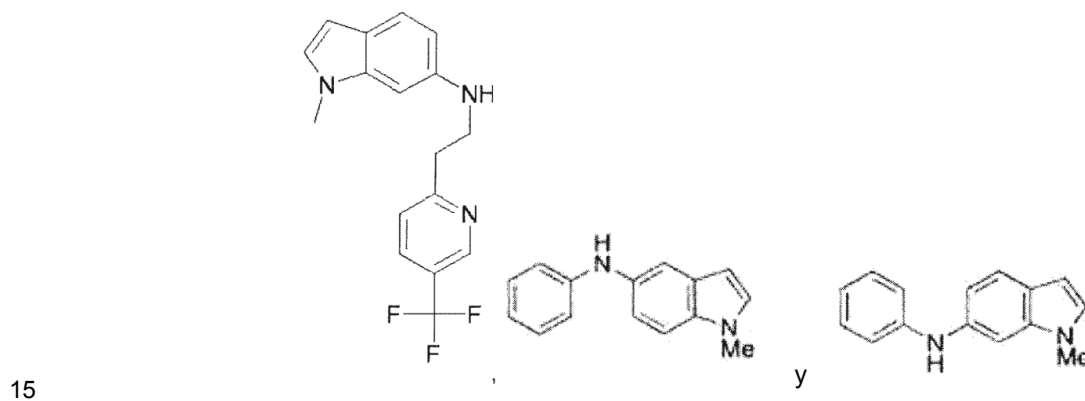








Además, se excluyen los siguientes compuestos



Estos compuestos se pueden incluir en el alcance de las otras reivindicaciones o se pueden excluir del alcance de las otras reivindicaciones. Se pueden excluir los compuestos ya sea individualmente, en combinación de dos o más, o se

pueden excluir todos los compuestos de cualquiera de las otras reivindicaciones.

Breve descripción de las figuras

- 5 La Figura 1 muestra la cuantificación de inmunofluorescencia cortical (a y b) e hipocámpica (c y d) 6E10.
- En las Figuras 2A y 2B, se han analizado ratones transgénicos APPV171I que se trataron con PBS y ACI-636.
- La Figura 3 muestra la separación del precursor protegido con Boc del compuesto 26 por HPLC quiral.
- 10 La Figura 4 muestra el primer enantiómero después de la separación.
- La Figura 5 muestra el último enantiómero después de la separación.
- 15 La Figura 6 muestra la mezcla racémica (sales de ácido di-clorhídrico) antes de la cristalización.
- La Figura 7 muestra el enantiómero que eluye primero A (sal de ácido di-clorhídrico) después de la cristalización.
- La Figura 8 muestra el enantiómero que eluye posteriormente B (sal de ácido di-clorhídrico) después de la cristalización.
- 20 La Figura 9 muestra el precursor protegido con Boc del compuesto 214b derivado del último diastereómero.
- La Figura 10 muestra el precursor protegido con Boc del 214a derivado del primer diastereómero.
- 25 La Figura 11 muestra los datos de RMN ^1H del primer diastereómero (solo región aromática, impurezas presentes en la región 7,1-7,3 ppm).
- La Figura 12 muestra los datos de RMN ^1H del último diastereómero (solo región aromática, impurezas presentes en la región 7,1-7,3 ppm).
- 30

Definiciones

Dentro del significado de la presente solicitud, aplican las siguientes definiciones:

- 35 "Alquilo" se refiere a un resto orgánico saturado que consiste en átomos de carbono e hidrógeno. Los ejemplos de grupos alquilo adecuados tienen 1 a 6 átomos de carbono, preferentemente 1 a 4 átomos de carbono, e incluyen metilo, etilo, propilo y butilo.
- 40 "Cicloalquilo" se refiere a un resto orgánico cíclico que consiste en átomos de carbono e hidrógeno. Los ejemplos de grupos alquilo adecuados tienen 5 a 10 átomos de carbono, preferentemente 5 o 6 átomos de carbono, e incluyen ciclopentilo y ciclohexilo.
- 45 "Heterocicloalquilo" se refiere a un grupo cicloalquilo como se ha definido anteriormente en que al menos uno de los átomos de carbono se ha sustituido por un heteroátomo que se selecciona, por ejemplo, de N, u o S, o un resto que contiene heteroátomo (por ejemplo, N, O y/o S). Los ejemplos de posibles grupos heterocicloalquilo incluyen pirrolidina, tetrahidrofurano, piperidina, etc.
- "Alquenilo" se refiere a un resto orgánico que consiste en átomos de carbono e hidrógeno que incluyen al menos un doble enlace. Los ejemplos de grupos alquenilo adecuados tienen 2 a 6 átomos de carbono, preferentemente 2 a 4 átomos de carbono, e incluyen propenilo y butenilo.
- 50
- "Alquinilo" se refiere a un resto orgánico que consiste en átomos de carbono e hidrógeno que incluye al menos un triple enlace. Los ejemplos de grupos alquinilo adecuados tienen 2 a 6 átomos de carbono, preferentemente 2 a 4 átomos de carbono, e incluyen propinilo y butinilo.
- 55
- "Arilo" se refiere a un resto orgánico aromático que consiste en átomos de carbono e hidrógeno que tiene preferentemente 5 a 10 átomos de carbono, más preferentemente 5 o 6 átomos de carbono. Un ejemplo es un anillo de fenilo.
- 60 "Heteroarilo" se refiere a un grupo arilo como se ha definido anteriormente en el que al menos uno de los átomos de carbono se ha sustituido por un heteroátomo que se selecciona, por ejemplo, de N, u o S, o un resto que contiene heteroátomo (por ejemplo, N, O y/o S). Los ejemplos de posibles grupos heteroarilo incluyen piridina, etc.
- "Alcoxi" se refiere al grupo -O-alquilo.
- 65 "Aminoalquilo" se refiere al grupo -alquil-NR¹R².

"Hal" o "halógeno" se refiere a F, Cl, Br y I. Los halógenos preferidos son F y Cl, más preferentemente F.

"Arilalquilo" se refiere a un grupo aril-alquil-.

"Cicloalquilalquilo" se refiere a un grupo cicloalquil-alquil-.

"Fluoroalquilo" se refiere a un grupo alquilo en el que uno o más átomos de hidrógeno se han sustituido por átomos de flúor.

"Haloalquilo" se refiere a un grupo alquilo en el que uno o más átomos de hidrógeno se han sustituido por átomos de halógeno.

"Heteroarilalquilo" se refiere a un grupo heteroaril-alquil-.

"Heterocicloalquilalquilo" se refiere a un grupo heterocicloalquil-alquil-.

"Restos que contienen heteroátomo" son restos que contienen, por ejemplo, N, O y/o S. Los ejemplos de dichos restos incluyen -C(O)-, -C(O)O- y -N(R⁵⁰)- en la que R⁵⁰ se selecciona, para cada aparición, independientemente del grupo que consiste en R²⁰, S(O)_iNR²⁰R²¹, S(O)_iR²⁰, C(O)OR²⁰, C(O)R²⁰C(=NR^a)NR²⁰R²¹, C(=NR²⁰)NR²¹R^a, C(=NOR²⁰)R²¹ y C(O)NR²⁰R²¹. Los ejemplos específicos incluyen -C(O)-, -C(O)O- y -N(R⁵⁰)- en la que R⁵⁰ se selecciona, para cada aparición, independientemente del grupo que consiste en H o alquilo C₁₋₄.

Si un grupo se define como que está "opcionalmente sustituido", puede tener uno o más sustituyentes seleccionados de Hal, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, -SO₂-alquilo, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₆) o -N(alquilo C₁₋₆)₂.

Los compuestos de la presente invención que tienen uno o más carbonos ópticamente activos pueden existir como racematos y mezclas racémicas, estereoisómeros (incluyendo mezclas diastereoméricas y diastereómeros individuales, mezclas enantioméricas y enantiómeros individuales, mezclas de confórmers y confórmers individuales), tautómeros, atropisómeros y rotámeros. Todas las formas isoméricas están incluidas en la presente invención. Los compuestos descritos en la presente invención que contienen dobles enlaces olefínicos incluyen isómeros geométricos E y Z. También se incluyen en la presente invención todas las formas de sal, polimorfos, hidratos y solvatos.

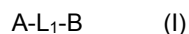
El disolvente incluido en los solvatos no está particularmente limitado y puede ser cualquier disolvente farmacéuticamente aceptable. Los ejemplos incluyen agua y alcoholes C₁₋₄ (tales como metanol o etanol).

Los pacientes o sujetos que se pueden tratar en la presente invención normalmente son animales, particularmente mamíferos, más particularmente seres humanos.

Las definiciones preferidas dadas en la sección de "Definiciones" se aplican a todas las realizaciones descritas a continuación, a menos que se establezca de otro modo.

Descripción detallada de la invención

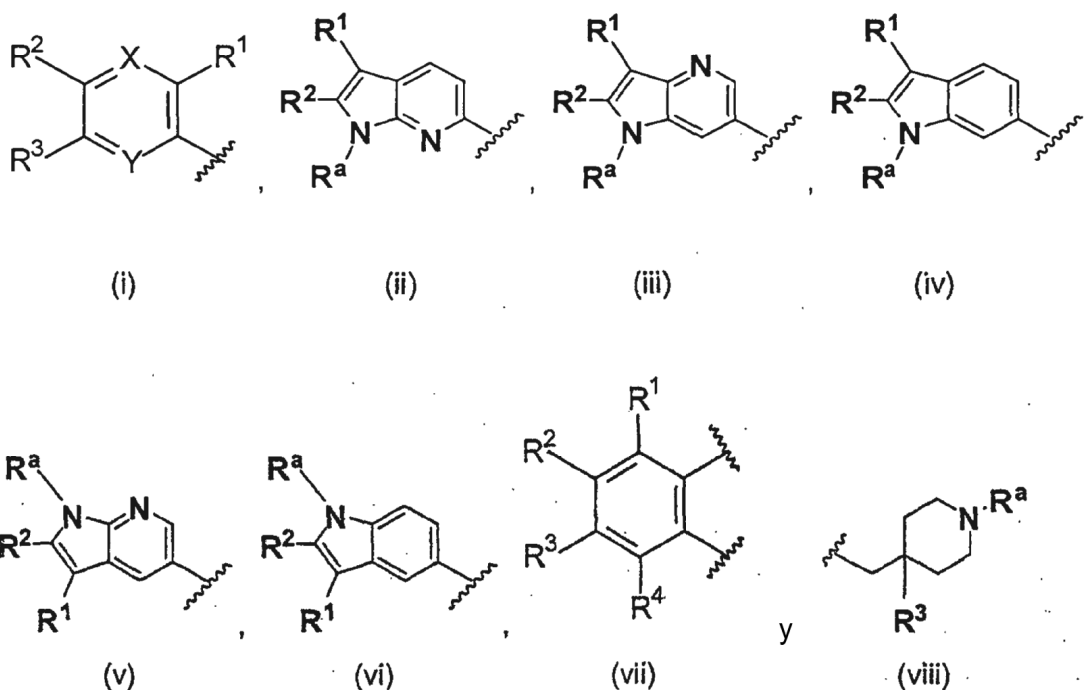
La presente invención se refiere a un compuesto de la fórmula (I):



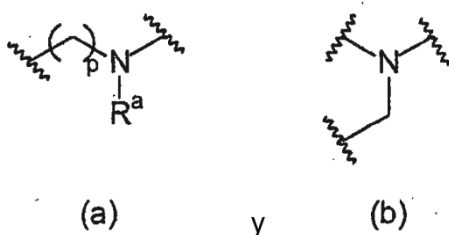
y todos los estereoisómeros, mezclas racémicas, sales farmacéuticamente aceptables, hidratos, solvatos y sus polimorfos como se define en las reivindicaciones adjuntas.

Según la presente divulgación:

A se selecciona del grupo que consiste en:



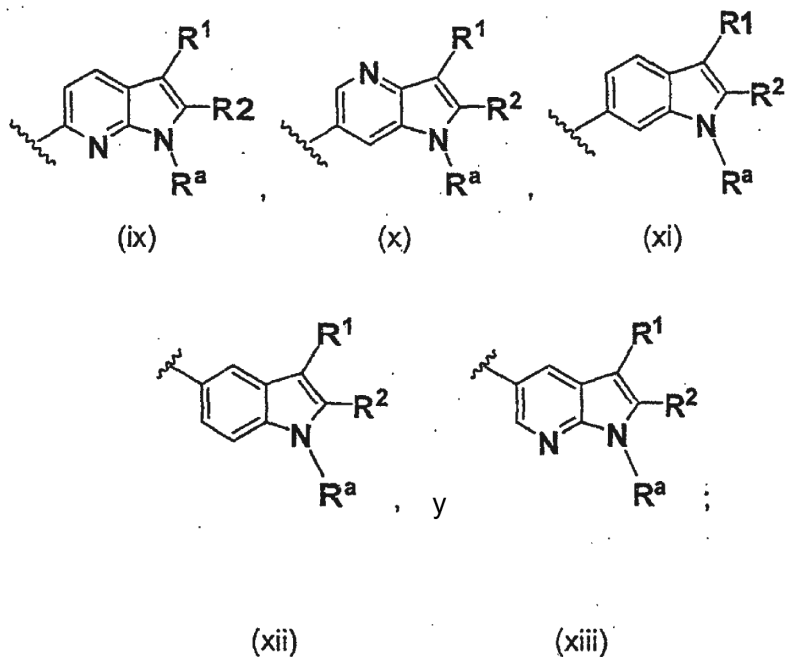
L_1 se selecciona direccionalmente del grupo que consiste en:



5

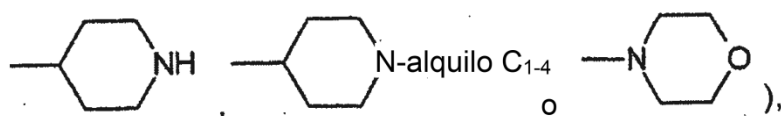
El término "direccionalmente" significa que el enlace mostrado a la izquierda de la fórmula (a) y los dos enlaces mostrados a la izquierda de la fórmula (b) se unen a A, mientras que el enlace mostrado a la derecha de la fórmula (a) y el enlace mostrado a la derecha de la fórmula (b) se unen a B. Como es inmediatamente evidente para un experto, la fórmula (b) es solo para ser combinada con la fórmula (vii) como la opción de A. En una realización preferida, L_1 es (a).

B se selecciona del grupo que consiste en:



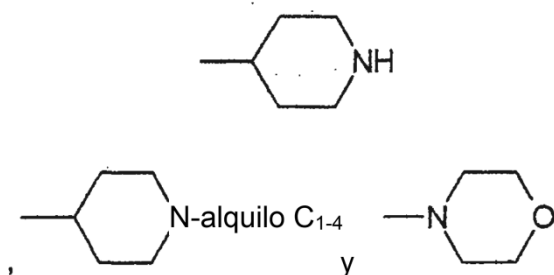
R¹ se selecciona cada uno independientemente de hidrógeno, halógeno (tal como F), CN, CF₃, -CONR³⁰R³¹, -N(R³⁰)-C(O)-R³¹, -O- alquilo, y heterocicloalquilo (tal como

5



en donde alquilo y heterocicloalquilo se pueden sustituir opcionalmente. Más preferentemente, R¹ se selecciona cada uno independientemente de hidrógeno, F, CN, CF₃,

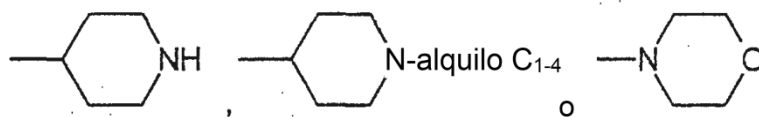
10



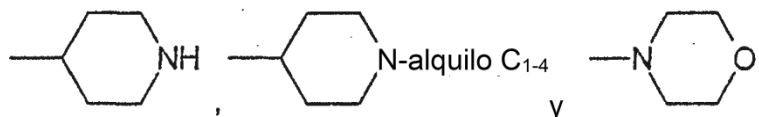
R² se selecciona cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, CN, CF₃, -CONR³⁰R³¹, -N(R³⁰)-C(O)-R³¹, alquilo, -O-alquilo, -C(O)O-alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, fluoroalquilo, heterocicloalquilalquilo, alqueno, alquino, arilo, heteroarilo, arilalquilo y heteroarilalquilo, en donde alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, fluoroalquilo, heterocicloalquilalquilo, alqueno, alquino, arilo, heteroarilo, arilalquilo y heteroarilalquilo se pueden sustituir opcionalmente. En una realización preferida, R² se selecciona cada uno independientemente de hidrógeno, halógeno (tal como F), CN, CF₃, -CONR³⁰R³¹, -N(R³⁰)-C(O)-R³¹, -O-alquilo, heterocicloalquilo (tal como

15

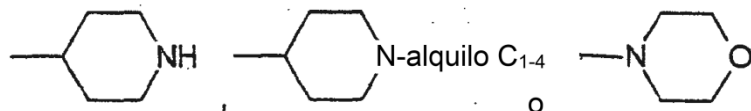
20



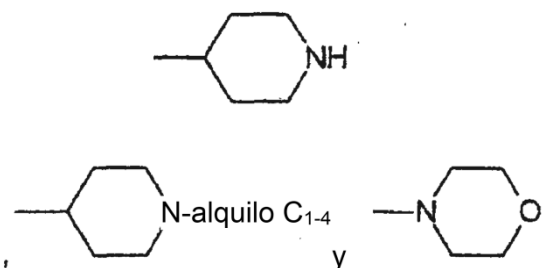
5). En una realización preferida, R^2 se selecciona cada uno independientemente de hidrógeno, F, CN, CF_3 , $CONR^{30}R^{31}$, -O-alkilo,



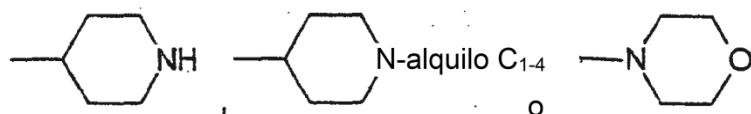
10 R^3 se selecciona cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, CN, CF_3 , $CONR^{30}R^{31}$, $-N(R^{30})-C(O)-R^{31}$, alkilo, -O-alkilo, -C(O)O-alkilo, cicloalkilo, cicloalkilalkilo, heterocicloalkilo, fluoroalkilo, heterocicloalkilalkilo, alqueno, alquino, arilo, heteroarilo, arilalkilo y heteroarilalkilo, en donde alkilo, cicloalkilo, cicloalkilalkilo, heterocicloalkilo, fluoroalkilo, heterocicloalkilalkilo, alqueno, alquino, arilo, heteroarilo, arilalkilo y heteroarilalkilo se pueden sustituir opcionalmente. En una realización preferida, R^3 se selecciona cada uno independientemente de hidrógeno, halógeno (tal como F), CN, CF_3 , $CONR^{30}R^{31}$, $-N(R^{30})-C(O)-R^{31}$, -O-alkilo, heterocicloalkilo (tal como



15). Más preferentemente, R^3 se selecciona cada uno independientemente de hidrógeno, F, -O-alkilo, CF_3 .



20 R^4 se selecciona cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, CN, CF_3 , $CONR^{30}R^{31}$, $-N(R^{30})-C(O)-R^{31}$, alkilo, -O-alkilo, -C(O)O-alkilo, cicloalkilo, cicloalkilalkilo, heterocicloalkilo, fluoroalkilo, heterocicloalkilalkilo, alqueno, alquino, arilo, heteroarilo, arilalkilo y heteroarilalkilo, en donde alkilo, cicloalkilo, cicloalkilalkilo, heterocicloalkilo, fluoroalkilo, heterocicloalkilalkilo, alqueno, alquino, arilo, heteroarilo, arilalkilo y heteroarilalkilo se pueden sustituir opcionalmente. En una realización preferida, R^4 se selecciona cada uno independientemente de hidrógeno, halógeno (tal como F), CN, CF_3 , $CONR^{30}R^{31}$, $-N(R^{30})-C(O)-R^{31}$, -O-alkilo, heterocicloalkilo (tal como



30). Más preferentemente, R^4 es hidrógeno.

35 En una realización adicional, si cualquiera de los grupos $R^1/R^2/R^3/R^4$ son adyacentes, se pueden tomar opcionalmente conjuntamente y pueden formar un anillo de 5 a 8 miembros que contiene átomos de carbono y opcionalmente uno o

más heteroátomos seleccionados de O, S o N, o un resto que contiene heteroátomo (N, O y/o S) en donde el anillo de 5 a 8 miembros se pueden sustituir por $\text{NR}^{20}\text{R}^{21}$ o -O-alquilo, en donde el alquilo se puede sustituir opcionalmente, o por



5

En una realización R^1 y R^2 cuando se toman conjuntamente pueden formar un anillo de 5 a 8 miembros que contiene átomos de carbono tal como un anillo carbocíclico de 6 miembros. El anillo puede estar saturado o incluir uno o más dobles enlaces (incluyendo anillos aromáticos). Los ejemplos de los grupos que forman un anillo son $-(\text{CH}_2)_3-$ (es decir, un anillo de 5 miembros saturado), $-(\text{CH}_2)_4-$, $-\text{O}-(\text{CH}_2)-\text{O}-$. Estos anillos pueden estar opcionalmente sustituidos.

10

Los ejemplos de los sustituyentes opcionales del anillo de 5 a 8 miembros incluyen -O-alquilo, -O-alquil-Hal, -O-alquil-O-alquilo, -NH-alquil-O-alquilo, y -alquil- SO_2 -alquilo.

15 R^a se selecciona cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C_{1-4} .

Para cada aparición, R^b se selecciona cada uno independientemente del grupo que consiste en: hidrógeno, halógeno, CN, CF_3 , $\text{CONR}^{30}\text{R}^{31}$, alquilo, -O-alquilo, $-\text{C}(\text{O})\text{O}$ -alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, fluoroalquilo, heterocicloalquilalquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo y heteroarilalquilo, en donde alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, fluoroalquilo, heterocicloalquilalquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo y aminoalquilo se pueden sustituir opcionalmente. En una realización preferida, R^b es hidrógeno, halógeno (tal como F), $\text{CONR}^{30}\text{R}^{31}$ o alquilo.

20

Para cada aparición, R^{20} se selecciona cada uno independientemente del grupo que consiste en: hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, fluoroalquilo, heterocicloalquilalquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo y aminoalquilo, en donde alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, fluoroalquilo, heterocicloalquilalquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo y aminoalquilo se pueden sustituir opcionalmente. En una realización preferida, R^{20} es hidrógeno o alquilo.

25

30

Para cada aparición, R^{21} se selecciona cada uno independientemente del grupo que consiste en: hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, fluoroalquilo, heterocicloalquilalquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo y aminoalquilo, en donde alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, fluoroalquilo, heterocicloalquilalquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo y aminoalquilo se pueden sustituir opcionalmente. En una realización preferida, R^{21} es hidrógeno o alquilo.

35

En una realización, cuando R^{20} y R^{21} se toman conjuntamente con el nitrógeno al que están unidos, pueden formar un anillo de 3 a 8 miembros que contiene átomos de carbono y opcionalmente uno o más heteroátomos adicionales seleccionados de O, S o N, o un resto que contiene heteroátomo (N, O y/o S) y en donde el anillo de 3 a 8 miembros se puede sustituir opcionalmente. El anillo puede estar saturado o incluir uno o más dobles enlaces (incluyendo anillos aromáticos). En una realización, el anillo es carbocíclico, aparte del átomo de nitrógeno al que se unen R^{20} y R^{21} . En una realización diferente, el anillo incluye un heteroátomo adicional (tal como N u o), además del átomo de nitrógeno al que se unen R^{20} y R^{21} .

40

45

Para cada aparición, R^{30} se selecciona cada uno independientemente del grupo que consiste en: hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, fluoroalquilo, heterocicloalquilalquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo y aminoalquilo, en donde alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, fluoroalquilo, heterocicloalquilalquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo y aminoalquilo se pueden sustituir opcionalmente. En una realización preferida, R^{30} es hidrógeno o alquilo.

50

Para cada aparición, R^{31} se selecciona cada uno independientemente del grupo que consiste en: hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, fluoroalquilo, heterocicloalquilalquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo y aminoalquilo, en donde alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, fluoroalquilo, heterocicloalquilalquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo y aminoalquilo se pueden sustituir opcionalmente. En una realización preferida, R^{31} es hidrógeno o alquilo.

55

60 Cuando un átomo de nitrógeno está presente en el anillo formado por $\text{R}^1/\text{R}^2/\text{R}^3/\text{R}^4$ o el anillo formado por R^{20} y R^{21} , puede estar en cualquier forma adecuada. Las formas posibles incluyen $-\text{N}(\text{R}^{50})-$, y $-\text{N}=\text{}$.

60

X se selecciona cada uno independientemente del grupo que consiste en CR^b y N.

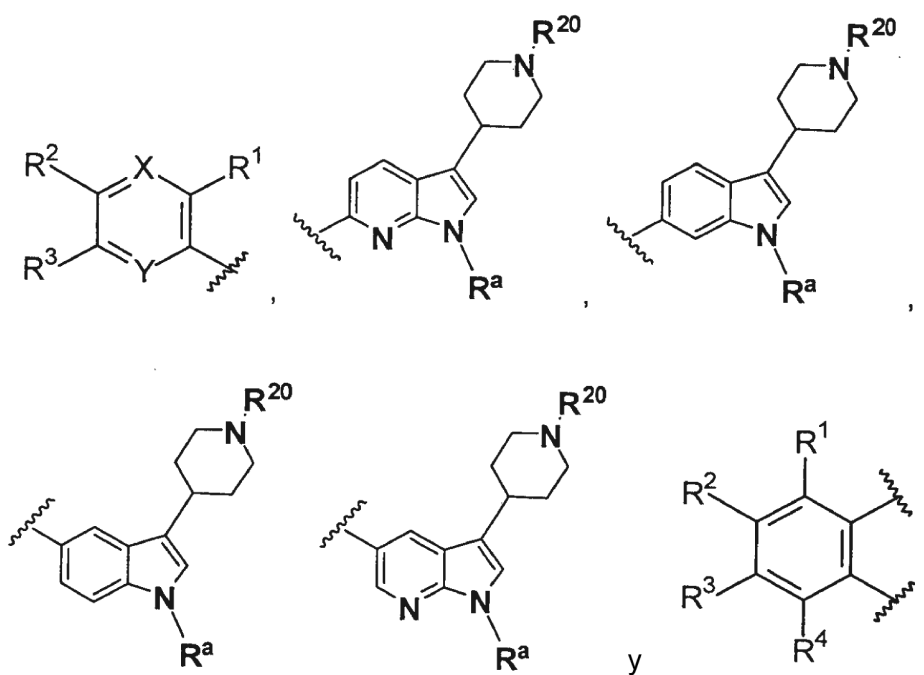
Y se selecciona cada uno independientemente del grupo que consiste en CR^b y N.

t es 1 o 2.

5

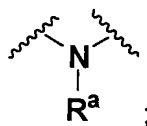
p es 0, 1 o 2. En una realización p es 0.

En una realización A se selecciona del grupo que consiste en:



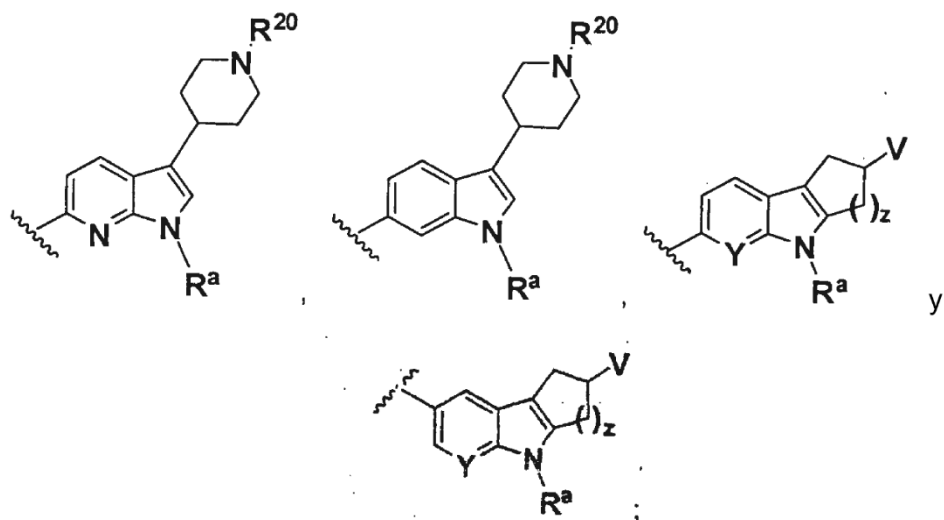
10

L₁ es



15

B se selecciona del grupo que consiste en:



en donde:

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^a , R^{20} , X en A y B y Y en A tienen los mismos significados que antes;

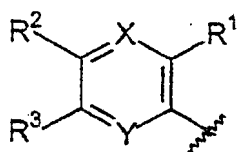
Y en B se selecciona del grupo que consiste en CH y N;

V está ausente o es $NR^{20}R^{21}$ y

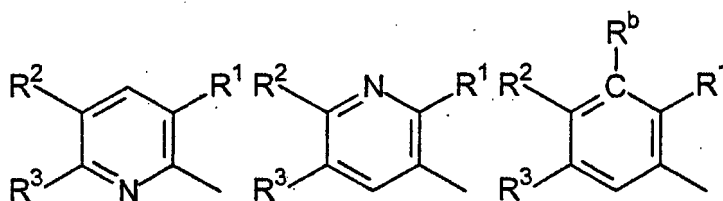
z es 1 o 2.

En la presente memoria descriptiva también se prevé cualquier combinación de las definiciones anteriormente mencionadas.

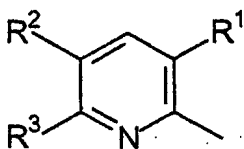
En una realización, A tiene la fórmula (i)



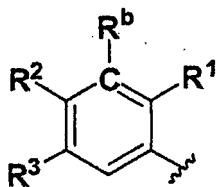
Las realizaciones preferidas de la fórmula (i) incluyen



En una realización preferida la fórmula (i) es

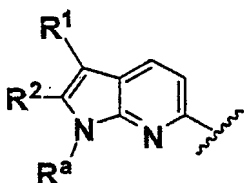


En otra realización preferida la fórmula (i) es

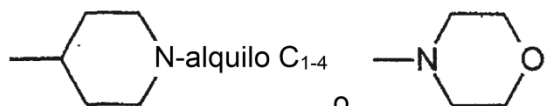
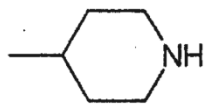


En esta realización R^1 , R^2 , R^3 y R^b son como se han definido anteriormente.

En una realización, A tiene la fórmula (ii)

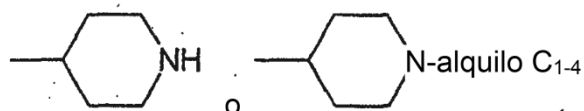


Las realizaciones preferidas de la fórmula (ii) incluyen aquellas en las que R^a es hidrógeno o alquilo C_{1-4} . En realizaciones preferidas adicionales, R^1 y R^2 son hidrógeno o preferentemente R^1 y R^2 juntos forman $-(CH_2)_4-$. En una realización alternativa, R^2 y R^a son hidrógeno y R^1 es



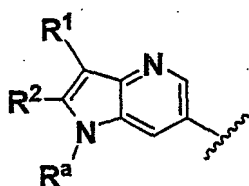
5

preferentemente, R^2 y R^a son hidrógeno y R^1 es

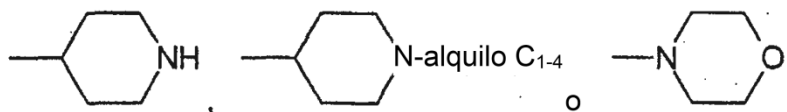


10

En una realización, A tiene la fórmula (iii)

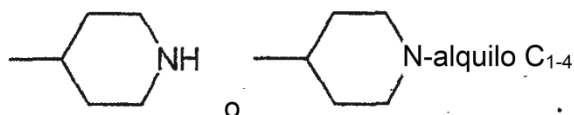


15 Las realizaciones preferidas de la fórmula (iii) incluyen aquellas en las que R^a es hidrógeno o alquilo C_{1-4} . En realizaciones preferidas adicionales, R^1 y R^2 son hidrógeno o preferentemente R^2 es hidrógeno y R^1 es



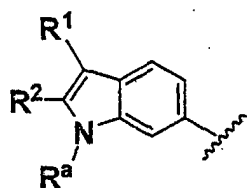
20

En una realización preferentemente preferida, R^2 es hidrógeno y R^1 es

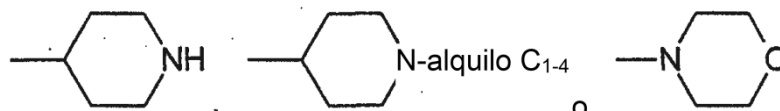


25

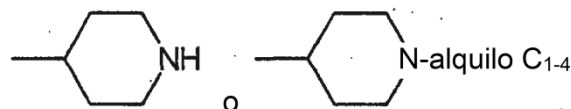
En una realización, A tiene la fórmula (iv)



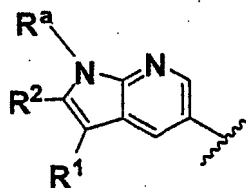
Las realizaciones preferidas de la fórmula (iv) incluyen aquellas en las que R^a es hidrógeno o alquilo C_{1-4} . En realizaciones preferidas adicionales, R^1 y R^2 son hidrógeno o preferentemente R^2 es hidrógeno y R^1 es



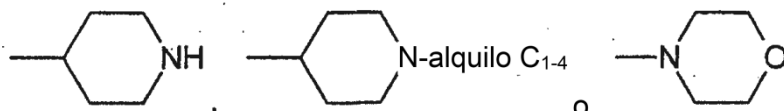
En una realización preferentemente preferida, R^2 es hidrógeno y R^1 es



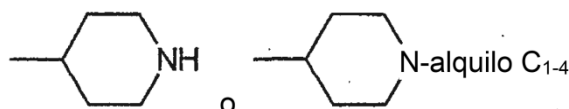
En una realización, A tiene la fórmula (v)



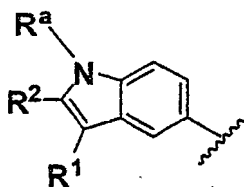
Las realizaciones preferidas de la fórmula (v) incluyen aquellas en las que R^a es hidrógeno o alquilo C_{1-4} . En realizaciones preferidas adicionales, R^1 y R^2 son hidrógeno o preferentemente R^2 es hidrógeno y R^1 es



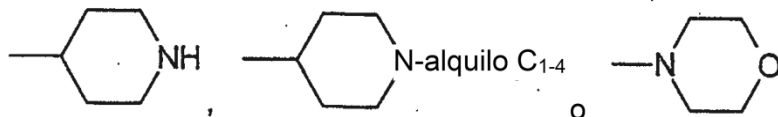
En una realización preferentemente preferida, R^2 es hidrógeno y R^1 es



En una realización, A tiene la fórmula (vi)

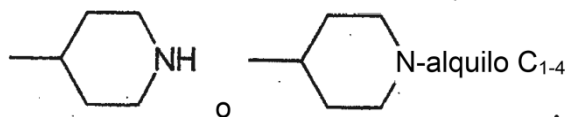


Las realizaciones preferidas de la fórmula (vi) incluyen aquellas en las que R^a es hidrógeno o alquilo C_{1-4} . En realizaciones preferidas adicionales, R^1 y R^2 son hidrógeno o preferentemente R^2 es hidrógeno y R^1 es



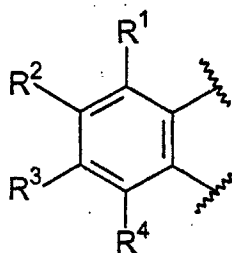
5

En una realización preferentemente preferida, R^2 es hidrógeno y R^1 es

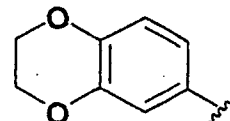
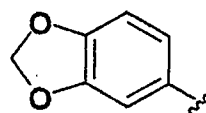
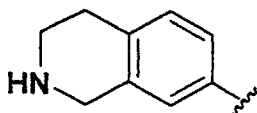
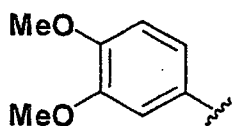


10

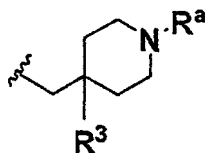
En una realización, A tiene la fórmula (vii)



15 Las realizaciones preferidas de la fórmula (vii) incluyen aquellas en las que R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son hidrógeno. Las realizaciones preferidas adicionales de la fórmula (i) incluyen

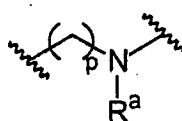


20 En una realización, A tiene la fórmula (viii)



25 Las realizaciones preferidas de la fórmula (viii) incluyen aquellas en las que R^3 es F y R^a es hidrógeno o en las que R^3 y R^a son hidrógeno.

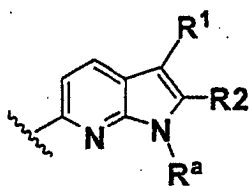
En una realización, L_1 tiene la fórmula (a)



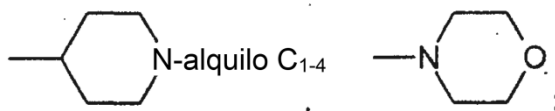
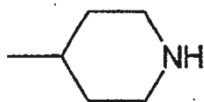
30

(a). En una realización preferida $p = 0$.

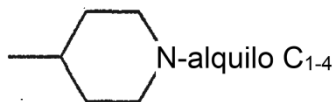
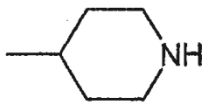
En una realización, B tiene la fórmula (ix)



5 Las realizaciones preferidas de (ix) incluyen aquellas en las que R^a es hidrógeno o alquilo C_{1-4} . En realizaciones preferidas adicionales, R^1 y R^2 son hidrógeno. En realizaciones preferidas adicionales, R^1 es como se define en la definición general anterior (ejemplos son CN, $-\text{COO}(\text{alquilo } C_{1-4})$,

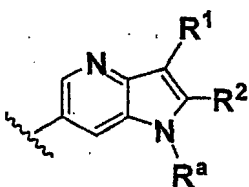


10 más preferentemente CN,

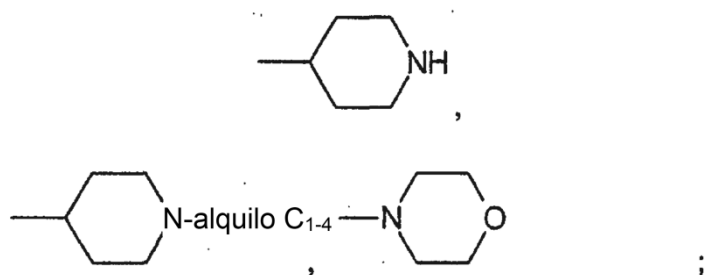


15) y R^2 es hidrógeno. En realizaciones preferidas adicionales, R^1 y R^2 pueden formar un anillo que se sustituye opcionalmente. Los ejemplos de R^1 y R^2 que forman un anillo son $-(\text{CH}_2)_3-$ y $-(\text{CH}_2)_4-$ que se pueden sustituir opcionalmente.

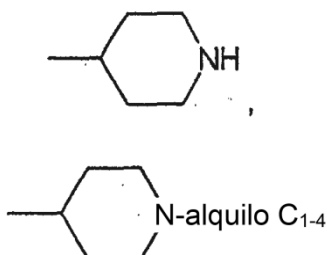
En una realización, B tiene la fórmula (x)



20 Las realizaciones preferidas de (x) incluyen aquellas en las que R^a es hidrógeno o alquilo C_{1-4} . En realizaciones preferidas adicionales, R^1 y R^2 son hidrógeno. En realizaciones preferidas adicionales, R^1 es como se define en la definición general anterior (ejemplos son CN, $-\text{COO}(\text{alquilo } C_{1-4})$,

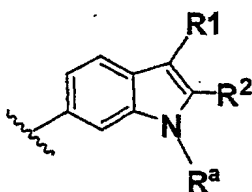


más preferentemente CN,

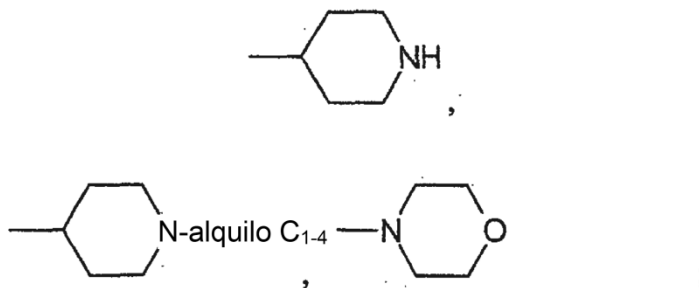


5) y R² es hidrógeno. En realizaciones preferidas adicionales, R¹ y R² pueden formar un anillo que se sustituye opcionalmente. Los ejemplos de R¹ y R² que forman un anillo son -(CH₂)₃- y -(CH₂)₄- que se pueden sustituir opcionalmente.

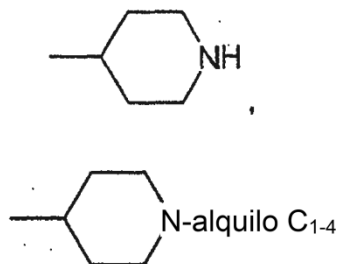
10 En una realización, B tiene la fórmula (xi)



15 Las realizaciones preferidas de (xi) incluyen aquellas en las que R^a es hidrógeno o alquilo C₁₋₄. En realizaciones preferidas adicionales, R¹ y R² son hidrógeno. En realizaciones preferidas adicionales, R¹ es como se define en la definición general anterior (ejemplos son CN, -COO(alquilo C₁₋₄),

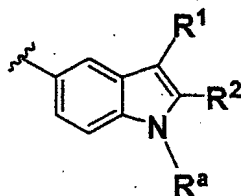


20 más preferentemente CN,

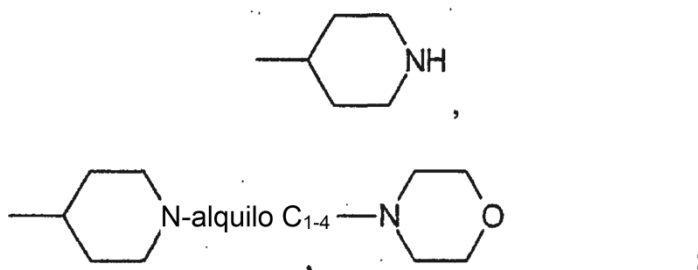


5) y R² es hidrógeno. En realizaciones preferidas adicionales, R¹ y R² pueden formar un anillo que se sustituye opcionalmente. Los ejemplos de R¹ y R² que forman un anillo son -(CH₂)₃- y -(CH₂)₄- que se pueden sustituir opcionalmente.

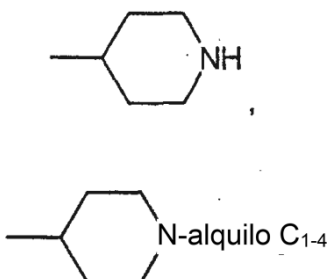
En una realización, B tiene la fórmula (xii)



10 Las realizaciones preferidas de (xii) incluyen aquellas en las que R^a es hidrógeno o alquilo C₁₋₄. En realizaciones preferidas adicionales, R¹ y R² son hidrógeno. En realizaciones preferidas adicionales, R¹ es como se define en la definición general anterior (ejemplos son CN, -COO(alquilo C₁₋₄),

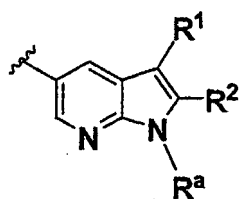


15 más preferentemente CN,

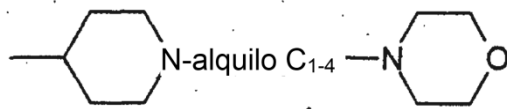
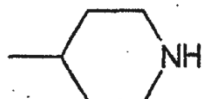


20) y R² es hidrógeno. En realizaciones preferidas adicionales, R¹ y R² pueden formar un anillo que se sustituye opcionalmente. Los ejemplos de R¹ y R² que forman un anillo son -(CH₂)₃- y -(CH₂)₄- que se pueden sustituir opcionalmente.

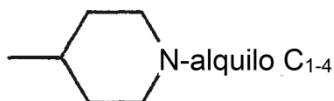
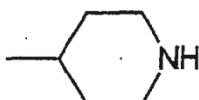
25 En una realización, B tiene la fórmula (xiii)



5 Las realizaciones preferidas de (xiii) incluyen aquellas en las que R³ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄. En realizaciones preferidas adicionales, R¹ y R² son hidrógeno. En realizaciones preferidas adicionales, R¹ es como se define en la definición general anterior (ejemplos son CN, -COO(alquilo C₁₋₄),

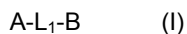


10 más preferentemente CN,



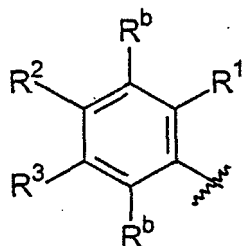
15) y R² es hidrógeno. En realizaciones preferidas adicionales, R¹ y R² pueden formar un anillo que se sustituye opcionalmente. Los ejemplos de R¹ y R² que forman un anillo son -(CH₂)₃- y -(CH₂)₄- que se pueden sustituir opcionalmente.

En una realización, el compuesto de la presente invención tiene preferentemente la fórmula (I):

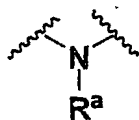


20 y todos los estereoisómeros, mezclas racémicas, sales farmacéuticamente aceptables, hidratos, solvatos y sus polimorfos;

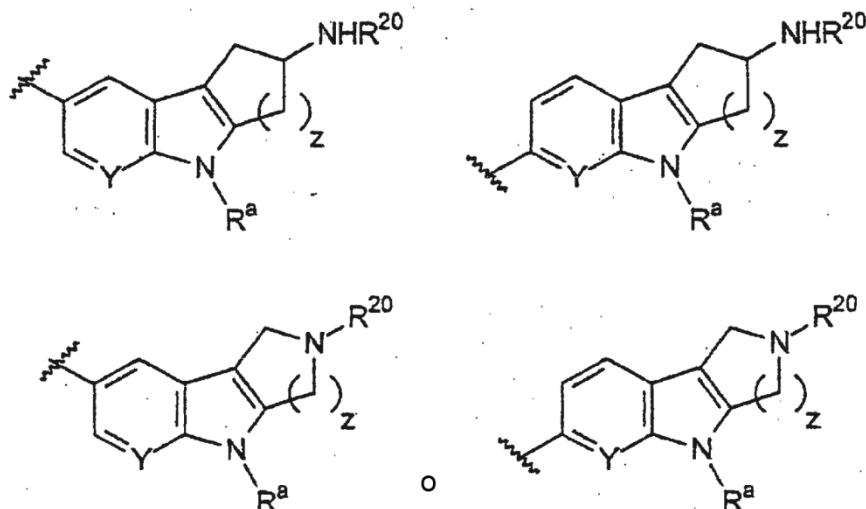
25 en donde A es:



L₁ es:



B es:



5

en donde

10 R^2 y R^3 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, CN, CF_3 , $CONR^{30}R^{31}$, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, fluoroalquilo, heterocicloalquilalquilo, alqueno, alquino, arilo, heteroarilo, arilalquilo y heteroarilalquilo, en donde alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, fluoroalquilo, heterocicloalquilalquilo, alqueno, alquino, arilo, heteroarilo, arilalquilo y heteroarilalquilo se pueden sustituir opcionalmente, o si R^2 y R^3 son adyacentes, se pueden tomar opcionalmente conjuntamente y pueden formar un anillo de 5 o 6 miembros que contiene átomos de carbono y opcionalmente uno o dos heteroátomos seleccionados de O, S o N, o el resto que contiene heteroátomo NR^{50} ;

15 R^1 es hidrógeno o halógeno;

R^a es hidrógeno o alquilo;

20 para cada aparición, R^b se selecciona independientemente del grupo que consiste en: hidrógeno, halógeno, CN, CF_3 , $CONR^{30}R^{31}$, alquilo, -O-alquilo, -C(O)O-alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, fluoroalquilo, heterocicloalquilalquilo, alqueno, alquino, arilo, heteroarilo, arilalquilo y heteroarilalquilo, en donde alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, fluoroalquilo, heterocicloalquilalquilo, alqueno, alquino, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo y aminoalquilo se pueden sustituir opcionalmente;

25 para cada aparición, R^{30} , R^{31} , R^{20} y R^{21} se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, fluoroalquilo, heterocicloalquilalquilo, alqueno, alquino, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo y aminoalquilo, en donde alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, fluoroalquilo, heterocicloalquilalquilo, alqueno, alquino, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo y aminoalquilo se pueden sustituir opcionalmente;

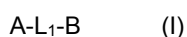
30 R^{50} es para cada aparición R^{20} , $S(O)_nR^{20}R^{21}$, $S(O)_nR^{20}$, $C(O)OR^{20}$, $C(O)R^{20}C(=NR^a)NR^{20}R^{21}$, $C(=NR^{20})NR^{21}R^a$, $C(=NOR^{20})R^{21}$ o $C(O)NR^{20}R^{21}$;

Y es cada uno independientemente CH o N

t es 1 o 2; y

z es 1 o 2.

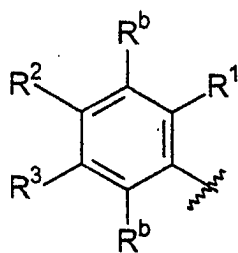
35 En otra realización, el compuesto de la presente invención tiene preferentemente la fórmula (I):



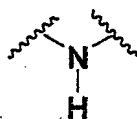
y todos los estereoisómeros, mezclas racémicas, sales farmacéuticamente aceptables, hidratos, solvatos y sus polimorfos;

40

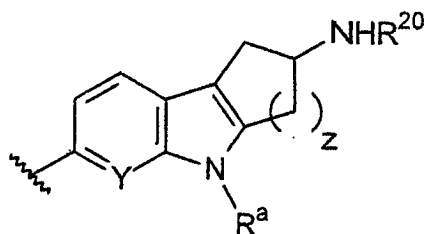
en donde A es:



L₁ es:



B es:



en donde

R² y R³ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, CN, CF₃, CONR³⁰R³¹, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, fluoroalquilo, heterocicloalquilalquilo, alqueno, alquino, arilo, heteroarilo, arilalquilo y heteroarilalquilo, en donde alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, fluoroalquilo, heterocicloalquilalquilo, alqueno, alquino, arilo, heteroarilo, arilalquilo y heteroarilalquilo se pueden sustituir opcionalmente, o si R² y R³ son adyacentes, se pueden tomar opcionalmente conjuntamente y pueden formar un anillo de 5 o 6 miembros que contiene átomos de carbono y opcionalmente uno o dos heteroátomos seleccionados de O, S o N, o el resto que contiene heteroátomo NR⁵⁰;

R¹ es hidrógeno o halógeno;

R^a es hidrógeno o alquilo;

para cada aparición, R^b se selecciona independientemente del grupo que consiste en: hidrógeno, halógeno, CN, CF₃, CONR³⁰R³¹, alquilo, -O-alquilo, -C(O)O-alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, fluoroalquilo, heterocicloalquilalquilo, alqueno, alquino, arilo, heteroarilo, arilalquilo y heteroarilalquilo, en donde alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, fluoroalquilo, heterocicloalquilalquilo, alqueno, alquino, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo y aminoalquilo se pueden sustituir opcionalmente;

para cada aparición, R³⁰, R³¹, R²⁰ y R²¹ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, fluoroalquilo, heterocicloalquilalquilo, alqueno, alquino, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo y aminoalquilo, en donde alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, fluoroalquilo, heterocicloalquilalquilo, alqueno, alquino, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo y aminoalquilo se pueden sustituir opcionalmente;

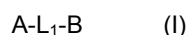
R⁵⁰ es, para cada aparición, R²⁰, S(O)_tNR²⁰R²¹, S(O)_tR²⁰, C(O)OR²⁰, C(O)R²⁰C(=NR^a)NR²⁰R²¹, C(=NR²⁰)NR²¹R^a, C(=NOR²⁰)R²¹ o C(O)NR²⁰R²¹;

Y es cada uno independientemente CH o N;

t es 1 o 2; y

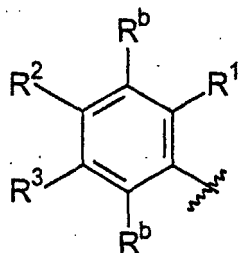
z es 1 o 2.

En una realización adicional, el compuesto de la presente invención tiene preferentemente la fórmula (I):

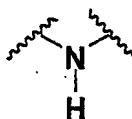


y todos los estereoisómeros, mezclas racémicas, sales farmacéuticamente aceptables, hidratos, solvatos y sus polimorfos;

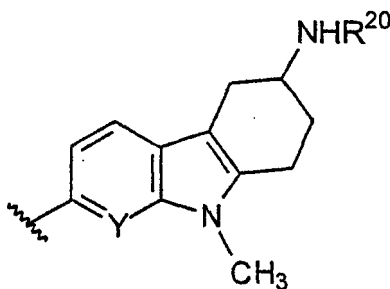
en donde A es:



5 L₁ es:



10 B es:



en donde

- 15 R² y R³ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, CN, CF₃, CONR³⁰R³¹, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, fluoroalquilo, heterocicloalquilalquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo y heteroarilalquilo, en donde alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, fluoroalquilo, heterocicloalquilalquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo y heteroarilalquilo se pueden sustituir opcionalmente, o si R² y R³ son adyacentes, se pueden tomar opcionalmente conjuntamente y pueden formar un anillo de 5 o 6 miembros que contiene átomos de carbono y opcionalmente uno o dos heteroátomos seleccionados de O, S o N, o el resto que contiene heteroátomo NR⁵⁰;
- 20 R¹ es hidrógeno o halógeno;
R^a es hidrógeno o alquilo;
para cada aparición, R^b se selecciona independientemente del grupo que consiste en: hidrógeno, halógeno, CN, CF₃, CONR³⁰R³¹, alquilo, -O-alquilo, -C(O)O-alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, fluoroalquilo, heterocicloalquilalquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo y heteroarilalquilo, en donde alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, fluoroalquilo, heterocicloalquilalquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo y aminoalquilo se pueden sustituir opcionalmente;
- 25 para cada aparición, R³⁰, R³¹, R²⁰ y R²¹ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, fluoroalquilo, heterocicloalquilalquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo y aminoalquilo, en donde alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, fluoroalquilo, heterocicloalquilalquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo y aminoalquilo se pueden sustituir opcionalmente;
- 30 R⁵⁰ es, para cada aparición, R²⁰, S(O)_tNR²⁰R²¹, S(O)_tR²⁰, C(O)OR²⁰, C(O)R²⁰C(=NR^a)NR²⁰R²¹, C(=NR²⁰)NR²¹R^a, C(=NOR²⁰)R²¹ o C(O)NR²⁰R²¹;
- 35 Y es cada uno independientemente CH o N; y
t es 1 o 2.

40 En la presente memoria descriptiva también se prevé cualquier combinación de las realizaciones anteriormente mencionadas.

Los compuestos preferidos se resumen en la Tabla 6.

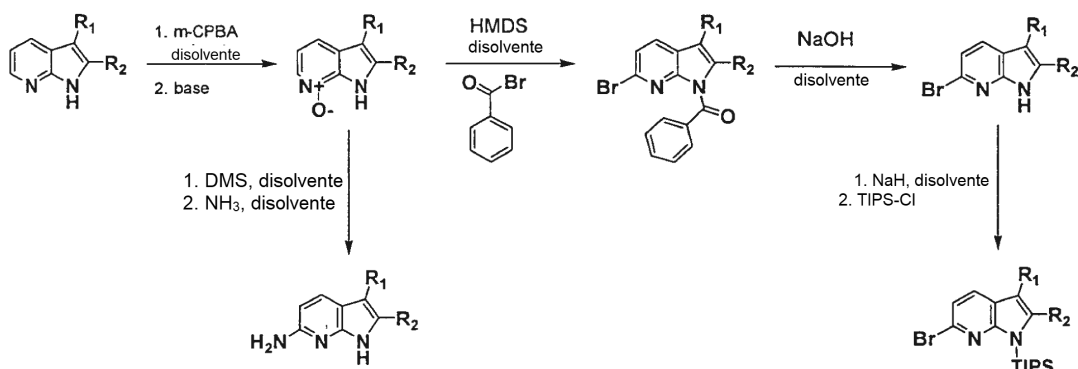
Los compuestos de la presente invención se pueden sintetizar por uno de los métodos generales mostrados en los

Esquemas 1 a 20. Estos métodos solo se dan para fines ilustrativos y no son limitantes.

Se muestran a continuación los esquemas de síntesis generales para la preparación de elementos estructurales de 6-amino- o 6-bromo-7-azaindol.

5

Esquema 1



Se trataron 7-azaindol comercialmente disponible o un derivado de 7-azaindol apropiadamente sustituido con ácido meta-cloroperbenzoico en un disolvente adecuado para proporcionar las sales de N-óxido/ácido meta-clorobenzoico correspondientes. El tratamiento del N-óxido/sales con sulfato de dimetilo en un disolvente adecuado seguido por reacción del producto intermedio con amoníaco en un disolvente adecuado proporcionó los elementos estructurales de 6-amino-7-azaindol deseados.

10

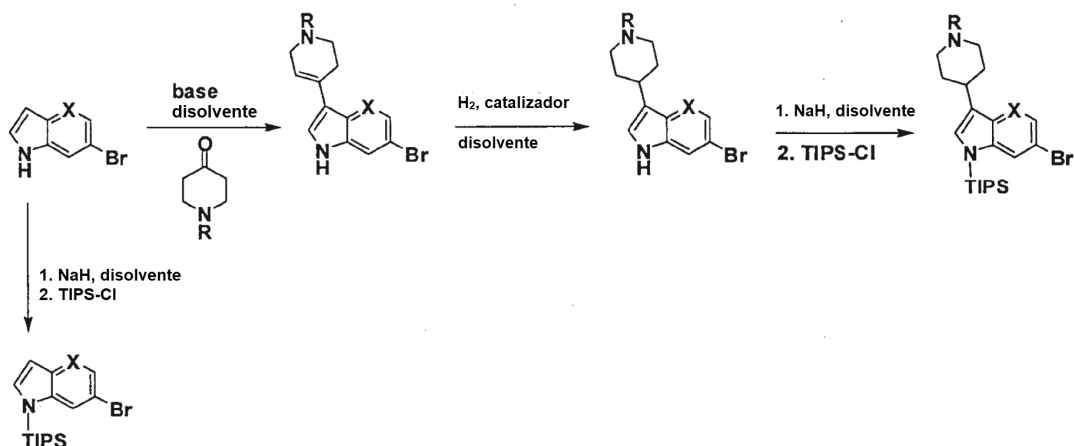
El tratamiento de las sales de N-óxido con base en un disolvente adecuado proporcionó el N-óxido después de la purificación. La reacción de los N-óxidos con hexametilidisilazano y bromuro de benzoilo en un disolvente adecuado dio los derivados de 6-bromo-7-azaindol protegidos con N¹-benzoilo correspondientes. La saponificación del grupo protector con hidróxido sódico en un disolvente adecuado proporcionó los derivados de 6-bromo-7-azaindol correspondientes después de la purificación. La protección de la posición N¹ con el resto de triisopropilsililo dio los derivados de 6-bromo-7-azaindol protegidos en N¹ deseados después de la purificación.

15

20

Esquema de síntesis general para la preparación de elementos estructurales de 6-bromo-4-azaindol y 6-bromo-indol 3-sustituidos con R = Boc, CH₃ y X = CH, N.

Esquema 2



25

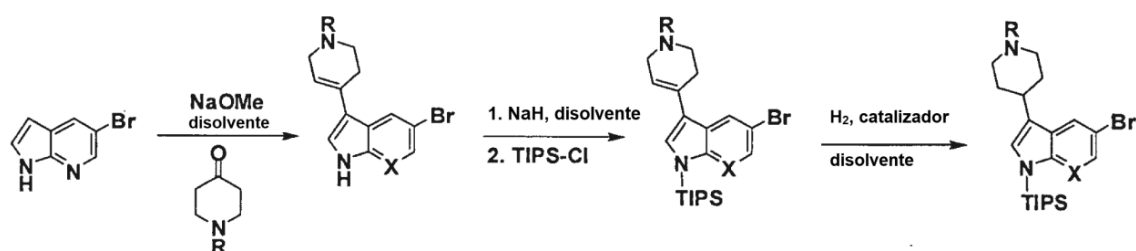
Se trató 6-bromo-4-indol (X = CH) comercialmente disponible con hidruro de sodio en un disolvente adecuado, seguido por la adición de cloruro de triisopropilsililo para proporcionar los derivados protegidos en N¹ después de la purificación.

Se trataron 6-bromo-4-indol (X = CH) o 6-bromo-4-azaindol (X = N) comercialmente disponibles con N-Boc-piperidin-

4-ona o N-metil-piperidin-4-ona y una base apropiada en un disolvente adecuado para proporcionar los productos de condensación después de la purificación. La hidrogenación del doble enlace usando un catalizador y disolvente adecuados proporcionó los productos de reducción correspondientes después de la purificación. La protección de la posición N¹ con el resto de triisopropilsililo dio los derivados 3-sustituídos y protegidos en N¹ deseados después de la purificación.

Esquema de síntesis general para la preparación de elementos estructurales de 5-bromo-7-azaindol y 5-bromo-7-indol 3-sustituídos con R = Boc, CH₃.

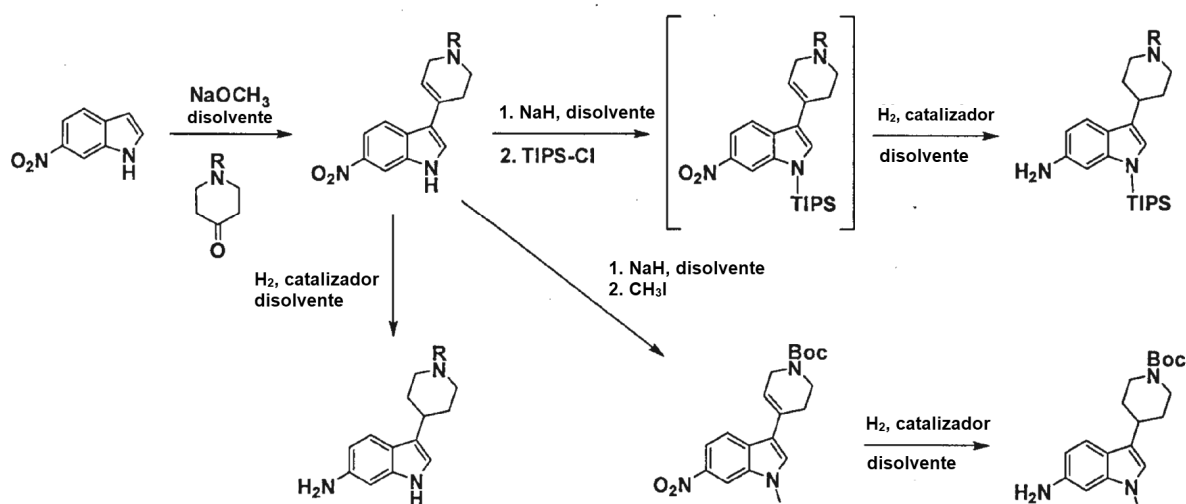
Esquema 3



Se trataron 5-bromo-indol (X = CH) o 5-bromo-7-azaindol (X = N) comercialmente disponibles con N-Boc-piperidin-4-ona o N-metil-piperidin-4-ona y una base apropiada en un disolvente adecuado para proporcionar los productos de condensación después de la purificación. La protección de la posición N¹ con el resto de triisopropilsililo proporcionó los compuestos correspondientes. La hidrogenación del doble enlace usando un catalizador y disolvente adecuados proporcionó los derivados protegidos en N¹ deseados después de la purificación.

Esquema de síntesis general para la preparación de elementos estructurales de 6-amino indol 3-sustituídos de la presente invención con R = Boc, CH₃.

Esquema 4

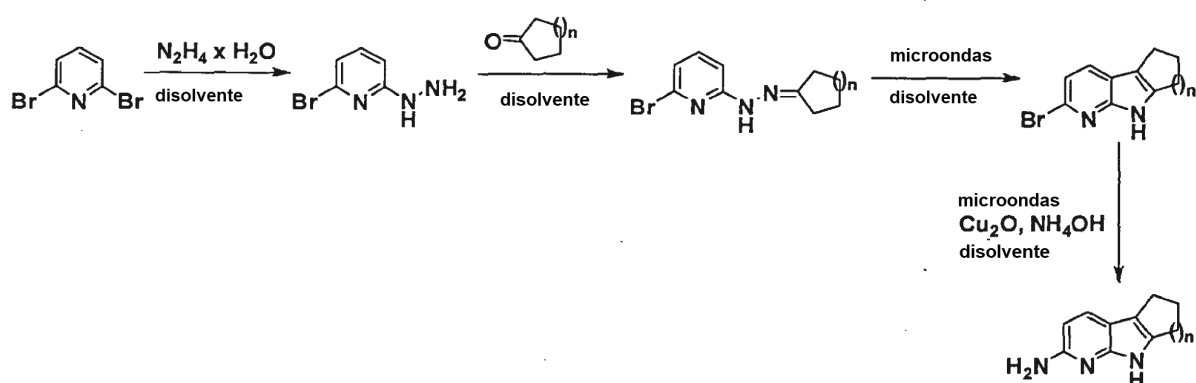


Se trató 6-nitro-indol comercialmente disponible con N-Boc-piperidin-4-ona o N-metil-piperidin-4-ona y una base apropiada en un disolvente adecuado para proporcionar el producto de condensación después de la purificación. La reducción del grupo nitro y el doble enlace usando un catalizador y disolvente adecuados proporcionó los derivados de 6-amino-indol deseados después de la purificación. La protección de la posición N¹ de los nitroderivados de la condensación inicial con el resto de triisopropilsililo proporcionó los compuestos correspondientes, que se usaron para hidrogenación sin purificación. La reducción del grupo nitro y del doble enlace usando un catalizador y disolvente adecuados proporcionó los derivados de 6-amino-indol protegidos con N¹-TIPS deseados después de la purificación. La protección de la posición N¹ del nitroderivado de la condensación inicial que contiene un resto de piperidina

protegido con N-Boc con un grupo metilo proporcionó el compuesto deseado después de la purificación. La reducción catalítica del grupo nitro y del doble enlace usando un catalizador y disolvente adecuados proporcionó el derivado de 6-amino-indol protegido en N¹-metilo deseado después de la purificación donde el nitrógeno del resto de piperidina se protege con un resto Boc.

- 5 Esquema de síntesis general para la preparación de elementos estructurales tricíclicos de 2-bromo- o 2-amino-tetrahidro-pirido[2,3-*b*]indol cuando R¹ y R² tomados conjuntamente forman un anillo de 5 o 6 miembros que contiene átomos de carbono.

Esquema 5

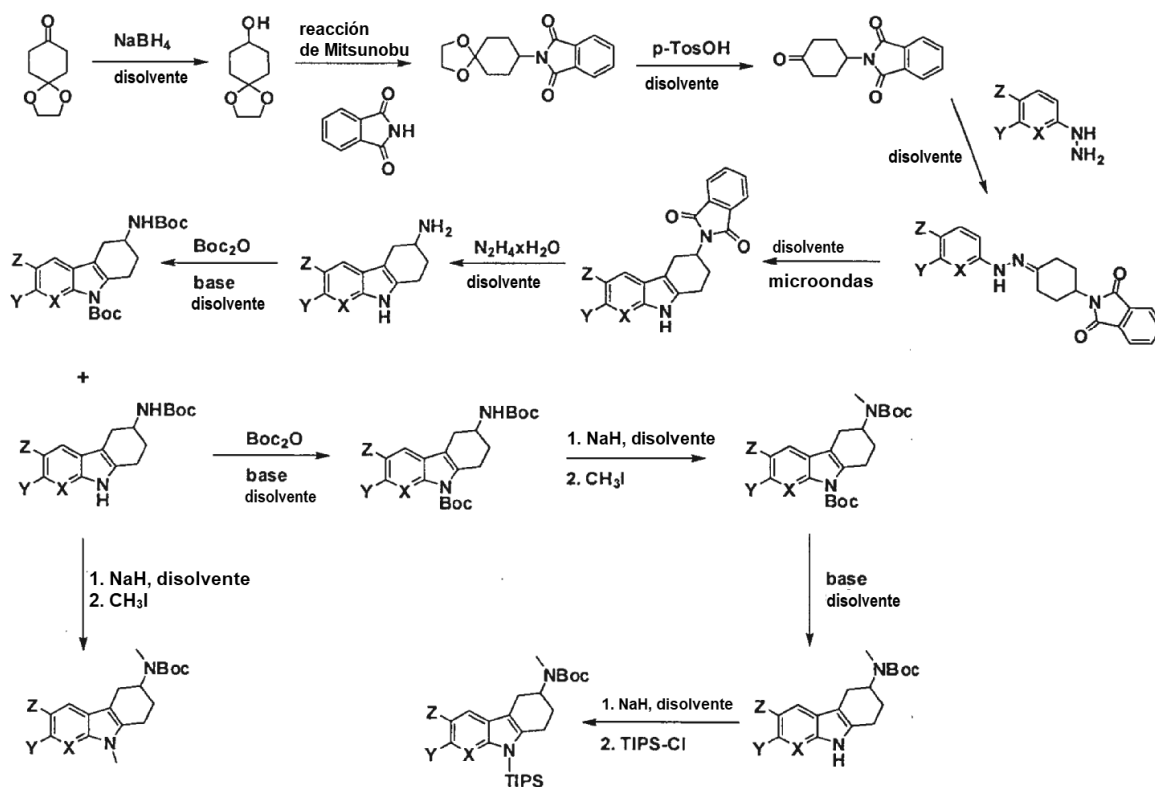


- 10 Se trató 2,6-dibromo-piridina comercialmente disponible con hidrato de hidracina en un disolvente adecuado para proporcionar el derivado de monohidracina. La condensación con una cetona cíclica apropiada en un disolvente adecuado proporcionó los compuestos de hidrazona deseados. Una síntesis térmica de indol de Fischer proporcionó
- 15 los productos tricíclicos de ciclación después de la purificación. Un intercambio mediado por óxido de cobre (I) del derivado de bromo con amoníaco dio los derivados tricíclicos de 2-amino-pirido[2,3-*b*]indol deseados después de la purificación.

- 20 Esquema de síntesis general para la preparación de elementos estructurales tricíclicos de 2-bromo-tetrahidro-pirido[2,3-*b*]indol (X = N, Y = Br, Z = H) o 6-bromo-tetrahidro-carbazol (X = CH, Y = H, Z = Br) o 7-bromo-tetrahidro-carbazol (X = CH, Y = Br, Z = H) cuando R¹ y R² tomados conjuntamente forman un anillo de 6 miembros que contiene átomos de carbono y el anillo de 6 miembros está sustituido con NCH₃Boc.

- 25 Esquema de síntesis general para la preparación de derivados protegidos de 4-amino- y 4-hidroxiciclohexanona y derivados no protegidos de 4-hidroxiciclohexanona.

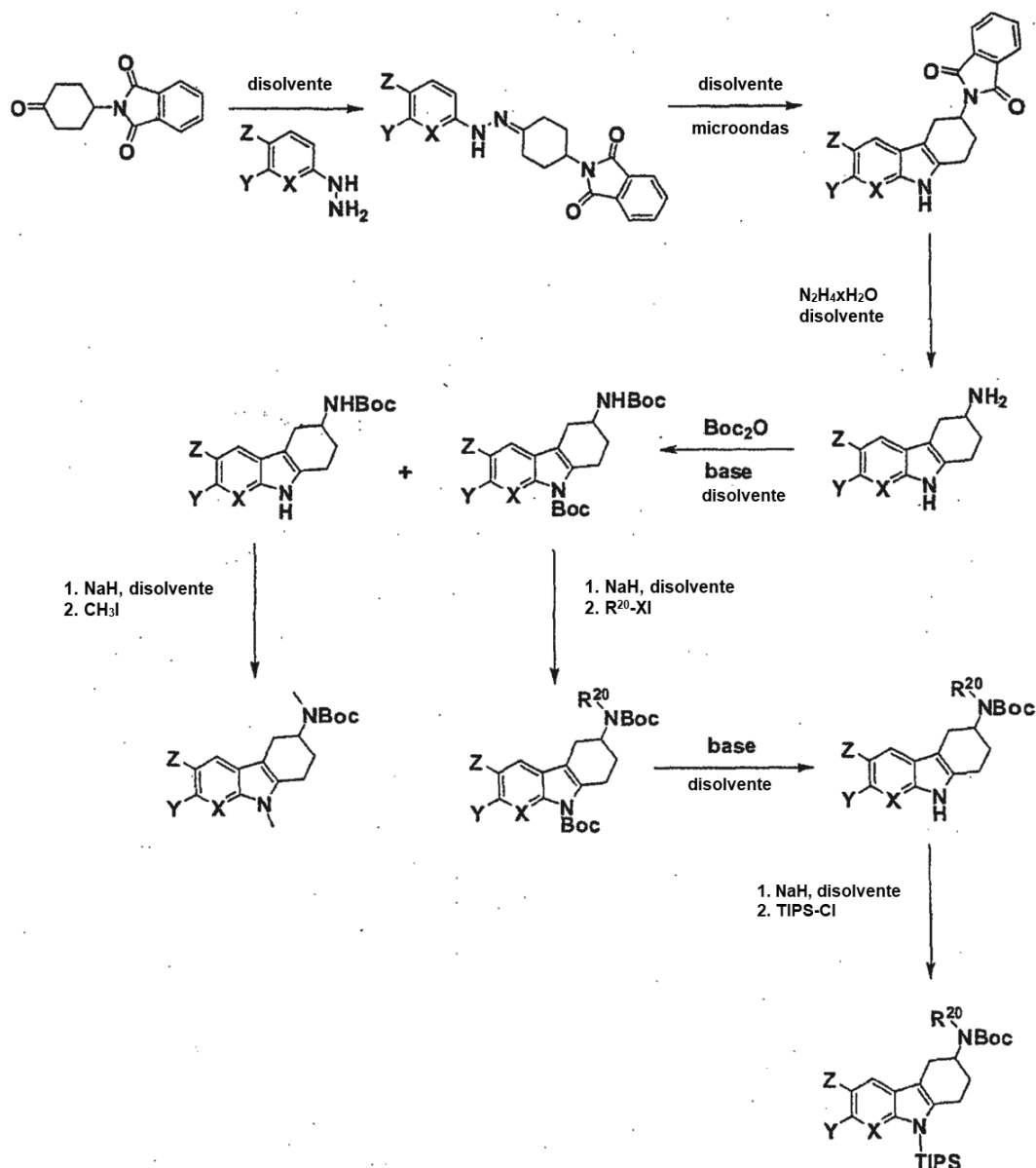
Esquema 6



Se convirtió la sal de cloruro de hidrógeno de 4-amino-ciclohexanol comercialmente disponible en el 4-amino-ciclohexanol protegido con ftalimida correspondiente usando un reactivo de ftalimida y carbonato de potasio en un disolvente apropiado. La oxidación del alcohol a la cetona con clorocromato de piridinio en un disolvente apropiado proporcionó la 4-amino-ciclohexanona protegida con ftalimida después de la purificación. Se trató el monoetilenacetal de 1,4-ciclohexanodiona comercialmente disponible con borohidruro de sodio en un disolvente apropiado para proporcionar el alcohol correspondiente. El tratamiento del alcohol con ftalimida empleando condiciones de reacción de Mitsunobu proporcionó el compuesto deseado después de la purificación. La escisión de los acetales se logró sometiendo a reflujo el material de partida con una cantidad mínima de ácido p-toluenosulfónico en una mezcla de disolventes apropiada para proporcionar la 4-amino-ciclohexanona protegida con ftalimida correspondiente. El tratamiento del producto de reducción del alcohol con cloruro de benzoílo seguido por escisión de los acetales usando una cantidad mínima de ácido p-toluenosulfónico en una mezcla de disolventes apropiada a reflujo proporcionó la 4-hidroxyciclohexanona protegida con benzoílo correspondiente. El tratamiento del producto de reducción del alcohol usando una cantidad mínima de ácido p-toluenosulfónico en una mezcla de disolventes apropiada a reflujo proporcionó la 4-hidroxi-ciclohexanona correspondiente.

Esquema de síntesis general para la preparación de elementos estructurales tricíclicos de 2-bromo-tetrahidropirido[2,3-*b*]indol ($\text{X} = \text{N}$, $\text{Y} = \text{Br}$, $\text{Z} = \text{H}$) o 3-bromo-tetrahidropirido[2,3-*b*]indol ($\text{X} = \text{N}$, $\text{Y} = \text{H}$, $\text{Z} = \text{Br}$) o 6-bromo-tetrahidro-carbazol ($\text{X} = \text{CH}$, $\text{Y} = \text{H}$, $\text{Z} = \text{Br}$) o 7-bromo-tetrahidro-carbazol ($\text{X} = \text{CH}$, $\text{Y} = \text{Br}$, $\text{Z} = \text{H}$) cuando R^1 y R^2 tomados conjuntamente forman un anillo de 6 miembros que contiene átomos de carbono y el anillo de 6 miembros está sustituido con NR^{20}Boc .

Esquema 7

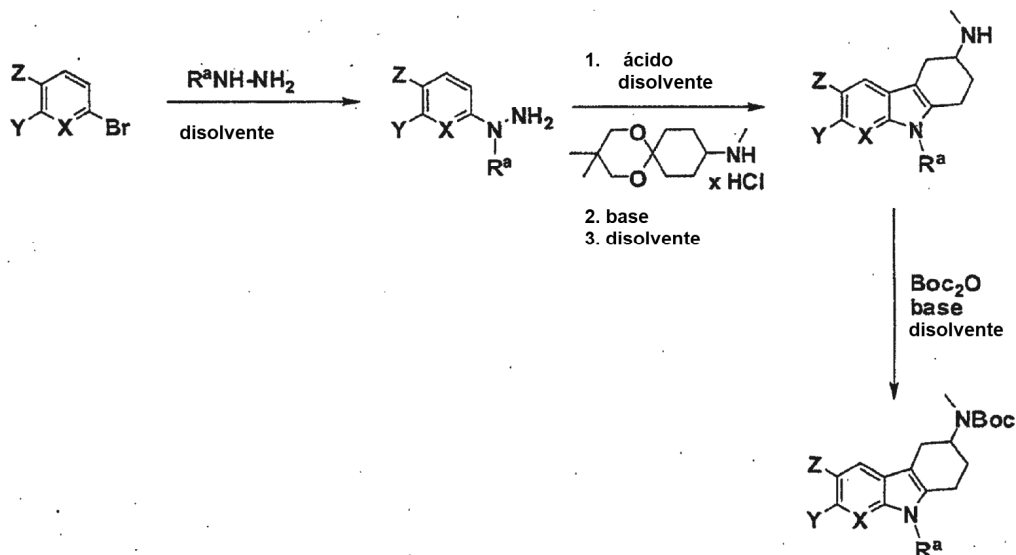


La condensación de 2-bromo-6-hidrazinopiridina (X = N, Y = H, Z = H) o 3-bromo-6-hidrazinopiridina (X = N, Y = Br, Z = H) con el derivado de 4-amino-ciclohexanona protegido con ftalimida en un disolvente adecuado proporcionó los productos de condensación de hidrazona deseados. Una síntesis térmica de indol de Fischer de la hidrazona proporcionó los productos tricíclicos de ciclación después de la purificación. El grupo protector de ftalimida se retiró mediante tratamiento con hidrato de hidracina en un disolvente apropiado para proporcionar las aminas primarias. El tratamiento de la amina libre con Boc-anhídrido y una base adecuada en un disolvente apropiado proporcionó los derivados protegidos con mono-Boc y bis-Boc después de la purificación. El tratamiento de los derivados de mono-Boc con hidruro de sodio en un disolvente adecuado seguido por yoduro de metilo proporcionó los derivados tricíclicos de dimetilo deseados después de la purificación. Los compuestos protegidos con bis-Boc se trataron con hidruro de sodio en un disolvente adecuado seguido por la adición de un agente alquilante adecuado para proporcionar los productos mono-alquilados después de la purificación para X = CH. Dependiendo de la reactividad del agente alquilante, la reacción avanza a temperatura ambiente o requiere temperaturas elevadas. La escisión selectiva del grupo de protección Boc unido al anillo de pirrol para X = N se logró añadiendo una base adecuada en un disolvente apropiado para proporcionar los compuestos deseados. La protección del resto NH del anillo de pirrol con un resto de triisopropilsililo proporcionó los derivados tricíclicos deseados para X = N después de la purificación.

Esquema de síntesis general para la preparación de elementos estructurales tricíclicos de 2-bromo-tetrahidro-pirido[2,3-*b*]indol ($X = N$, $Y = Br$, $Z = H$) o 3-bromo-tetrahidro-pirido[2,3-*b*]indol ($X = N$, $Y = H$, $Z = Br$) cuando R^1 y R^2 tomados conjuntamente forman un anillo de 6 miembros que contiene átomos de carbono y el anillo de 6 miembros está sustituido con $NR^{20}Boc$.

5

Esquema 8

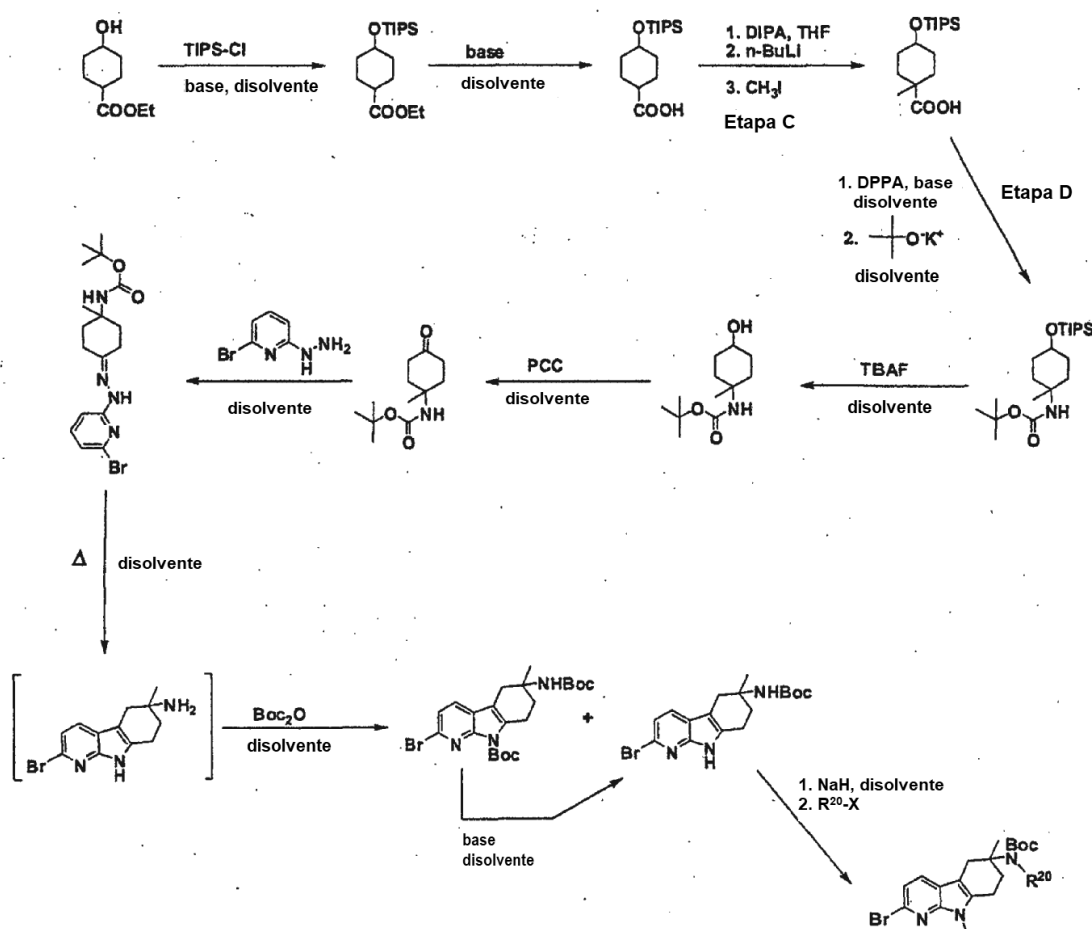


El calentamiento de 2,6-di-bromo piridina ($X = N$, $Y = Br$, $Z = H$) o 2,5-di-bromo piridina ($X = N$, $Y = H$, $Z = Br$) comercialmente disponibles con un derivado de hidracina adecuado en un disolvente apropiado proporciona los derivados de 2-bromo-6-hidrazinopiridina o 3-bromo-6-hidrazinopiridina correspondientes después de la purificación. La condensación de los derivados de hidracina con clorhidrato de 2,2-dimetiltrimetilencetal de 4-(metilamino)ciclohexanona comercialmente disponible en un disolvente adecuado en condiciones ácidas empleadas para la síntesis de indol de Fischer proporciona los productos tricíclicos de ciclación correspondientes como base libre. El tratamiento con base proporciona los productos tricíclicos de ciclación correspondientes como base libre. El tratamiento de la amina libre con Boc-anhídrido y una base adecuada en un disolvente apropiado proporcionó los derivados protegidos con mono-Boc después de la purificación.

Esquema de síntesis general para la preparación de 2-bromo-6,9-dimetil-tetrahidro-pirido[2,3-*b*]indol ($X = N$, $Y = Br$, $Z = H$) tricíclico cuando R^1 y R^2 tomados conjuntamente forman un anillo de 6 miembros que contiene átomos de carbono y el anillo de 6 miembros está sustituido en la misma posición con $-CH_3$ y $NR^{20}Boc$.

20

Esquema 9

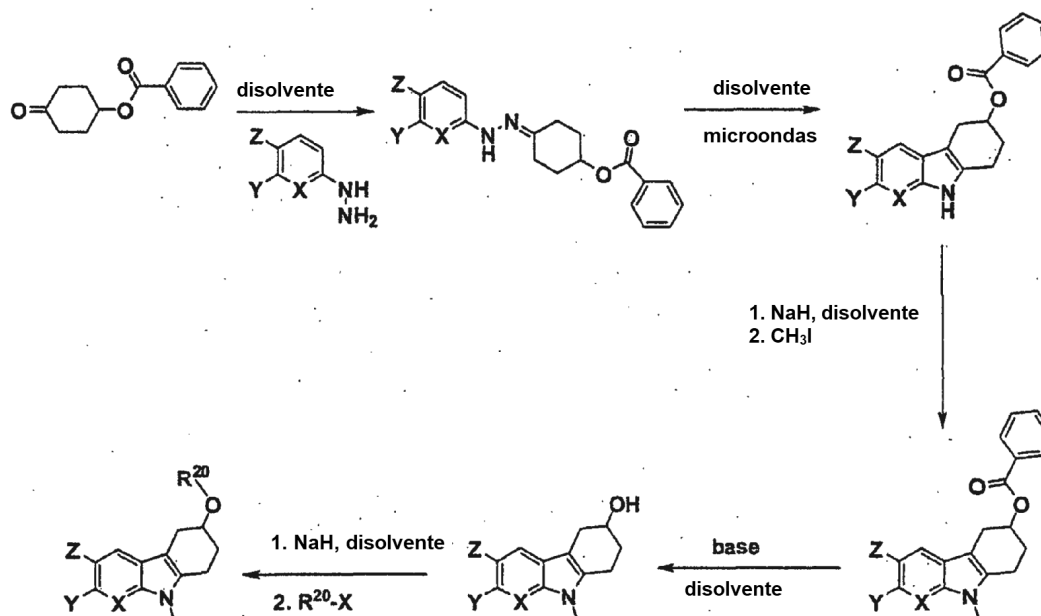


Se trata éster etílico de ácido 4-hidroxyciclohexanocarboxílico comercialmente disponible con cloruro de triisopropilsililo en un disolvente adecuado con una base apropiada para proporcionar el compuesto protegido con sililo. La saponificación del resto de éster con base en un disolvente adecuado proporcionó el ácido carboxílico correspondiente. El tratamiento del ácido carboxílico con un exceso de diisopropilamina de litio, preparada *in situ* por la acción de n-butil-litio sobre diisopropilamina, proporcionó el anión que se inactivó mediante la adición de yoduro de metilo para proporcionar el ácido carboxílico metilado en C-1 después de la purificación. El ácido carboxílico se convirtió entonces en una amina protegida mediante una reacción de transposición de Curtius. El tratamiento del producto intermedio de isocianato de la transposición de Curtius con un nucleófilo apropiado, es decir, *tert*-butóxido de potasio en un disolvente adecuado, proporcionó la amina protegida deseada después de la purificación. El tratamiento de la amina protegida con fluoruro de tetra-butilamonio en un disolvente adecuado proporcionó los derivados de 4-hidroxilo deseados después de la purificación. La oxidación del resto de hidroxilo con clorocromato de piridinio en un disolvente adecuado proporcionó el derivado de ciclohexanona correspondiente después de la purificación. La condensación de la cetona con un derivado de hidracina adecuado proporcionó el compuesto de hidrazona. Entonces se trató el compuesto de hidrazona en las condiciones de una síntesis térmica de indol de Fischer en disolvente adecuado para proporcionar el producto de ciclación que se trató directamente con dicarbonato de di-*tert*-butilo en un disolvente adecuado. La reacción proporcionó una mezcla de los productos protegidos con mono- y bis-Boc que se separó por cromatografía. El derivado de bis-Boc se convirtió en el derivado de mono-Boc mediante tratamiento con base en un disolvente adecuado. El derivado de mono-Boc se trató con hidruro de sodio en un disolvente adecuado para proporcionar la sal de sodio correspondiente que se trató con un agente alquilante para proporcionar el producto deseado después de la purificación. Dependiendo de la reactividad del agente alquilante, la reacción avanza a temperatura ambiente o requiere temperaturas elevadas.

Esquema de síntesis general para la preparación de elementos estructurales tricíclicos de 2-bromo-tetrahidropirido[2,3-*b*]indol (X = N, Y = Br, Z = H) o 3-bromo-tetrahidropirido[2,3-*b*]indol (X = N, Y = H, Z = Br) o 6-bromo-tetrahidro-carbazol (X = CH, Y = H, Z = Br) o 7-bromo-tetrahidro-carbazol (X = CH, Y = Br, Z = H) cuando R¹ y R² tomados conjuntamente forman un anillo de 6 miembros que contiene átomos de carbono y el anillo de 6 miembros

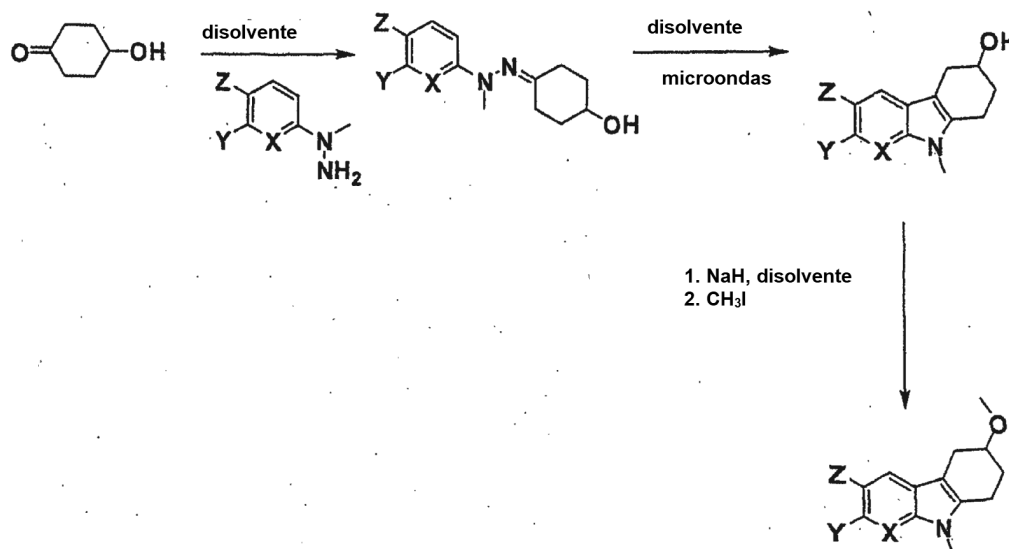
está sustituido con OR²⁰.

Esquema 10



- 5 Se trata 4-hidroxyciclohexanona protegida con benzoilo con un derivado de hidracina adecuado en un disolvente apropiado para proporcionar el producto de condensación. Los derivados de hidrazona se tratan en las condiciones de una síntesis térmica de indol de Fisher usando un microondas para proporcionar los productos tricíclicos de ciclación después de la purificación. El tratamiento de los productos tricíclicos con hidruro de sodio en un disolvente adecuado seguido por la adición de yoduro de metilo proporcionó los productos deseados después de la purificación.
- 10 La escisión del grupo protector de éster se llevó a cabo calentando con base en un disolvente adecuado usando un microondas para obtener los compuestos de hidroxilo deseados. La alquilación del grupo hidroxilo se realizó con agentes alquilantes adecuados en un disolvente apropiado, después de la activación del grupo hidroxilo en su sal de sodio usando hidruro de sodio. Dependiendo de la reactividad del agente alquilante, la reacción avanza a temperatura ambiente o requiere temperaturas elevadas. Los productos deseados se obtuvieron después de la purificación.
- 15 Esquema de síntesis general para la preparación de elementos estructurales tricíclicos de 2-bromo-tetrahidropirido[2,3-*jb*]indol (X = N, Y = Br, Z = H) o 3-bromo-tetrahidropirido[2,3-*b*]indol (X = N, Y = H, Z = Br) o 6-bromo-tetrahidro-carbazol (X = CH, Y = H, Z = Br) o 7-bromo-tetrahidro-carbazol (X = CH, Y = Br, Z = H) cuando R¹ y R² tomados conjuntamente forman un anillo de 6 miembros que contiene átomos de carbono y el anillo de 6 miembros está sustituido con OCH₃.
- 20

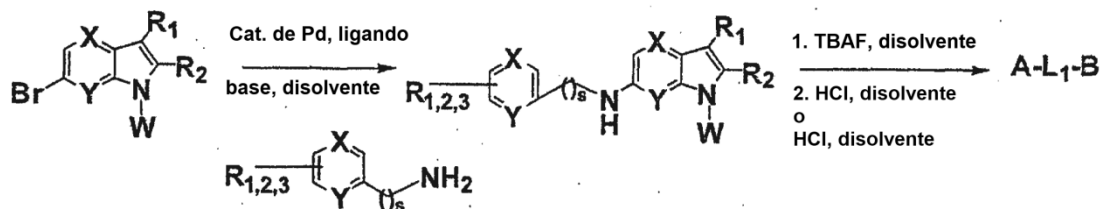
Esquema 11



Se trata 4-hidroxiciclohexanona no protegida con un derivado de metil-hidracina adecuado en un disolvente apropiado para proporcionar el producto de condensación. Los derivados de metil-hidrazona se tratan en las condiciones de una síntesis térmica de indol de Fisher usando un microondas para proporcionar los productos tríclicos de ciclación después de la purificación. El tratamiento de los productos tríclicos con hidruro de sodio en un disolvente adecuado seguido por la adición de yoduro de metilo proporcionó los productos deseados después de la purificación.

Esquema de síntesis general para la preparación de compuestos de la presente invención.

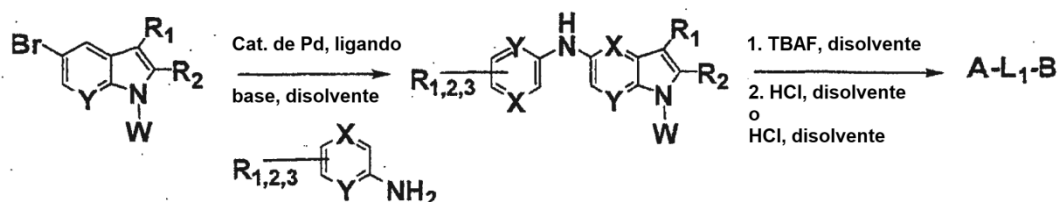
Esquema 12



Se hicieron reaccionar los elementos estructurales de bromo protegidos en N con (X = CH, Y = N, Z = N, W = CH₃ o TIPS) o (X = N, Y = CH, Z = CH, W = CH₃ o TIPS) o (X, Z = CH, Y = N, W = CH₃ o TIPS) o (X, Y, Z = CH, W = CH₃ o Boc) con aminas adecuadas o elementos estructurales de amina con (X, Y = CH, s = 0) o (X = N, Y = CH, s = 0) o (X = CH, Y = N, s = 0, 1, 2) utilizando química de acoplamiento a Pd con un catalizador de Pd apropiado y un ligando apropiado en un disolvente adecuado para proporcionar los productos de aminación deseados después de la purificación. La desprotección de los compuestos protegidos con N-TIPS con fluoruro de tetra-n-butilamonio en un disolvente adecuado dio los compuestos deseados después de la purificación. El tratamiento de los compuestos no protegidos en N con cloruro de hidrógeno en un disolvente adecuado proporcionó los compuestos finales. Para compuestos con W = CH₃ o Boc el tratamiento con cloruro de hidrógeno en un disolvente adecuado proporcionó los compuestos finales.

Esquema de síntesis general para la preparación de compuestos de la presente invención.

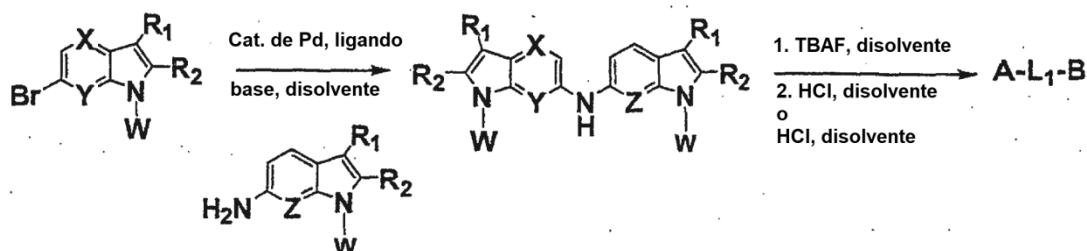
Esquema 13



Se hicieron reaccionar los elementos estructurales de bromo protegidos en N con (Y = CH, W = CH₃, TIPS o Boc o Y = N, W = CH₃ o TIPS) con aminas adecuadas o elementos estructurales de amina con (X, Z = CH) o (X = N, Z = CH) utilizando química de acoplamiento a Pd con un catalizador de Pd apropiado y un ligando apropiado en un disolvente adecuado para proporcionar los productos de aminación deseados después de la purificación. La desprotección de los compuestos protegidos con N-TIPS con fluoruro de tetra-n-butilamonio en un disolvente adecuado dio los compuestos deseados después de la purificación. El tratamiento de los compuestos no protegidos en N con cloruro de hidrógeno en un disolvente adecuado proporcionó los compuestos finales. Para compuestos con W = CH₃ o Boc el tratamiento con cloruro de hidrógeno en un disolvente adecuado proporcionó los compuestos finales.

Esquema de síntesis general para la preparación de compuestos de la presente invención.

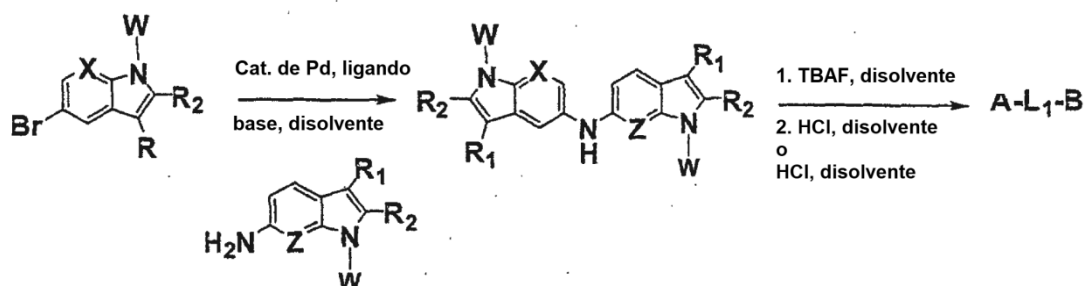
Esquema 14



Se hicieron reaccionar los elementos estructurales de bromo protegidos en N con (X = CH, Y = N, W = CH₃ o TIPS) o (X = N, Y = CH, W = CH₃ o TIPS) o (X, Y = CH, W = CH₃ o TIPS) con elementos estructurales de amina adecuados con (Z = CH, W = H o CH₃ o TIPS) o (Z = N, W = H o CH₃ o TIPS) utilizando química de acoplamiento a Pd con un catalizador de Pd apropiado y un ligando apropiado en un disolvente adecuado para proporcionar los productos de aminación deseados después de la purificación. La desprotección de los compuestos protegidos con N-TIPS con fluoruro de tetra-n-butilamonio en un disolvente adecuado dio los compuestos deseados después de la purificación. El tratamiento de los compuestos no protegidos en N con cloruro de hidrógeno en un disolvente adecuado proporcionó los compuestos finales. Para compuestos con (W = H o CH₃) el tratamiento con cloruro de hidrógeno en un disolvente adecuado proporcionó los compuestos finales.

Esquema de síntesis general para la preparación de compuestos de la presente invención.

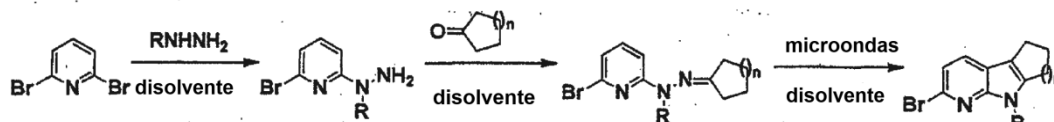
Esquema 15



Se hicieron reaccionar los elementos estructurales de bromo protegidos en N con (X = CH, W = CH₃ o TIPS) o (X = N, W = CH₃ o TIPS) con elementos estructurales de amina adecuados con (Z = CH, W = H o CH₃ o TIPS) o (Z = N, W = H o CH₃ o TIPS) utilizando química de acoplamiento a Pd con un catalizador de Pd apropiado y un ligando apropiado en un disolvente adecuado para proporcionar los productos de aminación deseados después de la purificación. La desprotección de los compuestos protegidos con N-TIPS con fluoruro de tetra-n-butilamonio en un disolvente adecuado dio los compuestos deseados después de la purificación. El tratamiento de los compuestos no protegidos en N con cloruro de hidrógeno en un disolvente adecuado proporcionó los compuestos finales. Para compuestos con (W = H o CH₃) el tratamiento con cloruro de hidrógeno en un disolvente adecuado proporcionó los compuestos finales.

Esquema general para la preparación de elementos estructurales de 2-bromo-tetrahidro-pirido[2,3-b]indol cuando R¹ y R² tomados conjuntamente forman un anillo de (n+4) miembros que contiene átomos de carbono.

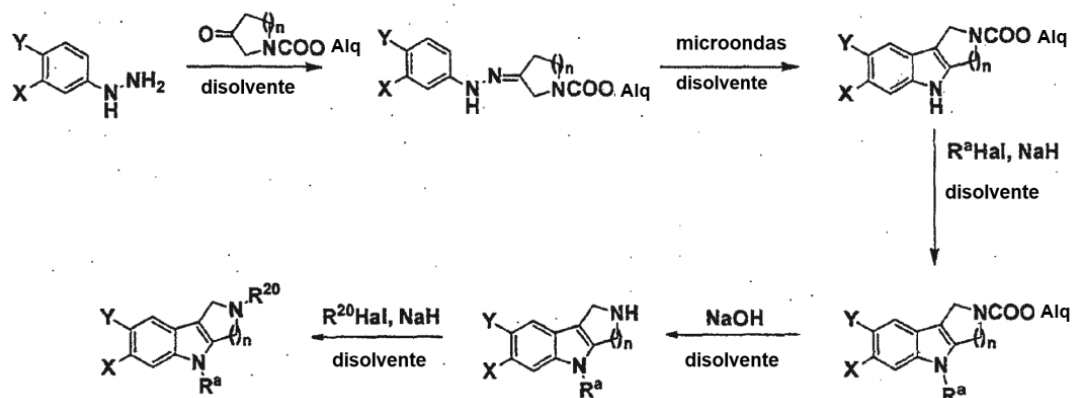
Esquema 16



Se trató 2,6-dibromopiridina comercialmente disponible con derivados de hidracina (R=H, CH₃) en un disolvente adecuado para proporcionar el derivado de mono-hidracina. La condensación con una cetona cíclica apropiada en un disolvente adecuado proporcionó los compuestos de hidrazona deseados. Una síntesis térmica de indol de Fisher proporcionó los productos tríciclicos de ciclación después de la purificación.

Esquema de síntesis general para la preparación de elementos estructurales tríciclicos de 7-bromo-tetrahidro-pirido[4,3-b]indol (X = Br, Y = H) o 8-bromotetrahidro-pirido[4,3-b]indol (X = H, Y = Br) cuando R¹ y R² tomados conjuntamente forman un anillo de (n+4) miembros que contiene átomos de carbono y NR²⁰.

Esquema 17

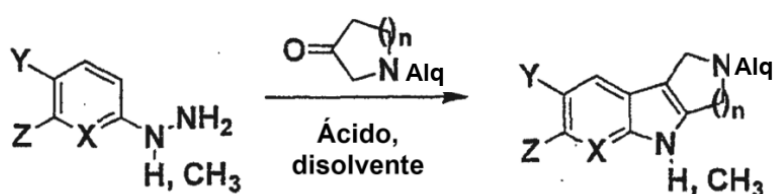


Se trataron derivados de fenilhidracina comercialmente disponibles con una cetona cíclica apropiada en un disolvente

adecuado para proporcionar los compuestos de hidrazona deseados. Una síntesis de indol de Fisher proporcionó los productos tricíclicos de ciclación después de la purificación. El tratamiento de los derivados tricíclicos con hidruro de sodio en un disolvente adecuado seguido por un alquilo halogenado apropiado proporcionó el producto N-alquilado correspondiente. Se logró una desprotección posterior de los derivados de carbamato añadiendo hidróxido sódico en un disolvente apropiado en condiciones de reflujo para proporcionar los compuestos deseados. Finalmente, se derivatizaron los derivados alifáticos de NH tratándolos con hidruro de sodio seguido por la adición de un alquilo halogenado apropiado en un disolvente adecuado para proporcionar los derivados tricíclicos deseados.

Esquema de síntesis general para la preparación de elementos estructurales tricíclicos de 2-bromo-tetrahidro-pirrol[2,3-b:4,5-c]dipiridina (X=N, Y=H, Z=Br), 3-bromo-tetrahidro-pirrol[2,3-b:4,5-c']dipiridina (X=N, Y=Br, Z=H), 7-bromo-tetrahidro-pirido[4,3-b]indol (X = CH, Y = H, Z= Br) o 8-bromo-tetrahidro-pirido[4,3-b]indol (X = CH, Y = Br, Z=H) cuando R¹ y R² tomados conjuntamente forman un anillo de (n+4) miembros que contiene átomos de carbono y NR²⁰.

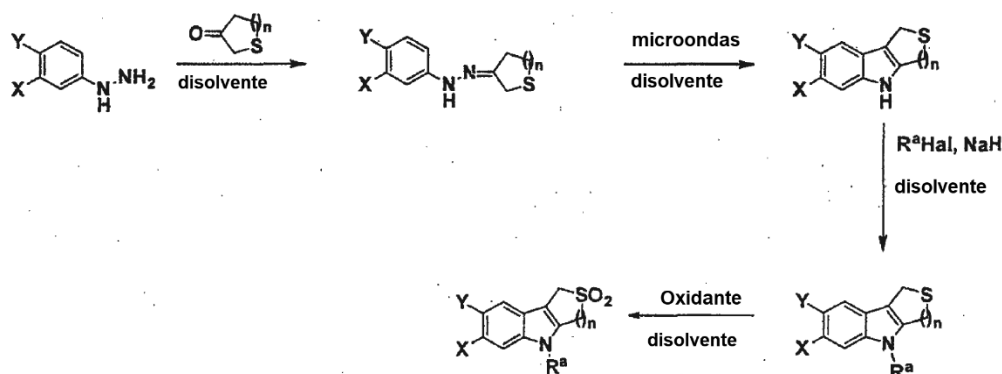
Esquema 18



Se trataron derivados de hidracina comercialmente disponibles con una cetona cíclica apropiada en presencia de un ácido adecuado en un disolvente adecuado para proporcionar después de la purificación los compuestos deseados mediante una síntesis ácida de indol de Fisher.

Esquema de síntesis general para la preparación de elementos estructurales tricíclicos de 2-bromo-tetrahidrotiopirano[3',4':4,5]-pirrolo[2,3-b]piridina-6,6-dióxido (X=Br, Y=H) o 3-bromo-tetrahidrotiopirano[3',4':4,5]-pirrolo[2,3-b]piridina-6,6-dióxido (X=H, Y=Br) cuando R¹ y R² tomados conjuntamente forman un anillo de (n+4) miembros que contiene átomos de carbono y SO₂.

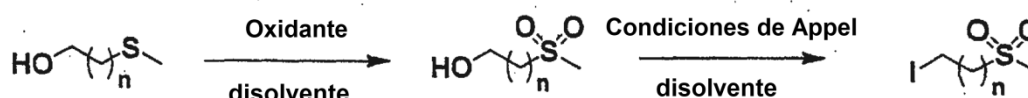
Esquema 19



Se trataron derivados de fenilhidracina comercialmente disponibles con una cetona cíclica apropiada en un disolvente adecuado para proporcionar los compuestos de hidrazona deseados. Una síntesis de indol de Fisher proporcionó los productos tricíclicos de ciclación después de la purificación. El tratamiento de los derivados tricíclicos con hidruro de sodio en un disolvente adecuado seguido por un alquilo halogenado apropiado proporcionó el producto N-alquilado correspondiente. Una posterior oxidación de los derivados de azufre usando un oxidante apropiado proporcionó los compuestos de sulfona deseados.

Esquema de síntesis general para la preparación de alquilsulfonas halogenadas

Esquema 20



Se trataron derivados de metiltioalcohol comercialmente disponibles con un oxidante apropiado en un disolvente adecuado para proporcionar los derivados de hidroxisulfona deseados. Los compuestos de alcoholes primarios se convirtieron en los derivados de halógeno correspondientes usando condiciones de Appel en un disolvente adecuado.

Todos los reactivos y disolventes se obtuvieron de fuentes comerciales y se usaron sin más purificación. Se registraron los espectros de protones (^1H) en un espectrómetro de RMN Bruker EPX 400 MHz en disolventes deuterados. Se registraron los espectros de masas (EM) en un espectrómetro Finnigan MAT TSQ 7000. La purificación ultrarrápida se realizó con un sistema de purificación ultrarrápido Biotage Isolera One usando cartuchos HP-Sil SNAP (Biotage) y el gradiente de disolvente indicado en ejemplos específicos. La cromatografía en capa fina (CCF) se llevó a cabo sobre placas de gel de sílice con detección de UV. La cromatografía preparativa en capa fina (CCF-prep) se realizó con placas de gel de sílice de 0,5 mm o 1 mm (Analtech: Uniplate, F₂₅₄) y los disolventes indicados en ejemplos específicos.

Aunque es posible que los compuestos de la presente invención se administren solos, es preferible formularlos en una composición farmacéutica según la práctica farmacéutica convencional. Así, la invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula (I) en mezcla con un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Los excipientes farmacéuticamente aceptables se conocen bien en la técnica farmacéutica y se describen, por ejemplo, en Remington's Pharmaceutical Sciences, 15^a Ed., Mack Publishing Co., New Jersey (1991). El excipiente farmacéutico se puede seleccionar con respecto a la vía de administración prevista y la práctica farmacéutica convencional. El excipiente debe ser aceptable en el sentido de no ser perjudicial para el receptor del mismo.

Los excipientes farmacéuticamente útiles que se pueden usar en la formulación de la composición farmacéutica de la presente invención pueden comprender, por ejemplo, soportes, vehículos, diluyentes, disolventes tales como alcoholes monohidroxilados tales como etanol, isopropanol y alcoholes polihidroxilados tales como glicoles y aceites comestibles tales como aceite de soja, aceite de coco, aceite de oliva, aceite de alazor, aceite de semilla de algodón, ésteres aceitosos tales como oleato de etilo, miristato de isopropilo, aglutinantes, adyuvantes, solubilizantes, espesantes, estabilizadores, disgregantes, deslizantes, agentes lubricantes, agentes de tamponamiento, emulsionantes, agentes humectantes, agentes de suspensión, edulcorantes, colorantes, aromas, agentes de recubrimiento, conservantes, antioxidantes, agentes de procesamiento, modificadores de la administración del fármaco y potenciadores tales como fosfato de calcio, estearato de magnesio, talco, monosacáridos, disacáridos, almidón, gelatina, celulosa, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, dextrosa, hidroxipropil- β -ciclodextrina, polivinilpirrolidona, ceras de baja fusión y resinas de intercambio iónico.

Las vías para la administración (suministro) de los compuestos de la invención incluyen, pero no se limitan a, una o más de: oral (por ejemplo, como un comprimido, cápsula, o como una solución ingerible), tópica, mucosa (por ejemplo, como un spray nasal o aerosol para inhalación), nasal, parenteral (por ejemplo, por una forma inyectable), gastrointestinal, intraespinal, intraperitoneal, intramuscular, intravenosa, intrauterina, intraocular, intradérmica, intracaneal, intratraqueal, intravaginal, intracerebroventricular, intracerebral, subcutánea, oftálmica (incluyendo intravítrea o intracameral), transdérmica, rectal, bucal, epidural y sublingual.

Por ejemplo, los compuestos se pueden administrar por vía oral en forma de comprimidos, cápsulas, óvulos, elixires, soluciones o suspensiones, que pueden contener agentes aromatizantes o colorantes, para administraciones de liberación inmediata, retardada, modificada, sostenida, pulsada o controlada.

Los comprimidos pueden contener excipientes tales como celulosa microcristalina, lactosa, citrato de sodio, carbonato cálcico, fosfato de calcio dibásico y glicina, disgregantes tales como almidón (preferentemente almidón de maíz, patata o tapioca), glicolato sódico de almidón, croscarmelosa sódica y ciertos silicatos complejos, y aglutinantes de la granulación tales como polivinilpirrolidona, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), hidroxipropilcelulosa (HPC), sacarosa, gelatina y goma arábiga. Además, se pueden incluir agentes lubricantes tales como estearato de magnesio, ácido esteárico, behenato de glicerilo y talco. También se pueden emplear composiciones sólidas de un tipo similar como cargas en cápsulas de gelatina. Los excipientes preferidos a este respecto incluyen lactosa, almidón, una celulosa, azúcar de la leche o polietilenglicoles de alto peso molecular. Para suspensiones acuosas y/o elixires, el agente se puede combinar con diversos edulcorantes o aromatizantes, materia colorante o colorantes, con emulsionantes y/o agentes de suspensión, y con diluyentes tales como agua, etanol, propilenglicol y glicerina, y sus combinaciones.

Si los compuestos de la presente invención se administran por vía parenteral, entonces ejemplos de dicha

administración incluyen una o más de: por vía intravenosa, por vía intrarterial, por vía intraperitoneal, por vía intratecal, por vía intraventricular, por vía intrauretral, por vía intraesternal, por vía intracraneal, por vía intramuscular o por vía subcutánea que administran los compuestos; y/o usando técnicas de infusión. Para administración parenteral, los compuestos se usan mejor en forma de una solución acuosa estéril que puede contener otras sustancias, por ejemplo, sales suficientes o glucosa para hacer la solución isotónica con la sangre. Las soluciones acuosas deben ser adecuadamente tamponadas (preferentemente hasta un pH de desde 3 hasta 9), si fuera necesario. La preparación de formulaciones parenterales adecuadas en condiciones estériles se realiza fácilmente por técnicas farmacéuticas convencionales bien conocidas para los expertos en la técnica.

Como se indica, los compuestos de la presente invención se pueden administrar por vía intranasal o por inhalación y se administran convenientemente en forma de un inhalador de polvo seco o una presentación de spray en aerosol de un recipiente presurizado, bomba, spray o nebulizador con el uso de un propulsor apropiado, por ejemplo diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, un hidrofluoroalcano tal como 1,1,1,2-tetrafluoroetano (HFA134AT) o 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano (HFA 227EA), dióxido de carbono u otro gas adecuado. En el caso de un aerosol presurizado, la unidad de dosificación se puede determinar proporcionando una válvula para administrar una cantidad dosificada. El recipiente presurizado, bomba, spray o nebulizador puede contener una solución o suspensión del compuesto activo, por ejemplo usando una mezcla de etanol y el propulsor como disolvente, que puede contener además un lubricante, por ejemplo trioleato de sorbitano. Las cápsulas y cartuchos (hechos, por ejemplo, de gelatina) para su uso en un inhalador o insuflador se pueden formular para contener una mezcla en polvo del compuesto y una base de polvo adecuada tal como lactosa o almidón.

Alternativamente, los compuestos de la presente invención se pueden administrar en forma de un supositorio o pesario, o se pueden administrar por vía tópica en forma de a gel, hidrogel, loción, solución, crema, pomada o polvo para extender sobre la piel. Los compuestos de la presente invención también se pueden administrar por vía dérmica o transdérmica, por ejemplo, usando un parche para la piel.

También se pueden administrar por las vías pulmonar o rectal. También se pueden administrar por vía ocular. Para uso oftálmico, los compuestos se pueden formular como suspensiones micronizadas en solución salina estéril isotónica ajustada a pH o, preferentemente, como soluciones en solución salina estéril isotónica ajustada a pH opcionalmente en combinación con un conservante tal como un cloruro de benzalconio. Alternativamente, se pueden formular en una pomada tal como petrolato.

Para administración por vía tópica a la piel, los compuestos de la presente invención se pueden formular como una pomada adecuada que contiene el compuesto activo suspendido o disuelto en, por ejemplo, una mezcla con uno o más de los siguientes: aceite mineral, vaselina líquida, vaselina filante, propilenglicol, cera emulsionante y agua. Alternativamente, se pueden formular como una loción o crema adecuada, suspendida o disuelta en, por ejemplo, una mezcla de uno o más de los siguientes: aceite mineral, monoestearato de sorbitano, un polietilenglicol, parafina líquida, polisorbato 60, cera de ésteres cetílicos, alcohol cetearílico, 2-octildodecanol, alcohol bencílico y agua.

Normalmente, un médico determinará la dosificación real que será la más adecuada para un sujeto individual. Se pueden variar el nivel de dosis específico y la frecuencia de dosificación para cualquier individuo particular y dependerán de varios factores que incluyen la actividad del compuesto específico empleado, la estabilidad metabólica y la duración de la acción de ese compuesto, la edad, peso corporal, salud general, sexo, dieta, modo y tiempo de administración, velocidad de eliminación, combinación de fármacos, la gravedad de la afección particular y el individuo que recibe terapia.

Una dosis propuesta de los compuestos según la presente invención para administración a un ser humano (de aproximadamente 70 kg de peso corporal) es 0,1 mg a 1 g, preferentemente 1 mg a 500 mg del principio activo por dosis unitaria. La dosis unitaria se puede administrar, por ejemplo, 1 a 4 veces al día. La dosis dependerá de la vía de administración. Se apreciará que puede ser necesario hacer variaciones rutinarias a la dosificación dependiendo de la edad y del peso del paciente, así como la gravedad de la afección que se va a tratar. La dosis precisa y la vía de administración serán por último lugar a criterio del médico adjunto o veterinario.

Los compuestos de la invención también se pueden usar en combinación con otros agentes terapéuticos. Cuando un compuesto de la invención se usa en combinación con un segundo agente terapéutico activo contra la misma enfermedad, se puede diferenciar la dosis de cada compuesto de aquella cuando el compuesto se usa solo.

Las combinaciones citadas anteriormente se pueden presentar convenientemente para su uso en forma de una formulación farmacéutica. Los componentes individuales de dichas combinaciones se pueden administrar ya sea secuencialmente o simultáneamente en formulaciones farmacéuticas separadas o combinadas por cualquier vía conveniente. Cuando la administración es secuencial, se puede administrar primero cualquiera del compuesto de la invención o el segundo agente terapéutico. Cuando la administración es simultánea, la combinación se puede administrar ya sea en la misma composición farmacéutica o composición farmacéutica diferente. Cuando se combinan en la misma formulación se apreciará que los dos compuestos deben ser estables y compatibles entre sí y los otros componentes de la formulación. Cuando se formulan por separado, se pueden proporcionar en cualquier formulación conveniente, convenientemente en dicho modo como se conoce para dichos compuestos en la técnica.

Las composiciones farmacéuticas de la invención se pueden producir de un modo en sí conocido para el experto como se describe, por ejemplo, en Remington's Pharmaceutical Sciences, 15ª Ed., Mack Publishing Co., New Jersey (1991).

5 Las enfermedades que se pueden tratar con los compuestos de la presente invención se pueden asociar a la formación de estructuras anormales de proteína, en particular estructuras anormales de hoja β . En el contexto de la presente invención, una estructura anormal de proteína es una estructura de proteína que surge cuando una proteína o péptido se repliega a partir de la estructura tridimensional, que generalmente adopta en individuos sanos, en una estructura tridimensional diferente, que está asociada a una afección patológica. Asimismo, una estructura anormal de hoja β en
10 el contexto de la presente invención es una estructura de hoja β que surge cuando una proteína o péptido se repliega a partir de la estructura tridimensional, que generalmente adopta en individuos sanos, en una estructura de hoja β , que está asociada a una afección patológica.

15 En particular, en una realización, las enfermedades que se pueden tratar con los compuestos de la presente invención son enfermedades o afecciones asociadas a proteínas de amiloide o de tipo amiloide.

Este grupo de enfermedades y trastornos incluyen trastornos neurológicos tales como enfermedad de Alzheimer (AD), enfermedades o afecciones caracterizadas por una pérdida de la capacidad de memoria cognitiva tales como, por ejemplo, deterioro cognitivo leve (DCL), demencia con cuerpos de Lewy, síndrome de Down, hemorragia cerebral hereditaria con amiloidosis (tipo holandés); el complejo Guam-Parkinson-demencia. Otras enfermedades que se basan o asocian a proteínas de tipo amiloide son parálisis supranuclear progresiva, esclerosis múltiple; enfermedad de Creutzfeld-Jacob, enfermedad de Parkinson, demencia relacionada con VIH, ELA (esclerosis lateral amiotrófica), miositis por cuerpos de inclusión (MCI), diabetes de aparición en la adultez; amiloidosis cardíaca senil; tumores endocrinos, y otras enfermedades, que incluyen enfermedades oculares asociadas a amiloide que se dirigen a
25 diferentes tejidos del ojo, tales como la corteza visual, que incluye déficits visuales corticales; la cámara anterior y el nervio óptico, que incluyen glaucoma; el cristalino, que incluye cataratas debido a la deposición de amiloide-beta; el cuerpo vítreo, que incluye amiloidosis ocular; la retina, que incluye degeneraciones retinianas primarias y degeneración macular, en particular degeneración macular senil; el nervio óptico, que incluye drusas del nervio óptico, neuropatía óptica y neuritis óptica; y la córnea, que incluye distrofia reticular.

30 En una realización preferida, los compuestos de la presente invención se pueden emplear para el tratamiento de enfermedad de Alzheimer, deterioro cognitivo leve (DCL), demencia con cuerpos de Lewy (DCL), esclerosis lateral amiotrófica (ELA), miositis por cuerpos de inclusión (MCI) y degeneración macular senil (DMS). En una realización particularmente preferida, los compuestos de la presente invención se pueden emplear para el tratamiento de
35 enfermedad de Alzheimer.

La capacidad de un compuesto para inhibir la agregación de A β se puede determinar, por ejemplo, usando espectroscopía de correlación de fluorescencia como se describe en Rzepecki et al., J. Biol. Chem., 2004, 279(46), 47497-47505 o usando el ensayo de espectrofluorescencia de tioflavina T.

40 En otra realización, los compuestos de la presente invención se pueden usar para tratar o aliviar los efectos de enfermedades oculares asociadas a cambios/anomalías patológicas en los tejidos del sistema visual, particularmente asociados a cambios/anomalías patológicas relacionadas con amiloide-beta en los tejidos del sistema visual, tales como, por ejemplo, degradación neuronal. Dichas anomalías patológicas pueden ocurrir, por ejemplo, en diferentes
45 tejidos del ojo, tales como la corteza visual que conduce a déficits visuales corticales; la cámara anterior y el nervio óptico que conducen a glaucoma; el cristalino que conduce a cataratas debido a la deposición de amiloide-beta; el cuerpo vítreo que conduce a amiloidosis ocular; la retina que conduce a degeneración retiniana primaria y degeneración macular, por ejemplo degeneración macular senil; el nervio óptico que conduce a drusas del nervio óptico, neuropatía óptica y neuritis óptica; y la córnea que conduce a distrofia reticular.

50 Los compuestos según la presente invención también se pueden proporcionar en forma de una mezcla con al menos un compuesto biológicamente activo adicional y/o un vehículo y/o un diluyente y/o un excipiente farmacéuticamente aceptable. El compuesto y/o el compuesto biológicamente activo adicional están preferentemente presentes en una cantidad terapéuticamente eficaz.

55 La naturaleza del compuesto biológicamente activo adicional dependerá del uso previsto de la mezcla. La sustancia biológicamente activa adicional o el compuesto pueden ejercer su efecto biológico por el mismo mecanismo o un mecanismo similar al del compuesto según la invención o por un mecanismo de acción sin relacionar o por una multiplicidad de mecanismos de acción relacionados y/o sin relacionar.

60 Generalmente, el compuesto biológicamente activo adicional puede incluir potenciadores de la transmisión de neutrones, fármacos psicoterapéuticos, inhibidores de la acetilcolinesterasa, bloqueantes de los canales de calcio, aminos biogénicas, tranquilizantes de benzodiazepina, potenciadores de la síntesis, almacenamiento o liberación de acetilcolina, agonistas del receptor postsináptico de acetilcolina, inhibidores de la monoamina oxidasa A o B, antagonistas del receptor de N-metil-D-aspartato glutamato, fármacos antiinflamatorios no esteroideos, antioxidantes y antagonistas de receptores serotoninérgicos. En particular, el compuesto biológicamente activo adicional se puede seleccionar del grupo
65

que consiste en un compuesto usado en el tratamiento de amiloidosis, compuestos contra estrés oxidativo, compuestos antiapoptóticos, quelantes de metal, inhibidores de la reparación de ADN tales como pirenzepina y metabolitos, ácido 3-amino-1-propanosulfónico (3APS), 1,3-propanodisulfonato (1,3PDS), activadores de α -secretasa, inhibidores de β - y γ -secretasa, proteínas tau, neurotransmisor, rompedores de hojas β , atrayentes para componentes celulares de limpieza / agotamiento de amiloide beta, inhibidores de amiloide-beta truncado en el extremo N que incluyen amiloide-beta 3-42 piroglutamatado, moléculas antiinflamatorias, o inhibidores de la acetilcolinesterasa (ChEIs) tales como tacrina, rivastigmina, donepezilo y/o galantamina, agonistas de M1, otros fármacos que incluyen cualquier fármaco que modifica amiloide o tau y suplementos nutritivos, un anticuerpo, que incluye cualquier anticuerpo funcionalmente equivalente o partes funcionales del mismo, un fragmento de péptido antigénico A β que consiste en una extensión individual o repetitiva de una pluralidad de restos de aminoácidos contiguos de la parte del extremo N del péptido A β .

En una realización adicional, las mezclas según la invención pueden comprender niacina o memantina junto con un compuesto según la presente invención y, opcionalmente, un vehículo y/o un diluyente y/o un excipiente farmacéuticamente aceptable.

En otra realización adicional de la invención, se proporcionan mezclas que comprenden como compuesto biológicamente activo adicional "antipsicóticos atípicos" tales como, por ejemplo clozapina, ziprasidona, risperidona, aripiprazol u olanzapina para el tratamiento de síntomas psicóticos positivos y negativos que incluyen alucinaciones, delirios, trastornos del pensamiento (manifestados por una marcada incoherencia, descarrilamiento, tangencialidad), y comportamiento extravagante o desorganizado, así como anhedonia, afecto aplanado, apatía y timidez social junto con un compuesto según la invención y, opcionalmente, un vehículo y/o un diluyente y/o un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Otros compuestos que se pueden usar adecuadamente en mezclas en combinación con el compuesto según la presente invención se describen, por ejemplo, en el documento de patente WO 2004/058258 (véanse especialmente las páginas 16 y 17) que incluye dianas de fármacos terapéuticos (páginas 36 a 39), ácidos alcanosulfónicos y ácidos alcanolsulfúricos (páginas 39 a 51), inhibidores de la acetilcolinesterasa (páginas 51 a 56), antagonistas de receptores de NMDA (páginas 56 a 58), estrógenos (páginas 58 a 59), fármacos antiinflamatorios no esteroideos (páginas 60 y 61), antioxidantes (páginas 61 y 62), antagonistas de receptores activados por proliferadores del peroxisoma (PPAR) (páginas 63 a 67), agentes hipocolesterolemiantes (páginas 68 a 75), inhibidores de amiloide (páginas 75 a 77), inhibidores de la formación de amiloide (páginas 77 a 78), quelantes de metal (páginas 78 y 79), antipsicóticos y antidepresivos (páginas 80 a 82), complementos nutricionales (páginas 83 a 89) y compuestos que aumentan la disponibilidad de sustancias biológicamente activas en el cerebro (véanse las páginas 89 a 93) y profármacos (páginas 93 y 94).

En una realización preferida, el compuesto biológicamente activo adicional es un anticuerpo que incluye cualquier anticuerpo funcionalmente equivalente o partes funcionales del mismo. El anticuerpo puede ser preferentemente monoclonal, quimérico o humanizado.

En un aspecto adicional de la invención, se proporciona una mezcla que comprende además del compuesto de la invención un anticuerpo que incluye partes funcionales del mismo, o, más particularmente, un anticuerpo monoclonal que incluye partes funcionales del mismo, que reconoce y se une a amiloide β (A β), particularmente a la conformación nativa de amiloide β , que es a oligómeros y fibras de amiloide, pero no a especies de amiloide no linealizadas.

En particular, dichos anticuerpos son capaces de inhibir, *in vitro* e *in vivo*, la agregación de péptidos monoméricos amiloidogénicos, específicamente péptidos monoméricos de amiloide β tales como, por ejemplo, los péptidos monoméricos A β 1-39; 1-40, 1-41, 1-42 o 1-43, pero especialmente los péptidos monoméricos A β ₁₋₄₂, en fibrillas o filamentos de amiloide poliméricos de alto peso molecular. Mediante la inhibición de la agregación de péptidos monoméricos amiloidogénicos, estos anticuerpos son capaces de prevenir o ralentizar la formación de placas de amiloide, particularmente la forma de amiloide (1-42), que se conoce que llega a ser insoluble por cambio de conformación secundaria y que es la parte principal de las placas de amiloide en los cerebros de animales o seres humanos enfermos.

En otro aspecto de la invención, la mezcla comprende anticuerpos que, tras la co-incubación con fibrillas o filamentos de amiloide poliméricos de alto peso molecular previamente formados por la agregación de péptidos monoméricos de amiloide, específicamente péptidos monoméricos de amiloide β tales como, por ejemplo, los péptidos monoméricos A β 1-39; 1-40, 1-41, 1-42 o 1-43, pero especialmente los péptidos monoméricos A β ₁₋₄₂, son capaces de desagregar dichas fibrillas o filamentos de amiloide poliméricos de alto peso molecular. Mediante la desagregación de las fibrillas o filamentos poliméricos amiloidogénicos, estos anticuerpos son capaces de prevenir o ralentizar la formación de placas de amiloide que conduce a un alivio de los síntomas asociados a la enfermedad y un retraso o una inversión de su progresión.

En otro aspecto adicional de la invención, la mezcla comprende un anticuerpo, pero especialmente un anticuerpo monoclonal o partes funcionales del mismo, anticuerpo que es bifuncional o biespecífico por que presenta tanto una propiedad de inhibición de la agregación, así como una propiedad de desagregación como se define en el presente

documento antes, particularmente emparejado con un alto grado de sensibilidad conformacional.

En una realización, la mezcla comprende un anticuerpo que reconoce y se une a un epítipo conformacional, particularmente un epítipo conformacional que está presente en la parte del extremo N del péptido amiloide β , particularmente incorporado en la siguiente región central de la parte de extremo N del péptido amiloide β :

Val–	His–	His–	Gln–	Lys–	Leu–	Val–	Phe–	Phe–	Ala–	Glu–	Asp–
12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23

Particularmente un epítipo localizado en una región de la proteína amiloide β entre el resto de aminoácido 12 y 24, particularmente entre los restos 14 y 23, más particularmente entre los restos de aminoácidos 14 y 20, que comprende tres sitios de reconocimiento y unión distintos cuyos restos están predominantemente implicados en la unión de la proteína amiloide β y localizados en la posición 16, 17, y en la posición 19 y 20, y en la posición 14, respectivamente.

En una realización específica, la mezcla de la presente invención comprende, además del compuesto de la invención, un anticuerpo, particularmente un anticuerpo bifuncional, pero especialmente un anticuerpo monoclonal, particularmente un anticuerpo monoclonal bifuncional, que incluye cualquier anticuerpo funcionalmente equivalente o partes funcionales del mismo, anticuerpo que tiene las propiedades características de un anticuerpo producido por una línea celular de hibridoma seleccionada del grupo que consiste en FP 12H3, FP 12H3-C2 y FP 12H3-G2 depositadas el 1 de diciembre de 2005 y el 9 de diciembre de 2005, respectivamente, como DSM ACC2752, DSM ACC 2750 y DSM ACC2751, respectivamente, ET 7E3 depositada el 8 de diciembre de 2005 como DSM ACC2755, y EJ 7H3 depositada el 8 de diciembre de 2005 como DSM ACC2756.

Más particularmente, la invención se refiere a un anticuerpo que incluye cualquier anticuerpo funcionalmente equivalente o partes funcionales del mismo producido por una línea celular de hibridoma seleccionada del grupo que consiste en FP 12H3, FP 12H3-C2 y FP 12H3-G2 depositadas el 1 de diciembre 2005 y el 9 de diciembre de 2005, respectivamente, como DSM ACC2752, DSM ACC 2750 y DSM ACC2751, respectivamente, ET 7E3 depositada el 8 de diciembre de 2005 como DSM ACC2755, y EJ 7H3 depositada el 8 de diciembre de 2005 como DSM ACC2756.

Los anticuerpos anteriores se describen en la solicitud internacional publicada WO 2007/068412.

En un aspecto adicional, el anticuerpo comprendido en la mezcla según la invención es un anticuerpo quimérico o un fragmento del mismo, o un anticuerpo humanizado o un fragmento del mismo. Estos anticuerpos y anticuerpos adicionales que se pueden usar adecuadamente dentro de las mezclas según la presente invención se describen, por ejemplo, en la solicitud internacional PCT/US2007/073504 presentada el 13 de julio de 2007.

Si el anticuerpo es un anticuerpo humanizado, presenta preferentemente una cadena ligera y una cadena pesada como se representa en SEQ ID No. 2 y SEQ ID No. 4 de la solicitud internacional N° PCT/US2007/073504 o presenta una región variable de la cadena ligera y una región variable de la cadena pesada como se representa en SEQ ID No. 1 y SEQ ID No. 3 de la solicitud internacional N° PCT/US2007/073504. Estas secuencias también se muestran en el listado de secuencias adjunto.

En otro aspecto adicional de la invención, se proporciona una mezcla que comprende, además del compuesto según la invención y como se describe en el presente documento antes, un fragmento de péptido de la parte del extremo N del péptido A β , particularmente un fragmento de péptido A β que consiste en una extensión individual o repetitiva de entre 13 y 15 restos de aminoácidos contiguos de la parte del extremo N del péptido A β , pero particularmente un fragmento de péptido A β que consiste en restos de aminoácidos seleccionados del grupo que consiste en los restos 1-15, 1-14 y 1-13 de la parte del extremo N del péptido A β , más particularmente del resto 1-15, que incluye fragmentos funcionalmente equivalentes del mismo, pero especialmente un fragmento de péptido A β como se ha mencionado en el presente documento antes unido, o incorporado o reconstituido en un partícula de soporte/adjuvante tal como, por ejemplo, un liposoma. El fragmento de péptido puede estar comprendido en una composición de vacuna. En particular, el antígeno de péptido se modifica por un resto lipófilo o hidrófobo, que facilita la inserción en la bicapa lipídica del vehículo de liposoma/adjuvante inmunitario, particularmente por un resto lipófilo o hidrófobo que funciona como un anclaje para el péptido en la bicapa del liposoma y tiene una dimensión que conduce a que el péptido se ubique y estabilice en estrecha proximidad a la superficie del liposoma.

En una realización adicional de la invención, el resto lipófilo o hidrófobo es un ácido graso, un triglicérido o un fosfolípido, pero especialmente un ácido graso, un triglicérido o un fosfolípido. En particular, el resto hidrófobo es ácido palmítico y la preparación del liposoma puede contener además un adjuvante tal como, por ejemplo, lípido A, alumbre, fosfato de calcio, interleucina-1 y/o microcápsulas de polisacáridos y proteínas, pero particularmente un lípido A desintoxicado, tal como monofosforil o difosforil lípido A, o alumbre.

Estas composiciones y composiciones adicionales que se pueden usar adecuadamente en las mezclas de la presente invención se describen, por ejemplo, en la solicitud internacional publicada WO 2007/068411.

Se puede lograr el diagnóstico de una enfermedad o afección asociada a amiloide o de una predisposición a una enfermedad o afección asociada a amiloide en un paciente detectando la unión específica de un compuesto según la invención a la proteína amiloide en una muestra, que incluye poner la muestra que se sospecha que contiene antígeno de amiloide en contacto con un compuesto de la invención que se une a la proteína amiloide, dejar que el compuesto de la invención se una a la proteína amiloide para formar un complejo de compuesto/proteína, detectar la formación del complejo de compuesto/proteína y correlacionar la presencia o ausencia del complejo de compuesto/proteína con la presencia o ausencia de la proteína amiloide en la muestra, opcionalmente comparar la cantidad de dicho complejo de compuesto/proteína con un valor de control normal, en donde un aumento en la cantidad de dicho agregado en comparación con un valor de control normal puede indicar que dicho paciente está padeciendo o está en riesgo de desarrollar una enfermedad o afección asociada a amiloide.

Se puede lograr la monitorización de la enfermedad residual mínima en un paciente tras el tratamiento con un compuesto o una mezcla según la invención detectando la unión específica de un compuesto según la invención a la proteína amiloide en una muestra, que incluye poner la muestra que se sospecha que contiene antígeno de amiloide en contacto con un compuesto de la invención que se une a la proteína amiloide, dejar que el compuesto se una a la proteína amiloide para formar un complejo de compuesto/proteína, detectar la formación del complejo de compuesto/proteína y correlacionar la presencia o ausencia del complejo de compuesto/proteína con la presencia o ausencia de la proteína amiloide en la muestra (invención) o parte o área del cuerpo específica (referencia), opcionalmente comparar la cantidad de dicho complejo de compuesto/proteína con un valor de control normal, en donde un aumento en la cantidad de dicho agregado en comparación con un valor de control normal puede indicar que dicho paciente puede todavía padecer una enfermedad residual mínima.

Se puede lograr la predicción de la sensibilidad de un paciente a un tratamiento con un compuesto o composición o una mezcla según la invención detectando la unión específica de un compuesto según la invención a la proteína amiloide en una muestra, que incluye poner la muestra que se sospecha que contiene la proteína amiloide en contacto con un compuesto de la invención que se une a la proteína amiloide, dejar que el compuesto se una a la proteína amiloide para formar un complejo de compuesto/proteína, detectar la formación del complejo de compuesto/proteína y correlacionar la presencia o ausencia del complejo de compuesto/proteína con la presencia o ausencia de la proteína amiloide en la muestra, opcionalmente comparar la cantidad de dicho complejo de compuesto/proteína antes y después de empezar el tratamiento, en donde una disminución en la cantidad de dicho agregado puede indicar que dicho paciente tiene un alto potencial de ser sensible al tratamiento.

En un aspecto adicional de la presente invención, el compuesto de la fórmula (I) puede contener un radionúclido (por ejemplo, ^{125}I , ^{124}I , ^{123}I o ^{18}F). Estos compuestos pueden ser útiles para diagnóstico *in vivo* u obtención de imágenes de enfermedades asociadas a amiloide, preferentemente de enfermedad de Alzheimer, por ejemplo en métodos tales como tomografía computarizada por emisión de fotón único (obtención de imágenes por SPECT) o tomografía de emisión de positrones (TEP).

En las aplicaciones radiofarmacéuticas, el compuesto de la presente invención se administra preferentemente en una formulación radiofarmacéutica que comprende el compuesto de la invención. Una "formulación radiofarmacéutica" se define en la presente invención como una formulación que comprende el compuesto de la presente invención (tal como un compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo) en una forma adecuada para administración a mamíferos tales como seres humanos. Preferentemente, una formulación radiofarmacéutica comprende además un excipiente fisiológicamente aceptable. La administración se lleva a cabo preferentemente por inyección de la formulación como una solución acuosa. Dicha formulación puede contener opcionalmente componentes adicionales tales como tampones; solubilizantes farmacéuticamente aceptables (por ejemplo, ciclodextrinas o tensioactivos tales como Pluronic, Tween o fosfolípidos); estabilizadores o antioxidantes farmacéuticamente aceptables (tales como ácido ascórbico, ácido gentísico o ácido para-aminobenzoico). La dosis del compuesto de la presente invención variará dependiendo del compuesto exacto a administrar, el peso del paciente, y otras variables como serían evidentes para un médico experto en la técnica. Generalmente, la dosis estaría en el intervalo de 0,001 $\mu\text{g/kg}$ a 10 $\mu\text{g/kg}$, preferentemente 0,01 $\mu\text{g/kg}$ a 1,0 $\mu\text{g/kg}$.

Las muestras biológicas que se pueden usar en el diagnóstico de una enfermedad o afección asociada a amiloide para diagnosticar una predisposición a una enfermedad o afección asociada a amiloide o para monitorizar la enfermedad residual mínima en un paciente o para predecir la sensibilidad de un paciente a un tratamiento con un compuesto o una composición o una mezcla según la invención, y como se describen en el presente documento antes, son, por ejemplo, fluidos tales como suero, plasma, saliva, secreciones gástricas, mucosa, líquido cefalorraquídeo, líquido linfático, y similares, o muestras de tejido o células obtenidas de un organismo tal como tejido neural, cerebral, cardíaco o vascular. Para determinar la presencia o ausencia de la proteína amiloide en una muestra se puede usar cualquier inmunoensayo conocido por los expertos habituales en la técnica (véase Harlow y Lane, Antibodies: A Laboratory Manual (Cold Spring Harbor Laboratory, New York, 1988, 555 a 612) tal como, por ejemplo, ensayos que utilizan métodos indirectos de detección usando reactivos secundarios para la detección, ensayos de ELISA e inmunoprecipitación y aglutinación. Una descripción detallada de estos ensayos se da, por ejemplo, en el documento de patente WO96/13590 a Maertens y Stuyver, Zrein et al. (1998) y el documento de patente WO96/29605.

Para el diagnóstico *in situ*, se pueden administrar el compuesto o composición o mezcla según la invención, y como se describen en el presente documento antes, al organismo a diagnosticar por métodos conocidos en la técnica tales como, por ejemplo, inyección intravenosa, intranasal, intraperitoneal, intracerebral, intrarterial, de forma que pueda ocurrir una unión específica entre el compuesto según la invención y el antígeno de amiloide. El complejo de compuesto/proteína se puede detectar mediante una marca unida al compuesto.

Los inmunoensayos usados en las aplicaciones de diagnóstico o en las aplicaciones para diagnosticar una predisposición a una enfermedad o afección asociada a amiloide o para monitorizar la enfermedad residual mínima en un paciente o para predecir la sensibilidad de un paciente a un tratamiento con un compuesto o composición o una mezcla según la invención, y como se describen en el presente documento antes, se basan normalmente en antígenos marcados, anticuerpos o reactivos secundarios para la detección. Estas proteínas o reactivos se pueden marcar con compuestos generalmente conocidos por los expertos en la técnica que incluyen enzimas, radioisótopos, y sustancias fluorescentes, luminiscentes y cromogénicas que incluyen partículas coloreadas, tales como oro coloidal y perlas de látex. De estas, se pueden usar marcado radiactivo para casi todos los tipos de ensayos y con la mayoría de las variaciones. Las marcas conjugadas con enzima son particularmente útiles cuando se debe evitar la radiactividad o cuando se necesitan resultados rápidos. Los fluorocromos, aunque requieren equipo caro para su uso, proporcionan un método de detección muy sensible. Los anticuerpos útiles en estos ensayos incluyen anticuerpos monoclonales, anticuerpos policlonales y anticuerpos policlonales purificados por afinidad.

Alternativamente, el compuesto de la invención se puede marcar indirectamente por reacción con sustancias marcadas que tienen una afinidad por inmunoglobulina, tales como proteína A o G o segundos anticuerpos. El anticuerpo se puede conjugar con una segunda sustancia y detectar con una tercera sustancia marcada que tiene una afinidad por la segunda sustancia conjugada con el anticuerpo. Por ejemplo, el anticuerpo se puede conjugar con biotina y detectar el conjugado de anticuerpo-biotina usando avidina o estreptavidina marcada. Similarmente, el anticuerpo se puede conjugar con un hapteno y detectar el conjugado de anticuerpo-hapteno usando anticuerpo anti-hapteno marcado.

Los expertos habituales en la técnica conocerán estas y otras marcas adecuadas que se pueden emplear según la presente invención. La unión de estas marcas a anticuerpos o fragmentos de los mismos se puede llevar a cabo usando técnicas convencionales comúnmente conocidas por los expertos habituales en la técnica. Las técnicas típicas se describen por Kennedy, J. H., et al., 1976 (Clin. Chim. Acta 70:1-31), y Schurs, A. H. W. M., et al. 1977 (Clin. Chim. Acta 81:1-40). Las técnicas de acoplamiento mencionados en este último son el método de glutaraldehído, el método de peryodato, el método de dimaleimida, y otros.

Los actuales inmunoensayos utilizan un método de anticuerpo doble para detectar la presencia de un analito, en donde el anticuerpo se marca indirectamente por reactividad con un segundo anticuerpo que ha sido marcado con una marca detectable. El segundo anticuerpo es preferentemente uno que se une a anticuerpos del animal del que se obtiene el anticuerpo monoclonal. En otras palabras, si el anticuerpo monoclonal es un anticuerpo de ratón, entonces el segundo anticuerpo marcado es un anticuerpo anti-ratón. Para el anticuerpo monoclonal que se va a usar en el ensayo descrito más adelante, esta marca es preferentemente una perla recubierta de anticuerpo, particularmente una perla magnética. Para el anticuerpo policlonal a emplear en el inmunoensayo descrito en el presente documento, la marca es preferentemente una molécula detectable tal como una sustancia radiactiva, fluorescente o electroquimioluminiscente.

También se puede emplear dentro del alcance de la presente invención un sistema de anticuerpo doble alternativo, frecuentemente denominado los sistemas de formato rápido debido a que están adaptados para determinaciones rápidas de la presencia de un analito. El sistema requiere alta afinidad entre el anticuerpo y el analito. Según una realización de la presente invención, la presencia del antígeno de amiloide se determina usando un par de anticuerpos, cada uno específico para antígeno de amiloide. Uno de dichos pares de anticuerpos se denomina en el presente documento un "anticuerpo detector" y el otro de dicho par de anticuerpos se denomina en el presente documento un "anticuerpo de captura". El anticuerpo monoclonal se puede usar ya sea como un anticuerpo de captura o como un anticuerpo detector. El anticuerpo monoclonal también se puede usar como tanto anticuerpo de captura y detector; juntos en un único ensayo. Así, una realización de la presente invención usa el método de sándwich de anticuerpo doble para detectar antígeno de amiloide en una muestra de líquido biológico. En este método, el analito (antígeno de amiloide) se intercala entre el anticuerpo detector y el anticuerpo de captura, siendo el anticuerpo de captura irreversiblemente inmovilizado sobre un soporte sólido. El anticuerpo detector contendría una marca detectable, para identificar la presencia del sándwich anticuerpo-analito y así la presencia del analito.

Las sustancias de fase sólida a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, placas de microtitulación, tubos de ensayo de poliestireno, perlas magnéticas, de plástico o de vidrio y portaobjetos que se conocen bien en el campo del radioinmunoensayo y del inmunoensayo enzimático. También se conocen bien por los expertos en la técnica los métodos de acoplamiento de anticuerpos a fases sólidas. Más recientemente, se han empleado como soportes sólidos varios materiales porosos tales como nailon, nitrocelulosa, acetato de celulosa, fibras de vidrio y otros polímeros porosos.

Se puede calcular la carga de placas en el tejido y/o líquido corporal (tal como la capa de células ganglionares de la retina de un animal, particularmente un mamífero, pero especialmente un ser humano que padece una enfermedad ocular asociada a cambios/anomalías patológicas en los tejidos del sistema visual, particularmente asociada a

cambios/anomalías patológicas relacionadas con amiloide-beta en los tejidos del sistema visual) por métodos conocidos en la técnica tales como los desvelados en Ding, J. et al., "Targeting age-related macular degeneration with Alzheimer's disease based immunotherapies: Anti-amyloid- β antibody attenuates pathologies in an age-related macular degeneration mouse model", Vision Research (2007), doi:10.1016/j.visres.2007.07.025.

Un compuesto según la presente invención también se puede incorporar en un kit de prueba para detectar una proteína amiloide. El kit de prueba normalmente comprende un recipiente que contiene uno o más compuestos según la presente invención e instrucciones para usar el compuesto con el fin de unir a una proteína amiloide para formar un complejo de compuesto/proteína y detectar la formación del complejo de compuesto/proteína de forma que la presencia o ausencia del complejo de compuesto/proteína se correlaciona con la presencia o ausencia de la proteína amiloide.

El término "kit de prueba" se refiere en general a cualquier kit de diagnóstico conocido en la técnica. Más específicamente, el último término se refiere a un kit de diagnóstico como se describe en Zrein et al. (1998).

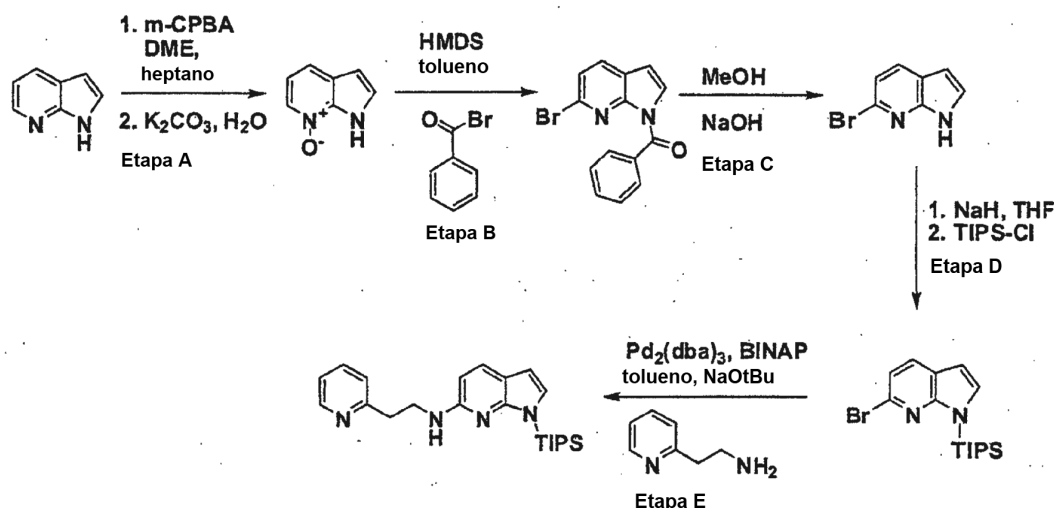
Se puede medir la inhibición de la agregación de $A\beta_{1-42}$ por los compuestos de la presente invención usando cualquier ensayo adecuado conocido en la técnica. Se describe un ensayo *in vitro* convencional para medir la inhibición de la agregación.

La síntesis de compuestos de la invención que inhiben la agregación de $A\beta_{1-42}$ y su ensayo de actividad biológica se describen en los siguientes ejemplos que no pretenden de ningún modo ser limitantes.

Ejemplos

Todos los reactivos y disolventes se obtuvieron de fuentes comerciales y se usaron sin más purificación. Se registraron los espectros de protones (^1H) en un espectrómetro de RMN a 400 MHz en disolventes deuterados. Se registraron los espectros de masas (EM) en un espectrómetro Finnigan MAT TSQ 7000. La cromatografía se realizó usando gel de sílice (Fluka: Gel de sílice 60, 0,063-0,2 mm) y disolventes adecuados como se indica en ejemplos específicos. La purificación ultrarrápida se realizó con un sistema de purificación ultrarrápido Biotage Isolera One usando cartuchos HP-Sil SNAP (Biotage) y el gradiente de disolvente indicado en ejemplos específicos. La cromatografía en capa fina (CCF) se llevó a cabo sobre placas de gel de sílice con detección de UV. La cromatografía preparativa en capa fina (CCF-prep) se realizó con placas de gel de sílice de 0,5 mm o 1 mm (Analtech: Uniplate, F₂₅₄) y los disolventes indicados en ejemplos específicos.

Ejemplo preparativo 1



Etapa A

Se disolvió 7-azaindol comercialmente disponible (1,98 g, 16,8 mmoles) en una mezcla de 1,2-dimetoxietano y n-heptano (30 ml, 1:2) y la mezcla se dispuso en un baño de agua fría. Entonces se añadió ácido m-cloroperoxibenzoico (5,1 g, 19,5 mmoles, ~77 %) en porciones con agitación. Se formó un precipitado después de la adición de la mitad del ácido m-cloroperoxibenzoico. Después de completarse la adición, se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. Se recogió el precipitado por filtración, se lavó con 1,2-dimetoxietano/n-heptano (10 ml, 1:2) y se secó al aire proporcionando la sal de ácido m-cloroperoxibenzoico del compuesto del título como un sólido blanco

(4,41 g, 91 %). La sal se suspendió en agua (45 ml) y se añadió solución acuosa de carbonato de potasio hasta que pH ~9. Se retiraron los disolventes y se purificó el residuo por cromatografía sobre sílice usando diclorometano/metanol (9/1) como fase móvil proporcionando el compuesto del título como un sólido blanquecino (2 g, 91 %).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 6,60 (d, 1H), 7,07 (dd, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,64 (d, 1H), 8,12 (d, 1H)

5

Etapas B

Se disolvió el compuesto del título de la Etapa A anterior (1 g, 7,46 mmoles) en tolueno (150 ml). A esta solución se añadieron gota a gota al mismo tiempo una solución de hexametildisilazano (1,56 ml, 7,46 mmoles) en tolueno (75 ml) y una solución de bromuro de benzoilo (2,24 ml, 18,64 mmoles) en tolueno (75 ml). Después de completarse la adición simultánea, se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 h. Se lavó la mezcla de reacción con bicarbonato sódico saturado (30 ml), salmuera (30 ml) y se separó la fase orgánica. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se retiraron los disolventes. Se purificó el residuo por cromatografía sobre sílice usando acetato de etilo/n-heptano (10/90) proporcionando el compuesto del título como un sólido blanco (1,48 g, 65 %), que se usó directamente en la siguiente etapa.

10

15

Etapas C

Se disolvió el compuesto del título de la Etapa B anterior (1,48 g, 4,9 mmoles) en metanol (90 ml) y se añadió una solución 1 M de hidróxido sódico. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche y se filtró para retirar material insoluble. Se evaporó el filtrado y el residuo se suspendió en diclorometano (100 ml). Se sonicó la mezcla y luego se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se filtró la mezcla y se evaporó el filtrado. Se purificó el residuo por cromatografía sobre sílice usando diclorometano/metanol (9/1) como fase móvil proporcionando el compuesto del título como un sólido blanco (0,59 g, 60 %).

20

25

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 6,53-6,56 (m, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,39-7,42 (m, 1H), 7,84 (d, 1H), 10,5 (s a, 1H)

Etapas D

Se disolvió el compuesto del título de la Etapa C anterior (0,59 g, 2,99 mmoles) en tetrahidrofurano (10 ml) y la solución se enfrió hasta 0 °C. A 0 °C se añadió hidruro de sodio (0,08 g, 3,3 mmoles) en porciones. Después de completarse la adición, se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 15 min. Entonces se añadió cloruro de triisopropilsililo (0,4 ml, 3 mmoles) y se calentó la mezcla a -85 °C en un baño de arena durante 3 h. Se diluyó la mezcla con acetato de etilo (50 ml) y salmuera (15 ml). Se separó la fase orgánica, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se retiraron los disolventes. Se purificó el residuo por cromatografía sobre sílice usando acetato de etilo/n-heptano (10/90) proporcionando el compuesto del título como un aceite incoloro (0,53 g, 50 %).

30

35

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,10-1,12 (m, 18H), 1,73-1,82 (m, 3H), 6,51 (d, 1H), 7,17 (d, 1H), 7,23 (d, 1H), 7,70 (d, 1H)

Etapas E

Se disolvieron el compuesto del título de la Etapa D de preparación anterior (0,045 g, 0,127 mmoles) y 2-(2-aminoetil)-piridina comercialmente disponible (0,015 g, 0,127 mmoles) en tolueno (2 ml) y se trataron con 2,2-bis-(difenilfosfina)-1,1-naftaleno (0,016 g, 0,025 mmoles) y terc-butóxido de sodio (0,031 g, 0,33 mmoles). Entonces se desgasificó la mezcla de reacción burbujeando argón a través de la mezcla de reacción, seguido por la adición de complejo de tris(dibencilidenacetona)dipaladio-cloroformo (0,011 g, 0,0126 mmoles). Se cerró el recipiente de reacción y se calentó la mezcla a ~115 °C, en un baño de arena durante 45 minutos. Se diluyó la mezcla de reacción con acetato de etilo (20 ml), bicarbonato sódico saturado (5 ml) y salmuera (5 ml). Se separó la fase orgánica, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se retiraron los disolventes. Se purificó el residuo por cromatografía sobre sílice usando acetato de etilo/n-heptano (20/80) para eluir subproductos menos polares, seguido por acetato de etilo/n-heptano (40/60) proporcionando el compuesto del título como un aceite naranja pálido (0,04 g, 80 %).

40

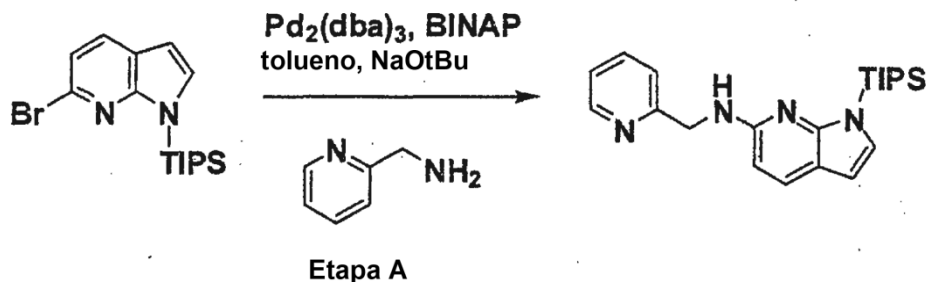
45

50

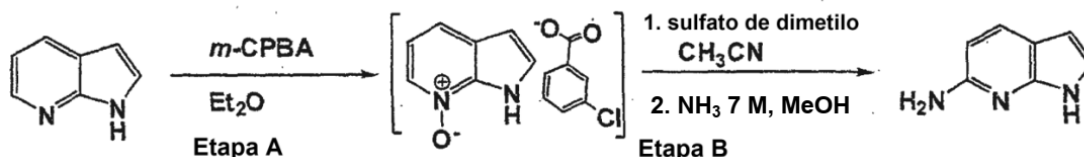
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,10-1,12 (m, 18H), 1,81-1,88 (m, 3H), 3,10 (t, 2H), 3,78 (t, 2H), 4,45-4,67 (s a, 1H), 6,20 (d, 1H), 6,37 (d, 1H), 6,94 (d, 1H), 7,10-7,14 (m, 2H), 7,56 (d, 1H), 7,58 (dt, 1H), 8,56 (d, 1H)

Ejemplo preparativo 2

55

**Etapa A**

- 5 Se disolvieron el compuesto del título de la Etapa D del Ejemplo preparativo 1 (0,045 g, 0,127 mmoles) y 2-(aminometil)-piridina comercialmente disponible (0,015 g, 0,127 mmoles) en tolueno (2 ml) y se trataron con 2,2-bis-(difenil-fosfina)-1,1-naftaleno (0,016 g, 0,025 mmoles) y terc-butóxido de sodio (0,031 g, 0,33 mmoles). Entonces se desgasificó la mezcla de reacción burbujeando argón a través de la mezcla de reacción, seguido por la adición de complejo de tris(dibencilidenacetona)dipaladio-cloroformo (0,011 g, 0,0126 mmoles). Se cerró el recipiente de reacción y se calentó la mezcla a -115 °C en un baño de arena durante 45 minutos. Se diluyó la mezcla de reacción con acetato de etilo (20 ml), bicarbonato sódico saturado (5 ml) y salmuera (5 ml). Se separó la fase orgánica, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se retiraron los disolventes. Se purificó el residuo por cromatografía sobre sílice usando acetato de etilo/n-heptano (20/80) para eluir subproductos menos polares, seguido por acetato de etilo/n-heptano (40/60) proporcionando el compuesto del título como un aceite naranja pálido (0,044 g, 90 %).
- 10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,10-1,12 (m, 18H), 1,62-1,76 (m, 3 H), 4,71 (s, 2H), 5,02-5,08 (s a, 1H), 6,33-6,37 (m, 2H), 6,92 (d, 1H), 7,10-7,14 (m, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,56 (dt, 1H), 7,61 (d, 1H), 8,53 (d, 1H)
- 15

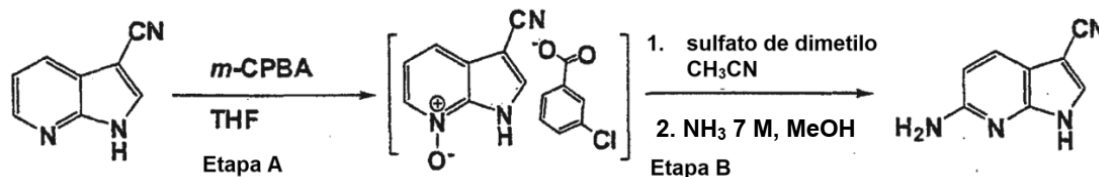
Ejemplo preparativo 3**Etapa A**

- 25 A una solución de 7-azaindol comercialmente disponible (5 g, 42,3 mmoles) en dietil éter (350 ml) se añadió ácido m-cloroperbenzoico (11 g, 63,4 mmoles) en porciones a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 5 h. Se separó por filtración el producto precipitado y se lavó con dietil éter (50 ml). Se recogió el sólido y se disolvió en una mezcla de agua/acetona (50 ml/10 ml) con calentamiento. Se enfrió la mezcla hasta 5 °C y se filtró el producto cristalizado y se secó al aire proporcionando el compuesto del título (11,7 g, 96 %).
- 30 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 6,59 (d, 1H), 7,07 (dd, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,66 (d, 1H), 8,14 (d, 1H), 12,4 (s, 1H).

Etapa B

- 35 A una suspensión del compuesto del título de la Etapa A anterior (2 g, 6,92 mmoles) en acetonitrilo seco (15 ml) se añadió sulfato de dimetilo (0,885 g, 6,92 mmoles). Se calentó la mezcla de reacción a 70 °C durante 8 h. Entonces se enfrió la solución transparente hasta temperatura ambiente. Se distribuyó la solución en tres tubos cerrados y se enfriaron hasta 0 °C bajo una atmósfera de argón. Entonces se añadió una solución 7 M de amoníaco en metanol (5 ml) a cada uno tubo. Se calentaron los tubos cerrados a 50-60 °C durante 48 h. Se retiró el disolvente y se disolvió el residuo en acetato de etilo (200 ml) y se lavó la fase orgánica con solución diluida de Na₂CO₃, agua, y salmuera. Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄. Se evaporó el disolvente y se purificó el producto en bruto por cromatografía sobre sílice usando acetato de etilo proporcionando el compuesto del título (0,5 g, 54 %).
- 40 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 4,33 (m, 2H), 6,35 (dd, 1H), 6,38 (d, 1H), 6,99 (dd, 1H), 7,71 (d, 1H).

Ejemplo preparativo 4

Etapa A

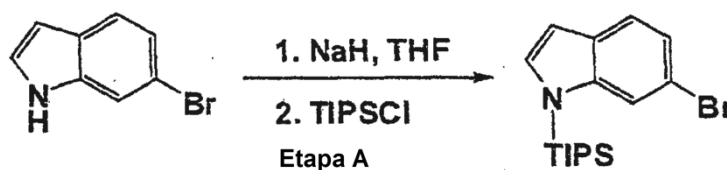
- 5 A una solución de 3-ciano-7-azaindol comercialmente disponible (2 g, 13,9 mmoles) en tetrahidrofurano (150 ml) se añadió ácido m-cloroperbenzoico. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 16 h. Se separó el precipitado por filtración y se secó proporcionando el compuesto del título (1,89 g, 86 %).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 7,26 (d, 1H), 7,74 (d, 1H), 8,30 (d, 1H), 8,40 (s, 1H)

10 Etapa B

- A una suspensión del compuesto del título de la Etapa A anterior (1,89 g, 11,8 mmoles) en acetonitrilo seco (15 ml) se añadió sulfato de dimetilo (1,5 g, 11,8 mmoles) y se calentó la mezcla de reacción a 80 °C durante la noche. Se enfrió la solución transparente hasta temperatura ambiente y se transfirió a tres tubos de 5 ml. Entonces se añadió una solución 7 M de amoníaco en metanol (5 ml) a cada uno tubo. Se calentaron los tubos cerrados a 70 °C durante 48 h. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida y el residuo cristalizó en acetato de etilo y n-heptano proporcionando el compuesto del título (0,9 g, 48 %).

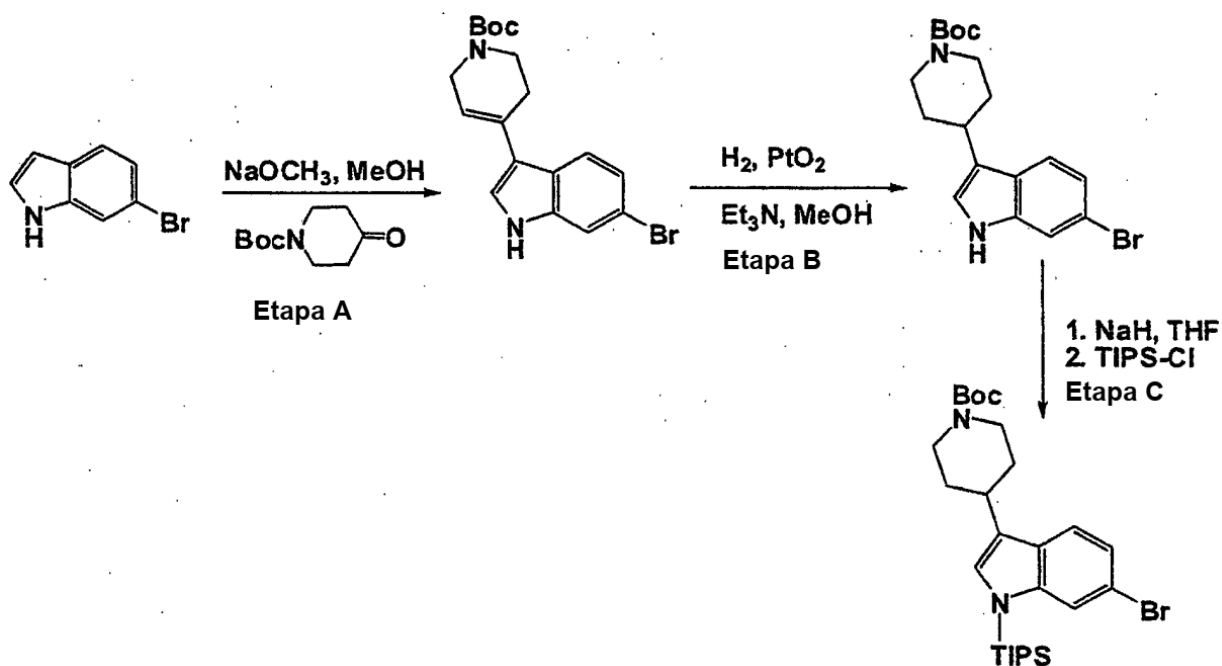
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 3,33 (s a, 2H), 6,00 (s, 1H), 6,42 (d, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,83 (s, 1H)

20 Ejemplo preparativo 5Etapa A

- 25 A una solución de 6-bromoindol comercialmente disponible (0,5 g, 2,55 mmoles) en tetrahidrofurano (20 ml) se añadió hidruro de sodio (0,095 g, 3,22 mmoles) en porciones a temperatura ambiente. Se agitó la suspensión a temperatura ambiente durante 10 minutos y se añadió lentamente cloruro de triisopropilsililo (0,489 g, 2,55 mmoles). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se inactivó la mezcla de reacción con agua y se retiró el disolvente a presión reducida. Se disolvió el residuo en acetato de etilo (150 ml) y se lavó con agua, salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. Se retiró el disolvente a presión reducida dando un residuo, que luego se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/ n-heptano 25/75) proporcionando el compuesto del título (0,890 g, 99 %).

- 30 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,17 (d, 18H), 1,68-1,71 (m, 3H), 6,61 (d, 1H), 7,22-7,24 (m, 2H), 7,51 (d, 1H), 7,65 (s, 1H)

35 Ejemplo preparativo 6



Etapa A

- 5 A una solución de 6-bromoindol comercialmente disponible (2,5 g, 12,7 mmoles) en metanol (15 ml) se añadió una solución de 25 % de metóxido de sodio en metanol (2 ml) y se calentó la mezcla de reacción a 80 °C durante 2 días. Entonces, se concentró la mezcla de reacción hasta 1/3 de su volumen y se vertió en agua con hielo (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Se lavó la fase orgánica con agua, salmuera y se secó sobre Na_2SO_4 . Se retiró el disolvente a presión reducida dando el producto en bruto, que entonces se purificó por cromatografía en columna sobre sílice (acetato de etilo/n-heptano (20/80)) proporcionando el compuesto del título (3,5 g, 72 %).
- 10 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ = 1,50 (s, 9H), 2,56 (m, 2H), 3,67 (t, 2H), 4,13 (d, 2H), 6,11 (s, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,24 (d, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,73 (d, 1H), 8,16 (s, 1H)

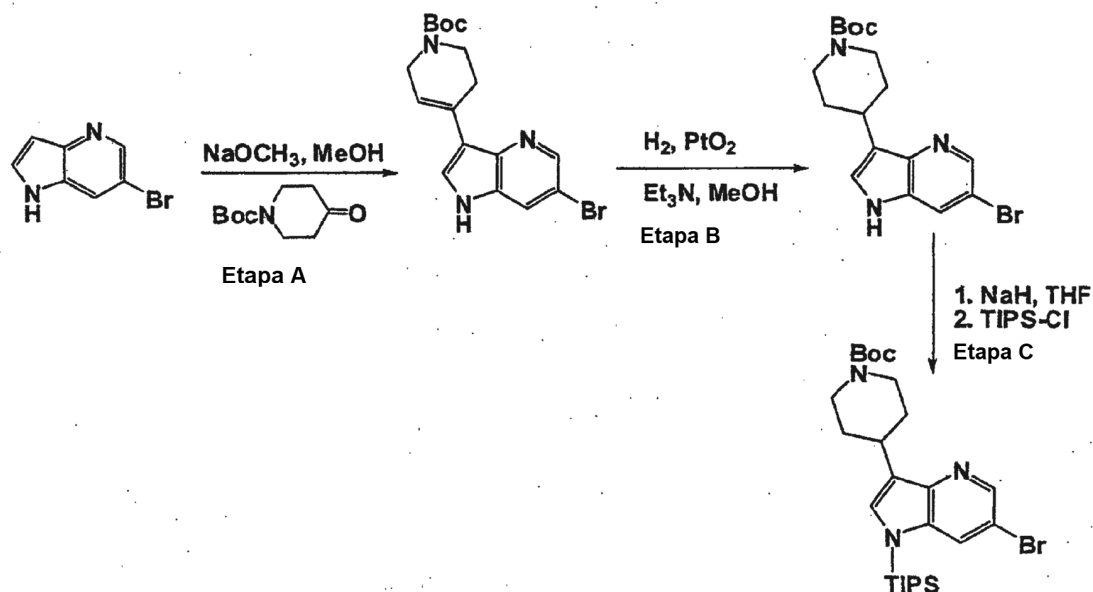
Etapa B

- 15 A una solución del compuesto del título de la Etapa A (1,5 g, 3,97 mmoles) en metanol (25 ml) se añadió trietilamina (0,8 g, 7,94 mmoles) y se desgasificó la mezcla. Entonces, se añadió óxido de platino (IV) (0,18 g, 0,79 mmoles) a la mezcla de reacción, seguido por evacuación y relleno con gas hidrógeno. El procedimiento se repitió durante 2-3 veces y la mezcla de reacción se mantuvo bajo una atmósfera de hidrógeno durante la noche. Entonces, se separó por filtración la mezcla de reacción a través de una almohadilla de Celite. Se concentró el filtrado y se disolvió en acetato de etilo (200 ml) y se lavó la fase orgánica con agua, salmuera y se secó sobre Na_2SO_4 . Se retiró el disolvente a presión reducida dando el producto en bruto, que entonces se purificó sobre una columna de gel de sílice proporcionando el compuesto del título (0,95 g, 63 %).
- 20 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ = 1,48 (s, 9H), 1,64 (m, 2H), 1,99-2,02 (m, 2H), 2,86-2,91 (m, 3H), 4,11-4,22 (m, 2H), 6,93 (d, 1H), 7,21 (dd, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,51 (d, 1H), 8,09 (s, 1H)
- 25

Etapa C

- 30 A una solución del compuesto del título de la Etapa B anterior (0,7 g, 1,84 mmoles) en tetrahidrofurano (10 ml) se añadió hidruro de sodio (0,088 g, 3,68 mmoles) y la suspensión se agitó durante 10 minutos. Entonces se añadió cloruro de triisopropilsililo (0,353 g, 1,84 mmoles). Se agitó la mezcla de reacción durante 30 minutos. Se vertió la mezcla de reacción en acetato de etilo (200 ml) y se lavó con agua, salmuera y se secó sobre Na_2SO_4 . Se retiraron los disolventes a presión reducida dando el producto en bruto, que entonces se purificó sobre una columna de gel de sílice usando acetato de etilo/n-heptano (5/95 a 50/50) proporcionando el compuesto del título (0,9 g, 91 %).
- 35 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ = 1,13 (d, 18H), 1,48 (s, 9H), 1,62-1,66 (m, 5H), 1,99-2,04 (m, 2H), 2,88-2,92 (m, 3H), 4,21-4,23 (m, 2H), 6,92 (s, 1H), 7,18 (dd, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,58 (d, 1H)

Ejemplo preparativo 7



Etapa A

- 5 A una solución de 6-bromo-4-aza-indol comercialmente disponible (3 g, 15,3 mmoles) y 1-Boc-4-piperidona (3,8 g, 19 mmoles) en metanol (30 ml) se añadió una solución de 25 % metóxido de sodio en metanol (4 ml, 18,5 mmoles). Entonces se agitó la mezcla de reacción a 80 °C durante 3 h. En este momento se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, se vertió en agua con hielo (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (350 ml). Se lavó la fase orgánica con agua, y solución de salmuera. Se secó la fase orgánica sobre Na_2SO_4 y se retiró el disolvente a presión reducida dando el producto en bruto, que entonces se purificó sobre columna de gel de sílice proporcionando el compuesto del título (3 g, 52 %).
- 10 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ = 1,60 (s, 9H), 2,55 (t, 1H), 2,66 (m, 2H), 3,81 (m, 2H), 4,27 (d, 2H), 7,22 (s, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,91 (d, 1H), 8,63 (d, 1H), 8,97 (s, 1H)

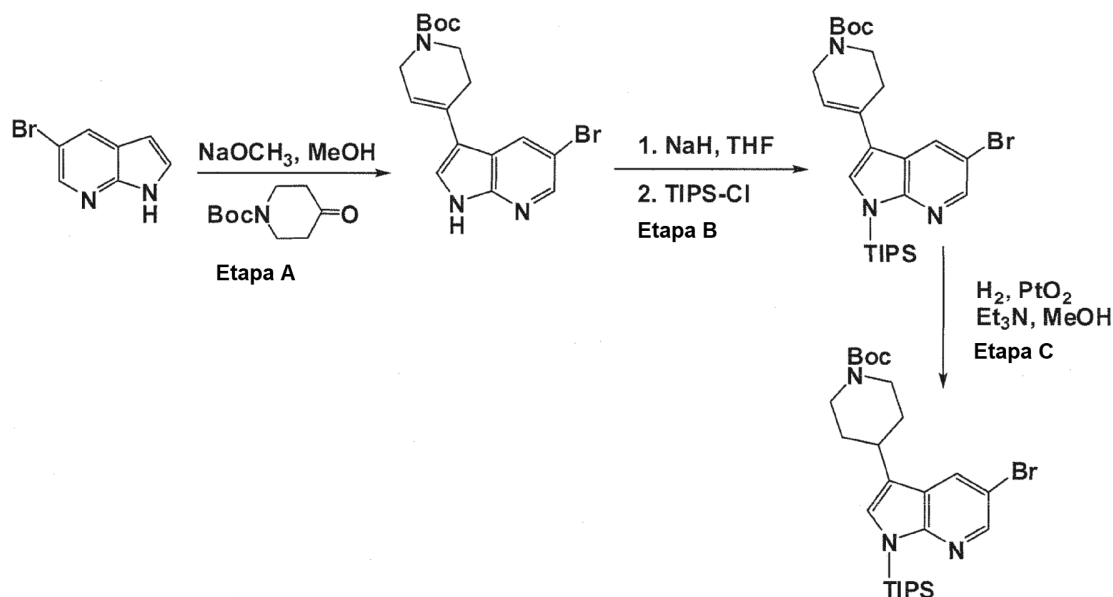
Etapa B

- 15 A una solución del compuesto del título de la Etapa A anterior (0,45 g, 1,19 mmoles) en metanol (15 ml) se añadió trietilamina (54 mg, 0,53 mmoles) y se desgasificó la mezcla. Después de la adición de óxido de platino (IV) (0,062 g, 0,185 mmoles), se evacuó la mezcla de reacción y se rellenó con gas hidrógeno (se repitió dos veces más). Se agitó la mezcla de reacción bajo una atmósfera de hidrógeno durante 16 h. Se separó la mezcla de reacción por filtración a través de Celite y se concentró el filtrado. Entonces se purificó el residuo sobre una columna de gel de sílice usando acetato de etilo/n-heptano (10/90) proporcionando el compuesto del título (0,185 g, 42 %).
- 20 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ = 1,50 (s, 9H), 1,69 (m, 2H), 2,15 (m, 2H), 2,97 (m, 2H), 3,23 (m, 1H), 4,22 (m, 2H), 7,18 (d, 1H), 7,82 (d, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,51 (d, 1H)

Etapa C

- 25 A una solución del compuesto del título de la Etapa B anterior (0,110 g, 0,28 mmoles) en tetrahidrofurano (5 ml) se añadió hidruro de sodio (0,014 g, 0,56 mmoles). Se agitó la suspensión a temperatura ambiente durante 10 minutos. Después de la adición de cloruro de triisopropilsililo (0,055 g, 0,28 mmoles), se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 30 minutos. En ese momento, se inactivó la mezcla de reacción con agua, se vertió en acetato de etilo (150 ml), se lavó con agua y solución de salmuera. Se separó la fase orgánica, se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el producto en bruto sobre una columna de gel de sílice proporcionando el compuesto del título (0,105 g, 70 %).
- 30 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ = 1,13 (d, 18H), 1,47 (s, 9H), 1,63-1,64 (m, 5H), 2,04-2,12 (m, 2H), 2,90-2,95 (m, 2H), 3,16-3,20 (m, 1H), 4,20-4,21 (m, 2H), 7,15 (s, 1H), 7,82 (d, 1H), 8,45 (d, 1H)

Ejemplo preparativo 8



Etapa A

- 5 A una solución de 5-bromo-7-azaindol comercialmente disponible (3 g, 15,2 mmoles) y 1-Boc-4-piperidona (4,2 g, 21,1 mmoles) en metanol (25 ml) se añadió una solución de 25 % metóxido de sodio en metanol (4 ml, 18,5 mmoles). Entonces, se agitó la mezcla de reacción a 80 °C durante 2 días. Se vertió la mezcla de reacción en acetato de etilo (350 ml) y se lavó con agua, y solución de salmuera. Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄ y se retiró el disolvente a presión reducida dando el producto en bruto, que entonces se cristalizó en una mezcla de acetato de etilo/n-heptano proporcionando el compuesto del título (4,2 g, 73 %).
- 10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,52 (s, 9H), 2,55 (s, 2H), 3,70 (t, 2H), 4,16 (m, 2H), 6,11 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 8,32 (d, 1H), 8,38 (d, 1H), 9,40 (s, 1H)

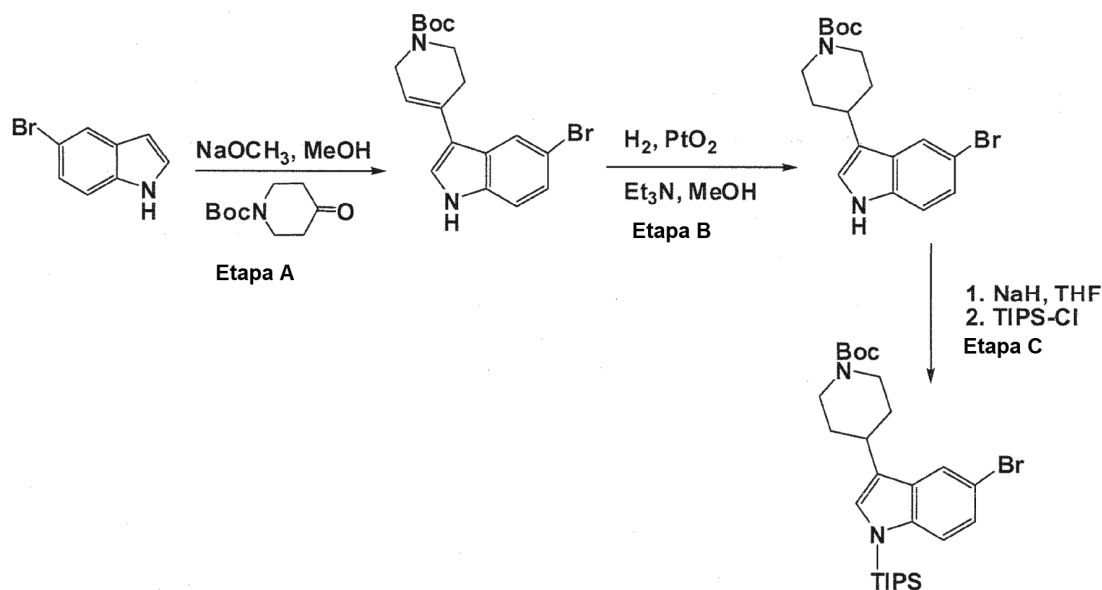
Etapa B

- 15 A una solución con agitación del compuesto del título de la Etapa A anterior (3,2 g, 8,4 mmoles) en tetrahidrofurano se añadió hidruro de sodio (0,3 g, 12,6 mmoles) y se agitó la suspensión a temperatura ambiente durante 10 minutos. Entonces se añadió lentamente cloruro de triisopropilsililo (1,62 g, 8,4 mmoles). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 h. En ese momento se inactivó la mezcla de reacción con agua y se concentró a presión reducida. Se disolvió el residuo en acetato de etilo (250 ml) y se lavó con agua y solución de salmuera. Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄. La retirada de disolvente dio el producto en bruto, que se purificó sobre una columna de gel de sílice proporcionando el compuesto del título (3,3 g, 75 %).
- 20 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,13 (d, 18H), 1,52 (s, 9H), 1,83 (m, 2H), 2,56 (s, 2H), 3,51 (s, 2H), 3,71 (m, 2H), 4,16 (s, 2H), 7,04 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,30 (dd, 1H)

Etapa C

- 25 A una solución del compuesto del título de la Etapa B anterior (1,63 g, 3,0 mmoles) en metanol (20 ml) se añadió trietilamina (0,6 g, 6,0 mmoles). Se desgasificó la mezcla y se añadió óxido de platino (IV) (0,14 g, 0,6 mmoles). Entonces se evacuó el matraz dos veces y se rellenó con gas hidrógeno. Se agitó la mezcla de reacción bajo una atmósfera de hidrógeno durante 16 h. Se separó la mezcla de reacción heterogénea por filtración a través de Celite. Se concentró el filtrado a presión reducida dando el producto en bruto, que se purificó sobre una columna de gel de sílice proporcionando el compuesto del título (0,240 g, 50 %).
- 30 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,11 (d, 18H), 1,49 (s, 9H), 1,76-1,86 (m, 7H), 2,17-2,22 (m, 2H), 3,23 (m, 2H), 3,88-3,90 (m, 2H), 7,07 (s, 1H), 8,21 (d, 1H), 8,27 (d, 1H)
- 35

Ejemplo preparativo 9



Etapa A

- 5 A una solución de 5-bromoindol comercialmente disponible (3,5 g, 17,9 mmoles) en metanol (50 ml) se añadió 1-Boc-4-piperidona (5,1 g, 25,6 mmoles) y una solución de 25 % metóxido de sodio en metanol (8 ml, 37 mmoles) y se calentó la mezcla de reacción a 80 °C durante 2 días. Se separó la mezcla de reacción por filtración. El sólido se lavó dos veces con acetato de etilo y se secó a vacío dando el compuesto del título (3 g). Se diluyó el filtrado con acetato de etilo (250 ml) y se lavó con agua, salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. Se retiró el disolvente a presión reducida dando el producto en bruto, que se purificó sobre una columna de gel de sílice proporcionando compuesto del título adicional (2,9 g). El rendimiento combinado fue 5,9 g, 86 %.
- 10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,52 (s, 9H), 2,55 (m, 2H), 3,69 (t, 2H), 4,16 (s, 2H), 6,12 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,26-7,33 (m, 2H), 8,01 (s, 1H), 8,29 (s, 1H)

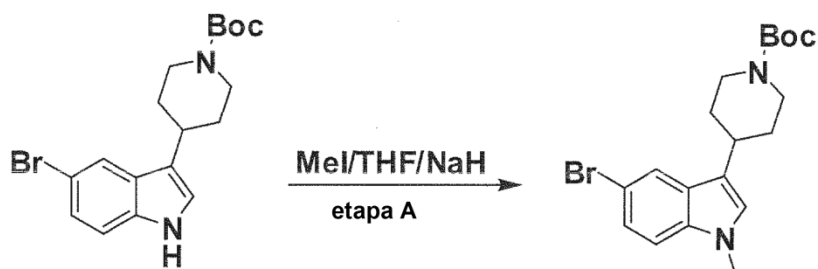
Etapa B

- 15 A una solución desgasificada del compuesto del título de la Etapa A anterior (1,8 g, 4,7 mmoles) en acetato de etilo (50 ml) se añadió óxido de platino (IV) (0,2 g, 0,88 mmoles). Se evacuó la mezcla de reacción y se rellenoó con gas hidrógeno. El procedimiento se repitió dos veces y la mezcla de reacción se mantuvo bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante la noche. Se separó la mezcla de reacción por filtración a través de Celite, y se concentró el filtrado. Se purificó el producto en bruto sobre una columna de gel de sílice usando acetato de etilo/n-heptano (10/90 a 50/50) proporcionando el compuesto del título (0,75 g, 42 %).
- 20 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,52 (s, 9H), 2,04 (m, 2H), 2,91 (m, 3H), 3,75 (m, 2H), 4,23-4,29 (m, 2H), 6,98 (s, 1H), 7,28 (m, 2H), 7,76 (s, 1H), 8,11 (s, 1H)

Etapa C

- 25 A una solución del compuesto del título de la Etapa B anterior (0,6 g, 1,58 mmoles) en tetrahidrofurano (20 ml) se añadió hidruro de sodio (0,056 g, 2,37 mmoles), y se agitó la suspensión a temperatura ambiente durante 10 minutos. Entonces se añadió cloruro de triisopropilsililo (0,34 g, 1,58 mmoles) y se agitó la mezcla durante 1 h a temperatura ambiente. Se inactivó la mezcla de reacción con agua y se concentró. Se disolvió el residuo en acetato de etilo (100 ml), se lavó con agua y solución de salmuera. Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄ y se retiró el disolvente a presión reducida dando el producto en bruto, que se purificó sobre una columna de gel de sílice usando acetato de etilo/n-heptano (10/90) proporcionando el compuesto del título (0,6 g, 70 %).
- 30 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,13 (d, 18H), 1,51 (s, 9H), 1,65-1,66 (m, 5H), 2,01-2,05 (m, 2H), 2,89-2,94 (m, 3H), 4,25-4,26 (m, 2H), 6,98 (s, 1H), 7,23 (dd, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,72 (s, 1H)

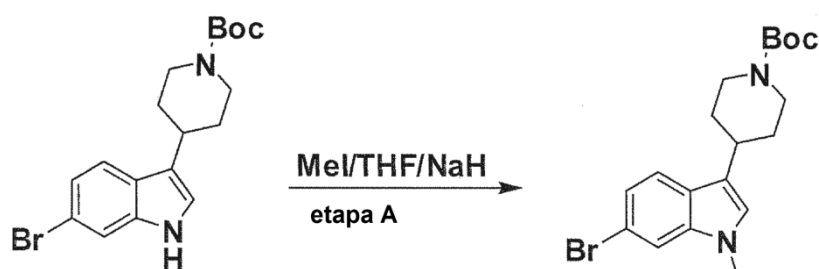
Ejemplo preparativo 10

Etapa A

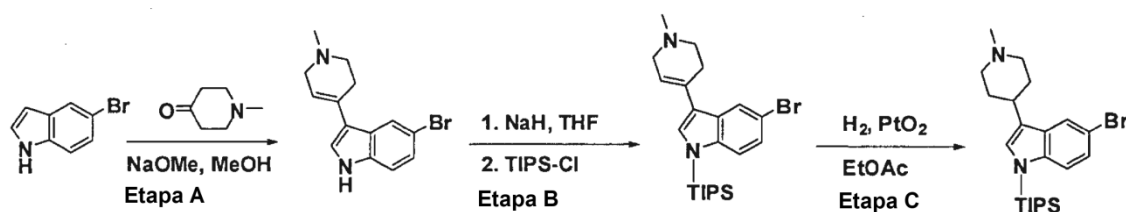
- 5 A una solución del compuesto del título de la Etapa B del Ejemplo preparativo 9 (0,625 g, 1,64 mmoles) en THF (10 ml) se añadió NaH (0,059 g, 2,4 mmoles). Se agitó la suspensión durante 5 minutos. Entonces se añadió lentamente yoduro de metilo (0,346 g, 2,46 mmoles). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 h. Entonces, se vertió la mezcla de reacción en acetato de etilo (150 ml) y se lavó con agua y salmuera. Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄. Se concentró el disolvente a presión reducida, y se purificó el producto en bruto sobre columna de gel de sílice (20-50 %; EtOAc a heptano) dando el compuesto del título (0. 485 g, 75 %).
- 10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,51 (s, 9H), 1,61-1,65 (m, 2H), 1,99-2,02 (m, 2H), 2,87-2,95 (m, 3H), 3,74 (s, 3H), 4,24-4,25 (m, 2H), 6,82 (s, 1H), 7,16 (d, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,74 (s, 1H)

Ejemplo preparativo 11

15



- A una solución del compuesto del título (500 mg, 0,1,31 mmoles) en THF (10 ml) se añadió NaH (63 mg, 2,6 mmoles) y se agitó la suspensión durante 5 min. Se añadió yoduro de metilo (185 mg, 0,1,31 mmoles) y se agitó la mezcla de reacción durante 30 min. Entonces, se inactivó la mezcla de reacción con agua y se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 3). Se lavó la fase orgánica con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄ y se retiró el disolvente a presión reducida. El producto en bruto se purificó sobre columna de gel de sílice (EtOAc:heptano; 20:30) dando el compuesto del título (485 mg, 94 %).
- 20 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,50-7,46 (m, 2H), 7,21 (dd, J = 8,4, 1,7 Hz, 1H), 6,80 (s, 1H), 4,25 (s, 2H), 3,73 (s, 3H), 2,99-2,87 (m, 3H), 2,03-1,99 (m, 2H), 1,67-1,63 (m, 2H), 1,51 (s, 9H).
- 25

Ejemplo preparativo 12

30

Etapa A

- A una solución de 5-bromoindol (5 g, 25,3 mmoles) y 1-metilpiperidin-4-ona (4,3 g, 38,2 mmoles) en metanol (50 ml) se añadió (28 %) NaOMe en metanol (10 ml) y se calentó la mezcla de reacción a 90 °C durante 2 días. Se precipitó el producto, se separó por filtración y se secó a vacío dando el compuesto del título (6,3 g, 85 %).
- 35 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): 2,28 (s, 3H), 2,55 (m, 2H), 3,04 (d, 2H), 3,34 (m, 2H), 6,07 (s, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,35 (d,

1H), 7,45 (s, 1H), 7,92 (s, 1H)

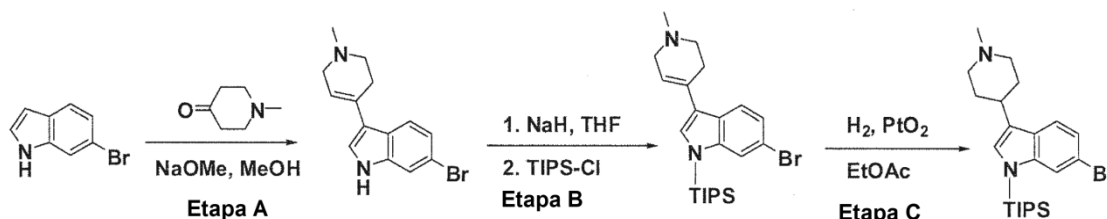
Etapa B

- 5 A una solución del compuesto del título de la Etapa A anterior (0,5 g, 1,72 mmoles) en THF (100 ml) se añadió hidruro de sodio (0,1 g, 4,28 mmoles) en porciones y se agitó la suspensión a temperatura ambiente durante 10 minutos. Entonces se introdujo lentamente cloruro de triisopropilsililo (0,33 g, 1,72 mmoles) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se inactivó la mezcla de reacción con agua y se retiró el disolvente. Se disolvió el residuo en acetato de etilo (150 ml). Se lavó la fase orgánica con agua y salmuera y se secó sobre Na_2SO_4 .
- 10 Se retiraron los disolventes y se purificó el residuo sobre una columna de gel de sílice (metanol a EtOAc 10 % a 20 %) dando el compuesto del título (0,498 g, 65 %).
- RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ = 1,13 (d, 18H), 1,67-1,69 (m, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,64 (s a, 2H), 2,72 (t, 2H), 3,19 (s, 2H), 6,12 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,23 (d, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,98 (s, 1H)

15 Etapa C

- Se desgasificó una solución del compuesto del título de la Etapa B anterior (0,490 g, 1,09 mmoles) en acetato de etilo (50 ml) y se añadió óxido de platino (IV) (0,150 g, 0,67 mmoles). Se evacuó la mezcla de reacción y se rellenó con gas hidrógeno. El procedimiento se repitió 2-3 veces y se agitó la mezcla de reacción bajo una atmósfera de hidrógeno
- 20 durante la noche. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite. Se concentró el filtrado y se disolvió en acetato de etilo (200 ml). Se lavó la fase orgánica con agua y salmuera y se secó sobre Na_2SO_4 . Se retiró el disolvente a presión reducida dando el producto en bruto, que entonces se purificó sobre columna de gel de sílice (MeOH a acetato de etilo 5 % a 12 %) proporcionando el compuesto del título (0,15 g, 30 %).
- 25 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ = 1,12 (d, 18H), 1,62-1,69 (m, 3H), 2,0-2,12 (m, 4H), 2,47 (t, 2H), 2,56 (s, 3H), 2,81-2,89 (m, 1H), 3,24 (d, 2H), 7,03 (s, 1H), 7,23 (d, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,70 (s, 1H)

Ejemplo preparativo 13



30 Etapa A

- A una solución de 6-bromoindol (3 g, 15,3 mmoles) y 1-metilpiperidin-4-ona (3,4 g, 30,6 mmoles) en metanol (50 ml) se añadió (28 %) NaOMe en metanol (10 ml) y se calentó la mezcla de reacción a 90 °C durante 2 días. Se separó por
- 35 filtración el producto precipitado y se secó a vacío proporcionando el compuesto del título (4,1 g, 91 %).
- RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ = 2,28 (s, 3H), 2,51-2,56 (m, 4H), 3,03 (s, 2H), 6,1 (s, 1H), 7,14 (d, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,74 (d, 1H)

Etapa B

- 40 A una solución del compuesto del título de la Etapa A anterior (2 g, 6,8 mmoles) en THF/dioxano (100 ml/10 ml) se añadió hidruro de sodio (0,25 g, 10,3 mmoles) en porciones y se agitó la suspensión a temperatura ambiente durante 10 minutos. Entonces, se introdujo lentamente cloruro de triisopropilsililo (1,3 g, 6,8 mmoles) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se inactivó la mezcla de reacción con agua y se retiró el
- 45 disolvente, y se disolvió el residuo en acetato de etilo (200 ml). Se lavó la fase orgánica con agua y salmuera y se secó sobre Na_2SO_4 . Se retiraron los disolventes y se purificó el residuo sobre columna de gel de sílice (metanol a EtOAc 5 % a 20 %) proporcionando el compuesto del título (2,9 g, 95 %).
- RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ = 1,12 (d, 18H), 1,61-1,69 (m, 3H), 2,41 (s, 3H), 2,61 (s a, 2H), 2,69 (t, 2H), 3,15 (d, 2H), 6,11 (s, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,69 (d, 1H)

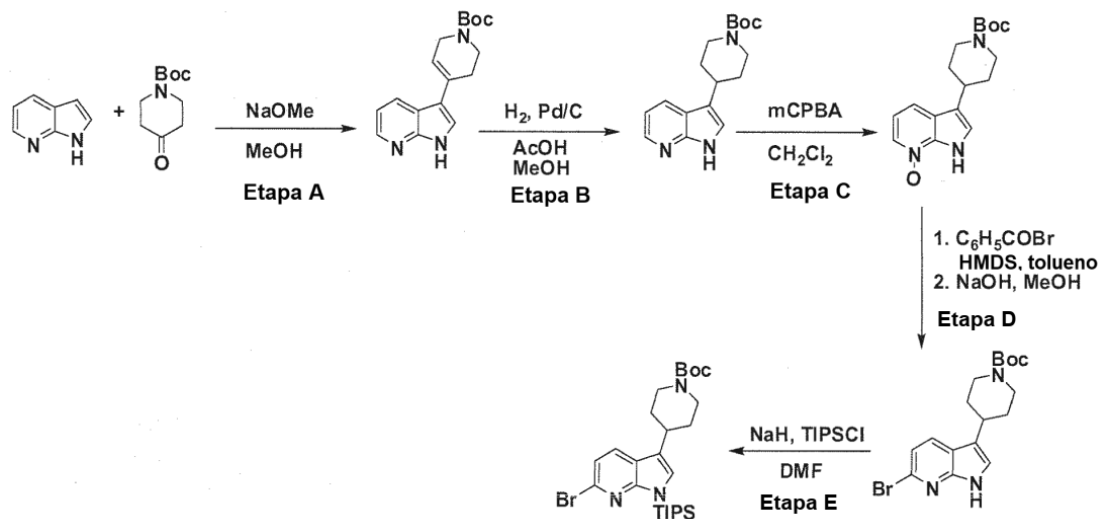
Etapa C

- Se desgasificó una solución del compuesto del título de la Etapa B anterior (2,8 g, 6,2 mmoles) en acetato de etilo (50 ml) y se añadió óxido de platino (IV) (0,18 g, 0,79 mmoles). Entonces, se evacuó la mezcla de reacción y se rellenó con gas hidrógeno. El procedimiento se repitió durante 2-3 veces y se agitó la mezcla de reacción bajo una atmósfera
- 55 de hidrógeno durante la noche. Entonces, se separó la mezcla de reacción por filtración a través de una almohadilla de Celite. Se concentró el filtrado y se disolvió el residuo en acetato de etilo (200 ml). Se lavó la fase orgánica con

agua y salmuera y se secó sobre Na_2SO_4 . Se retiró el disolvente a presión reducida dando el producto en bruto, que entonces se purificó sobre columna de gel de sílice (metanol a acetato de etilo 5 % a 12 %) proporcionando el compuesto del título (2,3 g, 85 %).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ = 1,13 (d, 18H), 1,61-1,69 (m, 3H), 1,84-1,88 (m, 2H), 2,03-2,06 (m, 2H), 2,16 (t, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,78 (tt, 1H), 2,99 (d, 2H), 6,97 (s, 1H), 7,19 (d, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,59 (s, 1H)

Ejemplo preparativo 14



Etapa A

A una solución de 7-azaindol comercialmente disponible (2 g, 16,8 mmoles) en metanol (20 ml) se añadieron 1-(*t*-butoxicarbonil)-4-piperidona (6,75 g, 34 mmoles) y solución de 25 % de metanol de metóxido de sodio (21,6 ml, 100 mmoles) y la solución se calentó a reflujo durante 2,5 h. Se vertió la solución de reacción en 50 ml de agua con hielo, se extrajo con acetato de etilo y se lavó la fase orgánica con agua, se secó y se concentró. El residuo resultante cristalizó en *n*-hexano/acetato de etilo dando el compuesto (3,4 g, 67 %).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ = 1,46 (s, 9H), 2,56 (s a, 2H), 3,68 (t, 2H), 4,13 (d, 2H), 6,13 (s, 1H), 7,12 (dd, 1H), 7,34 (s, 1H), 8,20 (dd, 1H), 8,31 (dd, 1H), 11,28 (s a, 1H).

EM (ESI); m/z = 299,94 (MH^+)

Etapa B

A una solución del compuesto del título de la Etapa A anterior (1 g, 3,34 mmoles) en 65 ml de metanol se añadieron 1 ml de ácido acético, seguido por 500 mg de 10 % de Pd/C. Se agitó la mezcla bajo una atmósfera de hidrógeno durante 48 h. Se filtró el catalizador a través de Celite y se retiró el disolvente a presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en acetato de etilo y se lavó con solución acuosa de NaHCO_3 . Se evaporó la fase orgánica dando un compuesto amarillento que se purificó usando el sistema de cromatografía ultrarrápida Biotage (acetato de etilo/*n*-heptano: 20 a 66 %) proporcionando un compuesto amarillento (0,92 g, 91 %).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ = 1,47 (s, 9H), 1,63-1,75 (m, 3H), 1,99-2,04 (m, 2H), 2,86-2,99 (m, 3H), 4,24 (s a, 2H), 7,07 (m, 2H), 7,95 (d, 1H), 8,32 (s a, 1H), 9,57 (s a, 1H).

EM (ESI); m/z = 301,97 (MH^+)

Etapa C

Se añadió ácido *m*-cloroperbenzoico (0,568 g, 1,69 mmoles) a una solución fría (0 °C) del compuesto del título de la Etapa B anterior (0,51 g, 1,69 mmoles) en 20 ml de diclorometano. Se calentó la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y luego se agitó durante 12 h. Se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico a la mezcla de reacción y se extrajo con diclorometano. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y entonces se concentró. El residuo obtenido se purificó usando el sistema de cromatografía ultrarrápida Biotage (metanol/diclorometano: 3 a 10 %) proporcionando un compuesto blanco (0,4 g, 74 %).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ = 1,47 (s, 9H), 1,61-1,65 (m, 2H), 1,96 (d, 2H), 2,86-2,90 (m, 3H), 4,21 (s a, 2H), 7,02 (t, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,68 (d, 1H), 8,18 (d, 1H).

EM (ESI); m/z = 317,96 (MH^+)

Etapa D

A una solución del compuesto del título de la Etapa C anterior (0,38 g, 1,19 mmoles) en 24 ml de tolueno se añadieron simultáneamente hexametildisilazano (0,25 ml, 1,19 mmoles) disuelto en 12 ml de tolueno y bromuro de benzoilo (0,42 ml, 3,59 mmoles) en 14 ml de tolueno. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 12 h. Se disolvió el residuo obtenido después de la evaporación del disolvente en 10 ml de metanol y se trató con 3,5 ml de

solución 1 M de hidróxido sódico. Después de agitar durante 2 horas, se añadió una solución acuosa saturada de ácido cítrico (10 ml). Se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (100 ml). Se lavó la fase orgánica con bicarbonato sódico y agua y entonces se secó. Se purificó el residuo obtenido después de la retirada del disolvente usando el sistema de cromatografía ultrarrápida Biotage (metanol/diclorometano: 1 a 5 %) dando un compuesto blanco (0,185 g, 40 % para dos etapas).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ = 1,48 (s, 9H), 1,63-1,67 (m, 2H), 1,97 (d, 2H), 2,84-2,90 (m, 3H), 4,22 (d, 2H), 6,96 (s, 1H), 7,14 (d, 1H), 7,69 (d, 1H).

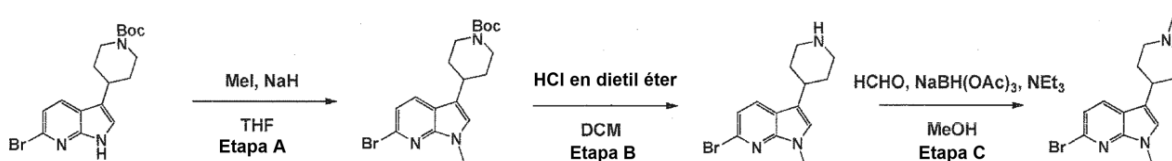
EM (ESI); m/z = 381,85 (MH^+)

Etapa E

Se disolvió el compuesto del título de la Etapa D anterior (0,1 g, 0,263 mmoles) en *N,N'*-dimetilformamida (6 ml) y se enfrió la solución hasta 0 °C. A 0 °C se añadió hidruro de sodio al 95 % (0,007 g, 0,289 mmoles) en porciones. Después de completarse la adición, se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. Entonces se añadió cloruro de triisopropilsililo (0,06 ml, 0,289 mmoles) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 19 h. Se diluyó la mezcla con agua (50 ml). Se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo. Se separó la fase orgánica, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se retiraron los disolventes. Se purificó el residuo por cromatografía sobre sílice usando metanol/diclorometano: 1 a 5 % proporcionando el compuesto del título como un sólido blanco (0,1 g, 71 %).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ = 1,10-1,11 (m, 18H), 1,66 (s, 9H), 1,67-1,63 (m, 2H), 1,80-1,73 (m, 3H), 1,97 (d, 2H), 2,90-2,84 (m, 3H), 4,22 (d, 2H), 6,96 (s, 1H), 7,14 (d, 1H), 7,69 (d, 1H). EM (ESI); m/z = 537,95 (MH^+)

Ejemplo preparativo 15



Etapa A

A una solución del compuesto del título de la Etapa D del Ejemplo preparativo 14 (1 g, 2,63 mmoles) en tetrahidrofurano seco (25 ml) se añadió a 0 °C hidruro de sodio al 60 % (0,111 g, 2,89 mmoles) en porciones. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 min, entonces se añadió yoduro de metilo (0,491 ml, 7,89 mmoles). Tras completarse, que se comprobó por placa de CCF, se concentró a sequedad la solución. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida en acetato de etilo/n-heptano 15 % a 40 % dando el compuesto como un sólido blanco (0,984 g, 95 %).

EM (ESI); m/z = 394,48/396,48 (MH^+)

Etapa B

A una solución del compuesto del título de la Etapa A anterior (0,688 g, 1,745 mmoles) en diclorometano (50 ml) se añadió cloruro de hidrógeno 2 M en dietil éter (8,72 ml, 17,45 mmoles). Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 12 h. Se concentró a sequedad la mezcla de reacción proporcionando un compuesto sólido beis (0,654 g, 99 %).

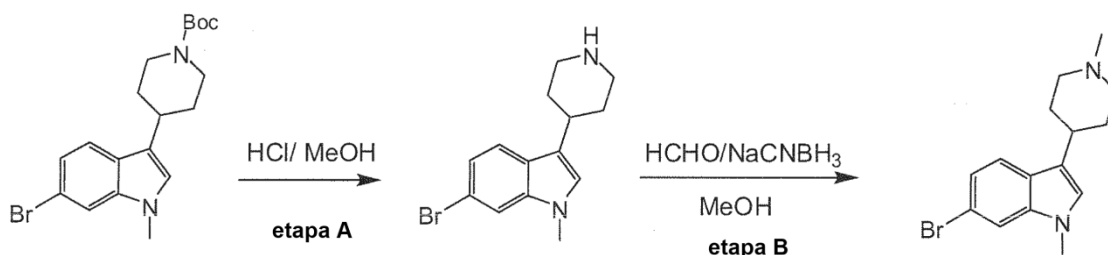
EM (ESI); m/z = 294,60/296,60 (MH^+)

Etapa C

A una solución del compuesto del título de la Etapa B anterior (0,654 g, 2,223 mmoles) en MeOH (50 ml) se añadieron trietilamina (0,781 ml, 5,56 mmoles), solución de formaldehído (0,196 ml, 2,445 mmoles) y triacetoxiborohidruro de sodio (0,565 g, 2,67 mmoles) secuencialmente. Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 12 h. Se concentró a sequedad la mezcla, y entonces se diluyó el residuo con agua y acetato de etilo. Se realizó una extracción con NaOH 1 M y salmuera. Se recogieron las fases orgánicas, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a sequedad conduciendo al compuesto esperado como un sólido amarillento (0,411 g, 60 %).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ = 1,81 (t, J =11,6Hz, 2H); 1,96 (d, J =11,6Hz, 2H); 2,08 (t, J =11,2Hz, 2H); 2,33 (s, 3H); 2,71 (t, J =11,2Hz, 2H); 2,96 (d, J =9,6Hz, 2H); 3,80 (s, 3H); 6,88 (s, 1H); 7,08-7,19 (m, 2H); 7,69-7,83 (m, 1H)

EM (ESI); m/z = 308,59/310,59 (MH^+)

Ejemplo preparativo 16**5 Etapa A**

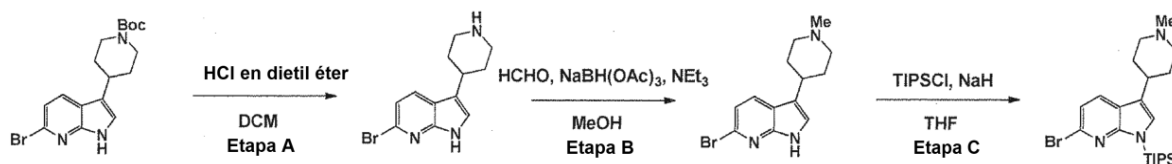
A una solución del compuesto del título (220 mg, 0,55 mmoles) en MeOH (3 ml) se añadió HCl 3 N en MeOH (0,5 ml) y se agitó la mezcla de reacción durante la noche. Se retiró el disolvente a presión reducida dando el compuesto del título (180 mg, 98 %).

10 Etapa B

A una solución de compuesto (220 mg, 0,75 mmoles) en MeOH (5 ml) se añadió NaCNBH₃ (200 mg, 3,1 mmoles). Se agitó la mezcla de reacción durante la noche. Se retiró el disolvente y se purificó el producto en bruto sobre una columna de gel de sílice usando el sistema de purificación Biotage Isolera One empleando un gradiente MeOH/DCM (1/99 => 5/95) proporcionando el compuesto del título (92 mg, 30 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): 7,46 (m, 2H), 7,20 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,48 (s, 3H), 2,94 (m, 1H), 2,68-2,63 (m, 3H), 2,21-2,04 (m, 5H).

EM (ESI): *m/z* = 307,6 (M+H).

20 Ejemplo preparativo 17**25 Etapa A**

A una solución del compuesto del título de la Etapa D del Ejemplo preparativo 14 (0,500 g, 1,315 mmoles) en diclorometano (10 ml) se añadió cloruro de hidrógeno-dietil éter 2 M (3,29 ml, 6,57 mmoles). Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 12 h. Después de completarse, se concentró a sequedad la suspensión dando el compuesto como un sólido beis (0,443 g, 95 %).

EM (ESI); *m/z* = 280,53/282,52 (MH⁺)

30 Etapa B

A una solución del compuesto del título de la Etapa A anterior (0,443 g, 1,255 mmoles) y trietilamina (0,353 ml, 2,509 mmoles) en metanol (5 ml) se añadió solución de formaldehído (0,121 ml, 1,506 mmoles), luego triacetoxiborohidruro de sodio (30,99 g, 1,882 mmoles). Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 12 h. Se concentró a sequedad la mezcla, y entonces se diluyó el residuo con agua y acetato de etilo. Se realizó una extracción con NaOH 1M y salmuera. Se recogieron las fases orgánicas, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a sequedad conduciendo al compuesto esperado como un sólido blanco (0,328 g, 89 %).

EM (ESI); *m/z* = 294,59/296,59 (MH⁺)

40 Etapa C

A una solución del compuesto del título de la Etapa B anterior (0,328 g, 1,115 mmoles) en tetrahidrofurano seco (10 ml) se añadió hidruro de sodio al 60 % (0,045 g, 1,171 mmoles) en porciones. Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 30 min, entonces se añadió cloruro de triisopropilsililo (0,255 ml, 1,204 mmoles). Se agitó adicionalmente la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 3 h. Se concentró a sequedad la mezcla de reacción, entonces se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida en DCM/MeOH 97:3 a 90: 10 proporcionando

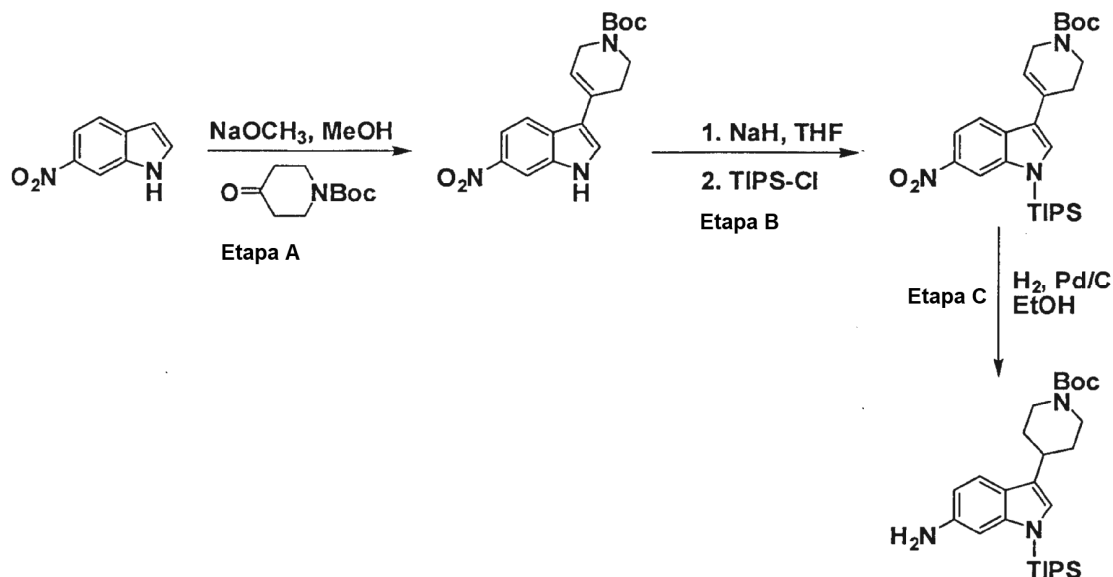
el compuesto esperado como un sólido amorfo blanco (0,184 g, 37 %).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ = 1,00-1,23 (s, 18H); 1,69-1,87 (m, 3H); 1,95-2,12 (m, 4H); 2,25-2,40 (m, 2H); 2,47 (s, 3H); 2,70-2,89 (m, 1H); 3,08-3,23 (m, 2H); 6,99 (sl, 1H); 7,08-7,17 (m, 1H); 7,67-7,79 (m, 1H)

EM (ESI); m/z = 450,63/452,63 (MH^+)

5

Ejemplo preparativo 18



Etapa A

Se disolvió 6-nitroindol comercialmente disponible (2,15 g, 13,27 mmoles) en metanol (10 ml) y se añadió N-Boc-4-piperidona comercialmente disponible (3,93 g, 19,8 mmoles). Después de la adición de una solución al 25 % de metóxido de sodio en metanol (8,22 ml, 38 mmoles), se calentó la mezcla a ~100 °C en un baño de arena durante la noche. Se diluyó la mezcla con acetato de etilo (150 ml) y se lavó con bicarbonato sódico saturado (40 ml) y salmuera (40 ml). Se separó la fase orgánica, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se retiraron los disolventes. Se purificó el residuo por cromatografía sobre sílice usando acetato de etilo/n-heptano (40/60) para eluir el material de partida, seguido por acetato de etilo/n-heptano (60/40) proporcionando el compuesto del título como un sólido amarillo (2,56 g, 56 %).

RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ = 1,39 (s, 9H), 2,48-2,51 (m, 2H), 3,54 (t, 2H), 4,00-4,04 (m, 2H), 6,16-6,19 (m, 1H), 7,84-7,90 (m, 2H), 7,98 (d, 1H), 8,31 (s, 1H), 11,8 (s a, 1H)

Etapa B

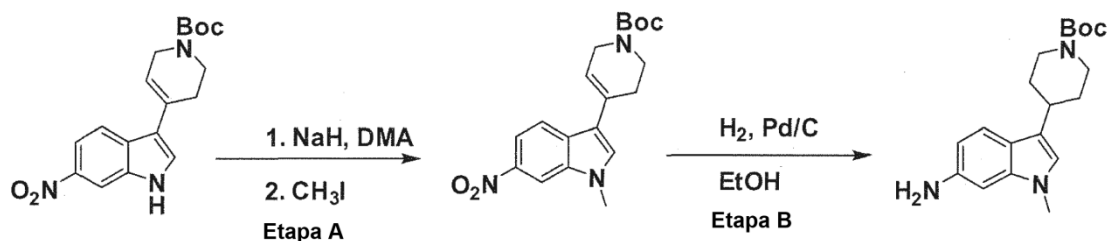
A una solución del compuesto del título de la Etapa A anterior (2,2 g, 6,3 mmoles) en tetrahidrofurano (50 ml) se añadió hidruro de sodio (0,18 g, 7,56 mmoles). Se agitó la suspensión negra durante 10 minutos, y entonces se añadió cloruro de triisopropilsililo (1,24 g, 6,3 mmoles). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 h. En ese momento, se inactivó la mezcla de reacción con agua y se concentró. El residuo resultante se disolvió en EtOAc (300 ml) y se lavó con agua y salmuera. Se secó la fase orgánica sobre Na_2SO_4 y se evaporó el disolvente a presión reducida proporcionando el producto en bruto, que entonces se purificó sobre una columna de gel de sílice proporcionando el compuesto del título (1,5 g, 46 %). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ = 1,17 (d, 18H), 1,52 (s, 9H), 1,73-1,79 (m, 3H), 2,59 (s, 2H), 3,72 (t, 2H), 4,17 (s, 2H), 6,16 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,88 (d, 1H), 8,06 (d, 1H), 8,47 (s, 1H). EM (ESI) m/z : 500 (MH) 501 (M+2H).

Etapa C

A una solución del compuesto del título de la Etapa B anterior (1,5 g, 3,0 mmoles) en acetato de etilo (50 ml) se añadió 10 % de Pd/C. Se desgasificó la mezcla a vacío y se rellenó con hidrógeno. Se agitó la mezcla de reacción bajo una atmósfera de hidrógeno durante la noche. Se separó la mezcla de reacción por filtración y se evaporó el disolvente. Entonces se purificó el residuo por cromatografía sobre sílice usando un gradiente de acetato de etilo/n-heptano (20/80 -> 50/50) proporcionando el compuesto del título como un sólido (0,51 g, 36 %).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ = 1,16 (d, 18H), 1,50 (s, 9H), 1,65-1,69 (m, 5H), 2,02-2,05 (m, 2H), 2,87-2,93 (m, 3H), 4,22-4,23 (m, 2H), 6,59 (d, 1H), 6,61 (d, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 7,39 (d, 1H)

Ejemplo preparativo 19



Etapa A

Se disolvió el compuesto del título de la Etapa A del Ejemplo preparativo 17 (0,93 g, 2,71 mmoles) en N,N'-dimetilacetamida (10 ml) y se enfrió la mezcla hasta 0 °C. A 0 °C se añadió hidruro de sodio (0,085 g, 3,45 mmoles) y se agitó la mezcla a 0 °C durante 5 minutos y luego 15 minutos a temperatura ambiente. Después de la adición de yoduro de metilo (0,175 ml, 2,72 mmoles), se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 18 h. Se diluyó la mezcla con acetato de etilo (100 ml) y agua (30 ml). Se separó la fase orgánica, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se retiró el disolvente. Se purificó el residuo usando el sistema Biotage empleando un gradiente de acetato de etilo/n-heptano (5/95 → 40/60) proporcionando el compuesto del título como un sólido amarillo (0,87 g, 90 %).

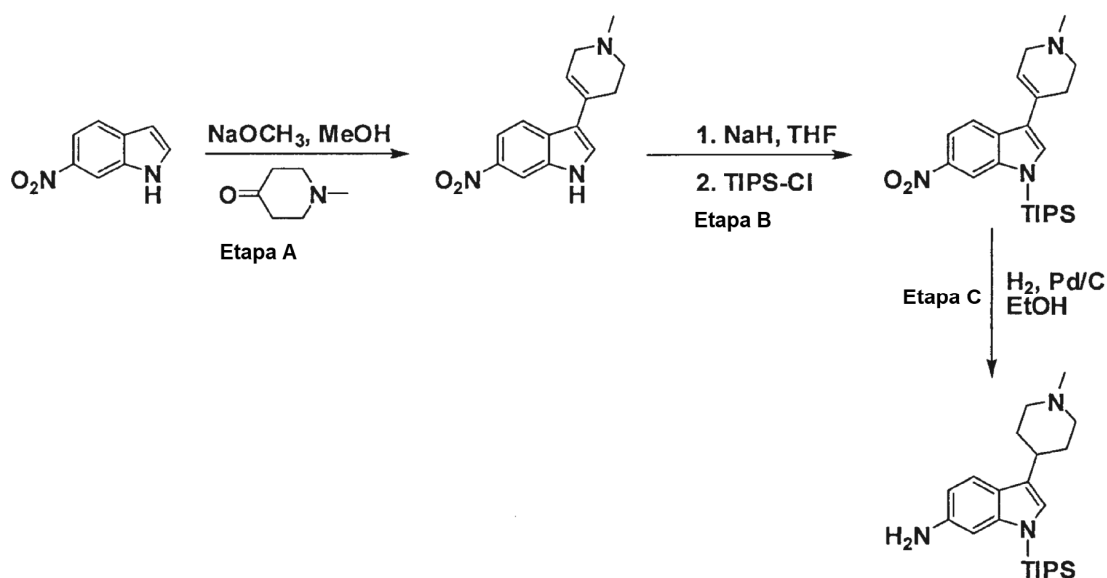
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,54 (s, 9H), 2,55-2,60 (m, 2H), 3,70 (t, 2H), 3,90 (s, 3H), 4,14-4,17 (m, 2H), 6,15 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,90 (d, 1H), 8,04 (dd, 1H), 8,31 (d, 1H)

Etapa B

A una solución del compuesto del título de la Etapa A anterior (0,87 g, 2,44 mmoles) en etanol (50 ml) se añadió 10 % de Pd/C catalizador (0,4 g). Se degasificó la mezcla a vacío y se rellenó con hidrógeno. Se agitó la mezcla de reacción bajo una atmósfera de hidrógeno durante la noche. Se separó la mezcla de reacción por filtración y se evaporó el disolvente. Se purificó el residuo usando el sistema Biotage empleando un gradiente de acetato de etilo/n-heptano (5/95 → 100/0) proporcionando el compuesto del título como una espuma rosa pálida (0,3 g, 38 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,52 (s, 9H), 1,58-1,66 (m, 3H), 2,00 (d, 2H), 2,85-2,91 (m, 3H), 3,64 (s, 3H), 4,15-4,27 (s a, 2H), 6,56-6,62 (3 H), 7,40 (d, 1H)

Ejemplo preparativo 20



Etapa A

Se disolvió 6-nitroindol comercialmente disponible (2,15 g, 13,27 mmoles) en metanol (15 ml) y se añadió N-metil-4-piperidona comercialmente disponible (2,19 ml, 19,8 mmoles). Después de la adición de una solución de 25 % de metóxido de sodio en metanol (8,22 ml, 38 mmoles), se calentó la mezcla a ~100 °C en un baño de arena durante 30 h. Se diluyó la mezcla con agua (100 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se recogió el

precipitado por filtración, se lavó con metanol (25 ml) y se secó al aire proporcionando el compuesto del título como un sólido naranja (2,47 g, 72 %).

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 2,25 (s, 3H), 2,52-2,59 (m, 4H), 3,04 (s, 2H), 6,17 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,97 (d, 1H), 8,31 (s, 1H), 11,9 (s a, 1H)

Etapa B

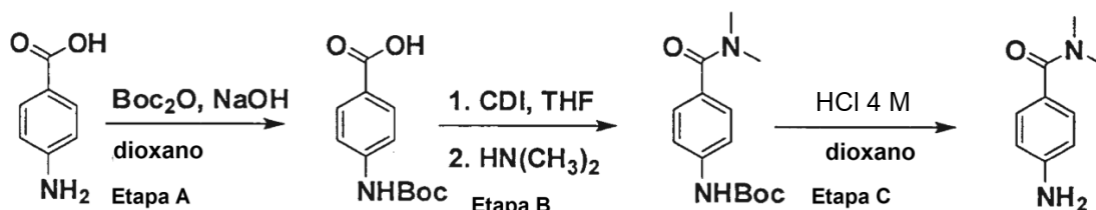
A una solución del compuesto del título de la Etapa A anterior (1,1 g, 4,32 mmoles) en tetrahidrofurano (25 ml) se añadió hidruro de sodio (0,136 g, 5,5 mmoles) a 0 °C. Se agitó la suspensión negra durante 5 minutos a 0 °C y 15 minutos a temperatura ambiente. Entonces se añadió cloruro de triisopropilsililo (0,58 ml, 4,35 mmoles). Se agitó la mezcla de reacción a ~85 °C en un baño de arena durante 2 h. Se diluyó la mezcla de reacción con acetato de etilo (50 ml) y se lavó con bicarbonato saturado (25 ml) y salmuera (25 ml). Se separó la fase orgánica, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se retiraron los disolventes proporcionando una mezcla del compuesto del título y material de partida. Esta mezcla se usó directamente para la siguiente etapa.

Etapa C

A una solución de la mezcla de la Etapa B anterior en etanol (30 ml) se añadió 10 % de catalizador de Pd/C (0,4 g). Se desgasificó la mezcla a vacío y se rellenó con hidrógeno. Se agitó la mezcla de reacción bajo una atmósfera de hidrógeno durante la noche. Se separó la mezcla de reacción por filtración y se evaporó el disolvente. Entonces se purificó el residuo por cromatografía sobre sílice usando diclorometano/metanol (9/1) proporcionando una mezcla del compuesto del título junto con un compuesto donde no se había reducido el doble enlace (0,22 g). Esta mezcla se hidrogenó otra vez en etanol (15 ml) usando 10 % de catalizador de Pd/C (0,11 g) como se ha descrito anteriormente. La filtración de la solución y la evaporación del disolvente proporcionaron el compuesto del título como un vidrio incoloro (0,2 g, 19 % para 2 etapas).

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 1,04-1,07 (m, 18H), 1,59-1,69 (m 5H), 1,88 (d, 1H), 2,13-2,18 (m, 2H), 2,26 (s, 3H), 2,57-2,66 (m, 2H), 2,90 (d, 2H), 4,58-4,67 (s a, 2 H), 6,38 (d, 1H), 6,69-6,72 (m 2H), 7,17 (d, 1H)

Ejemplo preparativo 21



Etapa A

Se disolvió ácido 4-aminobenzoico comercialmente disponible (5 g, 36 mmoles) en solución 1 M de hidróxido sódico (40 ml, 40 mmoles) y 1,4-dioxano (30 ml). Después de la adición de dicarbonato de di-*terc*-butilo (7,85 g, 36 mmoles), se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante el fin de semana. Se retiró el dioxano a vacío y se diluyó el residuo con agua (100 ml). Entonces se añadió ácido clorhídrico concentrado (~37 %) hasta que pH~3. Se recogió el precipitado por filtración, se lavó con agua (100 ml) y se secó al aire proporcionando el compuesto del título como un sólido blanco (6,3 g, 72 %).

Etapa B

Se suspendió el compuesto del título de la Etapa A anterior (0,43 g, 1,8 mmoles) en tetrahidrofurano (10 ml) y se trató con carbonildiimidazol (0,37 g, 2,26 mmoles). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 h. A la solución transparente se añadió entonces una solución 2 M de dimetilamina en tetrahidrofurano (2,25 ml, 4,5 mmoles). La agitación continuó durante la noche y se retiraron los disolventes. Se disolvió el residuo en acetato de etilo (50 ml) y se lavó con una solución de 10 % de ácido cítrico en agua (15 ml) y salmuera (15 ml). Se separó la fase orgánica, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se retiraron los disolventes proporcionando el compuesto del título como una espuma incolora (0,46 g, 96 %).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ = 1,54 (s, 9H), 3,00-3,12 (m, 6H), 6,63 (s a, 1H), 7,39-7,41 (m, 4H)

Etapa C

Se disolvió el compuesto del título de la Etapa B anterior (0,46 g, 1,75 mmoles) en diclorometano (2,2 ml) y se trató con una solución 4 M de ácido clorhídrico en 1,4-dioxano (2,2 ml, 8,8 mmoles). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 3 h y se diluyó con acetato de etilo (20 ml). Entonces se añadió carbonato sódico acuoso saturado hasta que pH~10. Se separó la fase orgánica, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se retiraron los disolventes. Se purificó el residuo por cromatografía sobre sílice usando acetato de etilo proporcionando el compuesto del título como un sólido

blanquecino (0,16 g, 55 %). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ = 3,04 (s, 6H), 3,80 (s a, 2H), 6,67 (m, 2H), 7,31 (m, 2H)

Ejemplo preparativo 22



Etapa A

Se disolvió ácido 3-aminobenzoico comercialmente disponible (5 g, 36 mmoles) en solución 1 M de hidróxido sódico (40 ml, 40 mmoles) y 1,4-dioxano (30 ml). Después de la adición de dicarbonato de di-*tert*-butilo (7,85 g, 36 mmoles), se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante el fin de semana. Se retiró el dioxano a vacío y se diluyó el residuo con agua (100 ml). Entonces se añadió ácido clorhídrico concentrado (~37 %) hasta pH~3. Se recogió el precipitado por filtración, se lavó con agua (100 ml) y se secó al aire proporcionando el compuesto del título como un sólido blanco (7,3 g, 84 %).

Etapa B

Se suspendió el compuesto del título de la Etapa A anterior (0,43 g, 1,8 mmoles) en tetrahydrofurano (10 ml) y se trató con carbonildiimidazol (0,37 g, 2,26 mmoles). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 h. A la solución transparente se añadió entonces una solución 2 M de dimetilamina en tetrahydrofurano (2,25 ml, 4,5 mmoles). La agitación continuó durante la noche y se retiraron los disolventes. Se disolvió el residuo en acetato de etilo (50 ml) y se lavó con una solución de 10 % de ácido cítrico en agua (15 ml) y salmuera (15 ml). Se separó la fase orgánica, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se retiraron los disolventes proporcionando el compuesto del título como una espuma incolora (0,36 g, 75 %).

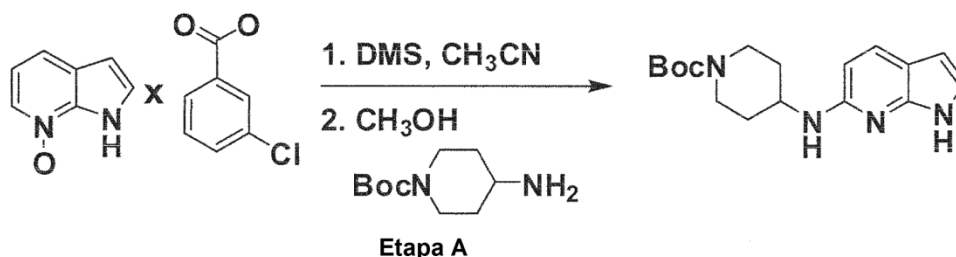
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ = 1,55 (s, 9H), 3,00 (s, 3H), 3,13 (s, 3H), 6,67 (s a, 1H), 7,08 (dt, 1H), 7,32 (t, 1H), 7,40-7,48 (m, 2H),

Etapa C

Se disolvió el compuesto del título de la Etapa B anterior (0,36 g, 1,37 mmoles) en diclorometano (2 ml) y se trató con una solución 4 M de ácido clorhídrico en 1,4-dioxano (2 ml, 8 mmoles). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 3 h y se diluyó con acetato de etilo (20 ml). Entonces se añadió carbonato sódico acuoso saturado hasta que pH~10. Se separó la fase orgánica, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se retiraron los disolventes. Se purificó el residuo por cromatografía sobre sílice usando acetato de etilo proporcionando el compuesto del título como un sólido blanquecino (0,08 g, 36 %).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ = 3,00 (s, 3H), 3,11 (s, 3H), 6,70-6,74 (m, 2H), 6,77 (dt, 1H), 7,18 (t, 1H)

Ejemplo preparativo 23



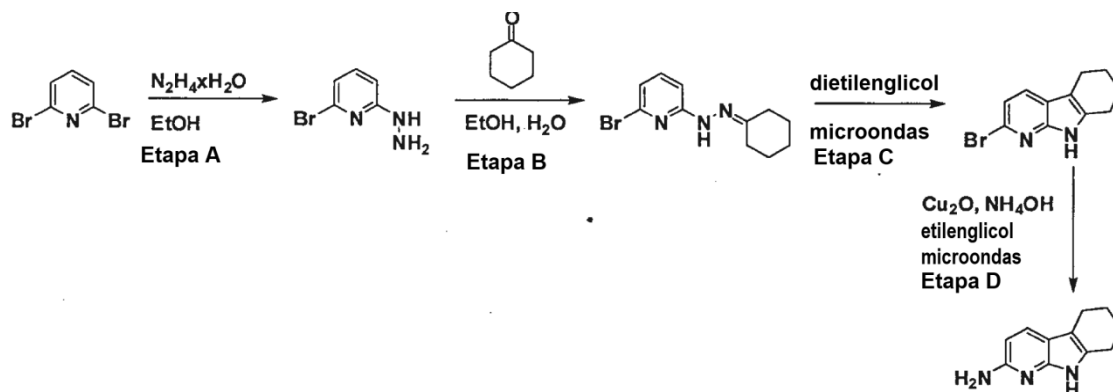
Etapa A

A una suspensión del compuesto del título de la Etapa A del Ejemplo preparativo 3 (2 g, 6,92 mmoles) en acetonitrilo seco (15 ml) se añadió sulfato de dimetilo (0,885 g, 6,92 mmoles). Se calentó la mezcla de reacción a 70 °C durante 8 h. Entonces, se enfrió la solución transparente hasta temperatura ambiente. Se distribuyó la solución en tres tubos cerrados y se enfriaron hasta 0 °C bajo una atmósfera de argón. Entonces se añadió una solución de éster *tert*-butilico de ácido 4-amino-piperidin-1-carboxílico (0,1 g) en metanol (5 ml) a cada uno de los tubos cerrados y se calentaron a 50-60 °C durante 2 días. Se retiró el disolvente y se disolvió el residuo en acetato de etilo (200 ml). Se lavó la fase orgánica con solución diluida de Na_2CO_3 , agua y salmuera y se secó sobre Na_2SO_4 . Se evaporó el disolvente y se

purificó el producto en bruto sobre gel de sílice (EtOAc) dando el compuesto del título (0,130 g).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ = 1,59 (s, 9H), 2,23 (m, 2H), 3,09 (m, 2H), 3,81 (m, 1H), 4,23 (m, 2H), 4,44 (d, 1H), 6,37 (d, 1H), 6,47 (d, 1H), 7,24 (d, 1H), 7,38 (s, 1H), 8,16 (d, 1H)

5 Ejemplo preparativo 24



Etapas A

Se suspendió 2,6-dibromopiridina comercialmente disponible (4,12 g, 16,6 mmoles) en etanol (40 ml) y se añadió hidrato de hidracina (10 ml, 97,6 mmoles) en agua (~50-60 %). Se calentó la mezcla en un baño de arena a ~115 °C durante 18 h. Se retiró el disolvente y se purificó el residuo por cromatografía sobre sílice usando acetato de etilo/n-heptano (60/40) proporcionando el compuesto del título como un sólido blanquecino (3,05 g, 93 %).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ = 3,00-3,33 (s a, 2H), 6,00 (s a, 1H), 6,67 (d, 1H), 6,83 (d, 1H), 7,33 (t, 1H)

Etapas B

Se disolvió el compuesto del título de la Etapa A anterior (0,84 g, 4,49 mmoles) en etanol (16 ml) y agua (4 ml). Después de la adición de ciclohexanona (0,54 ml, 5,1 mmoles), se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 h. Se recogió el precipitado por filtración, se lavó con etanol (5 ml) y se secó al aire proporcionando el compuesto del título como un sólido blanco (0,88 mg, 73 %).

RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ = 1,50-1,64 (m, 6H), 2,20-2,23 (m, 2H), 2,39-2,41 (m, 2H), 6,80 (d, 1H), 7,00 (d, 1H), 7,42 (t, 1H), 9,83 (s, 1H)

Etapas C

Se suspendió el compuesto del título de la Etapa B anterior (0,2 g, 0,75 mmoles) en dietilenglicol (2 ml) y se calentó a 250 °C durante 30 minutos usando un microondas Biotage Initiator. Se diluyó la mezcla con acetato de etilo (40 ml) y agua (15 ml). Se separó la fase orgánica, se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se retiraron los disolventes. Se purificó el residuo empleando un sistema Biotage Isolera One usando un gradiente de acetato de etilo/n-heptano (5/95 -> 30/70) proporcionando el compuesto del título como un sólido blanquecino (0,096 mg, 51 %).

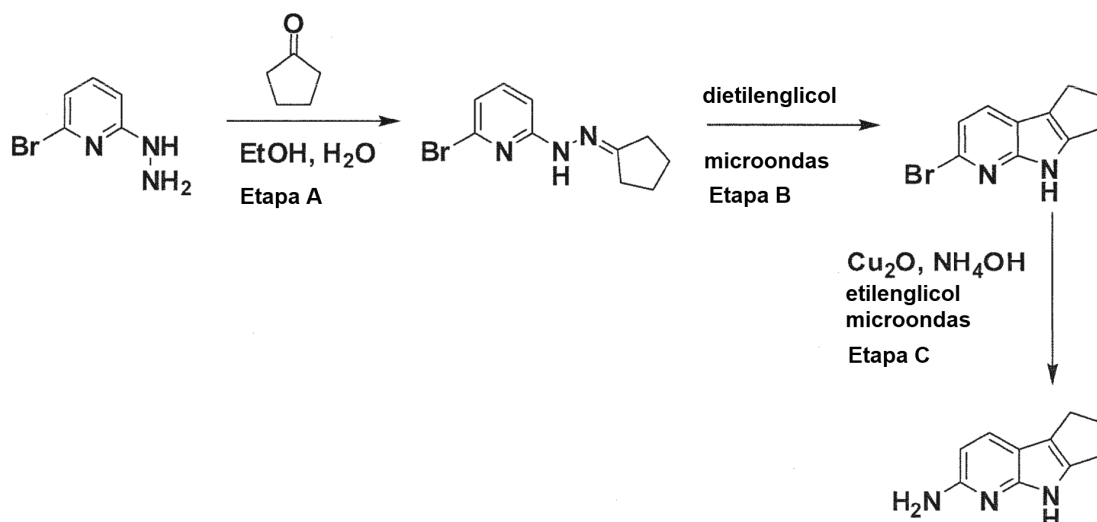
RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ = 1,73-1,85 (m, 4H), 2,57 (t, 2H), 2,68 (t, 2H), 7,05 (d, 1H), 7,63 (d, 1H), 11,40 (s, 1H)

Etapas D

Se suspendió el compuesto del título de la Etapa C anterior (0,06 g, 0,24 mmoles) en etilenglicol (2 ml) y solución de 30 % de hidróxido de amonio (3 ml). Después de la adición de óxido de cobre (I) (0,005 g, 0,035 mmoles), se calentó la mezcla a 150 °C durante 45 minutos usando un microondas Biotage Initiator. Se diluyó la mezcla de reacción con acetato de etilo (30 ml) y una mezcla de agua/hidróxido de amonio (10 ml, 1/1). Se separó la fase orgánica, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se evaporaron los disolventes. Se purificó el residuo por CCF-prep usando diclorometano/metanol (95/5) proporcionando el compuesto del título como un sólido marrón (0,022 g, 50 %).

RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ = 1,67-1,78 (m, 4H), 2,46 (t, 2H), 2,55 (t, 2H), 5,26 (s, 2H), 6,12 (d, 1H), 7,34 (d, 1H), 10,30 (s, 1H)

Ejemplo preparativo 25



Etapa A

- 5 A una solución del compuesto del título de la Etapa A del Ejemplo preparativo 23 (1 g, 5,37 mmoles) en etanol (50 ml) se añadió ciclopentanona (0,45 g, 5,37 mmoles) y se agitó la mezcla de reacción durante 3 h a temperatura ambiente. En ese momento, se retiró el disolvente a presión reducida dando el compuesto del título (1,36 g, cuantitativo).
 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,74-1,80 (m, 2H), 1,85-1,92 (m, 2H), 2,24 (t, 2H), 2,46 (t, 2H), 6,86 (d, 1H), 7,10 (d, 1H), 7,37 (t, 1H), 7,54 (s, 1H)

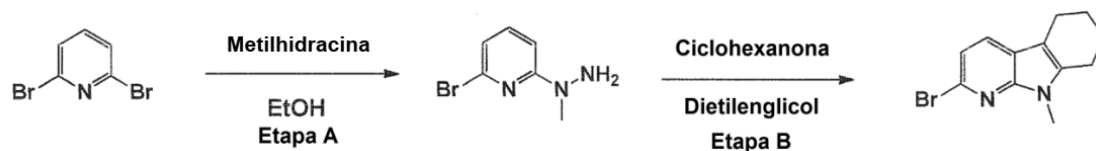
Etapa B

- 15 Se cerró una solución del compuesto del título de la Etapa B anterior (0,65 g, 2,55 mmoles) en dietilenglicol (11 ml) en un tubo de vidrio de microondas (20 ml). Entonces, se calentó la mezcla de reacción a 250 °C usando microondas durante 90 minutos. Se enfrió la mezcla de reacción y se vertió en acetato de etilo (120 ml) y se lavó con agua y salmuera. Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄ y se retiró el disolvente a presión reducida dando el producto en bruto, que se purificó sobre columna de gel de sílice (diclorometano) dando el compuesto del título (0,120 g, 20 %).
 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 2,48-2,55 (m, 2H), 2,82 (t, 2H), 2,99 (t, 2H), 7,18 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 10,1 (s, 1H)

Etapa C

- 20 Se disolvió el compuesto del título de la Etapa C anterior (0,1 g, 0,42 mmoles) en dietilenglicol (2 ml) y se añadió solución de 25 % de hidróxido de amonio (3 ml) y óxido de cobre (I) (0,008 g, 0,058 mmoles). Entonces, se calentó la mezcla de reacción a 150 °C usando un microondas Biotage Initiator durante 90 minutos. Se diluyó la mezcla de reacción con diclorometano (200 ml), se lavó con agua y solución de salmuera. Se separó la fase orgánica, y se secó sobre Na₂SO₄. Se purificó el residuo sobre columna de gel de sílice (1/10, metanol/ diclorometano) proporcionando el compuesto del título (0,06 g, 83 %).
 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 2,46-2,49 (m, 2H), 2,78 (t, 2H), 2,87 (t, 2H), 6,36 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 8,35 (s, 1H)

Ejemplo preparativo 26



Etapa A

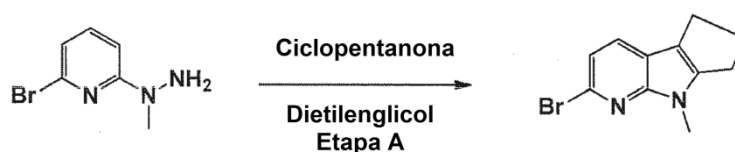
- 35 A una suspensión de 2,6-dibromopiridina (5 g, 21,11 mmoles) en etanol (50 ml) se añadió metilhidracina (3,33 ml, 63,3 mmoles). Se calentó la mezcla resultante hasta 100 °C durante 20 h.
- 40 Se concentró a sequedad la mezcla de reacción y se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida (2 x) usando acetato de etilo/n-heptano (15 % al 35 %). El producto se obtuvo como un líquido rojizo pálido (2,1 g, 49 %).

Etapa B

A una mezcla del compuesto del título de la Etapa A anterior (0,500 g, 2,475 mmoles) y ciclohexanona (0,256 ml, 2,475 mmoles) se añadió etanol (relación: 1.000, volumen: 10,00 ml). Se agitó la solución resultante a temperatura ambiente durante 2 h, entonces se retiró el disolvente a vacío. Se diluyó el aceite con dietilenglicol (relación: 1.000, volumen: 10 ml) y se calentó la mezcla resultante por microondas a 250 °C durante 35 min. Se vertió la solución oscura en agua y se filtró. Se purificó el sólido por cromatografía ultrarrápida en acetato de etilo/n-heptano (10 % a 30 %) proporcionando el compuesto esperado como un sólido blanco (0,307 g, 47 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ= 1,76-2,05 (m, 4H); 2,54-2,80 (m, 4H); 3,67 (s, 3H); 7,10 (d, J=8,0Hz, 1H); 7,54 (d, J=8,0Hz, 1H)

EM (ESI); m/z = 265,69/267,69 (MH⁺)

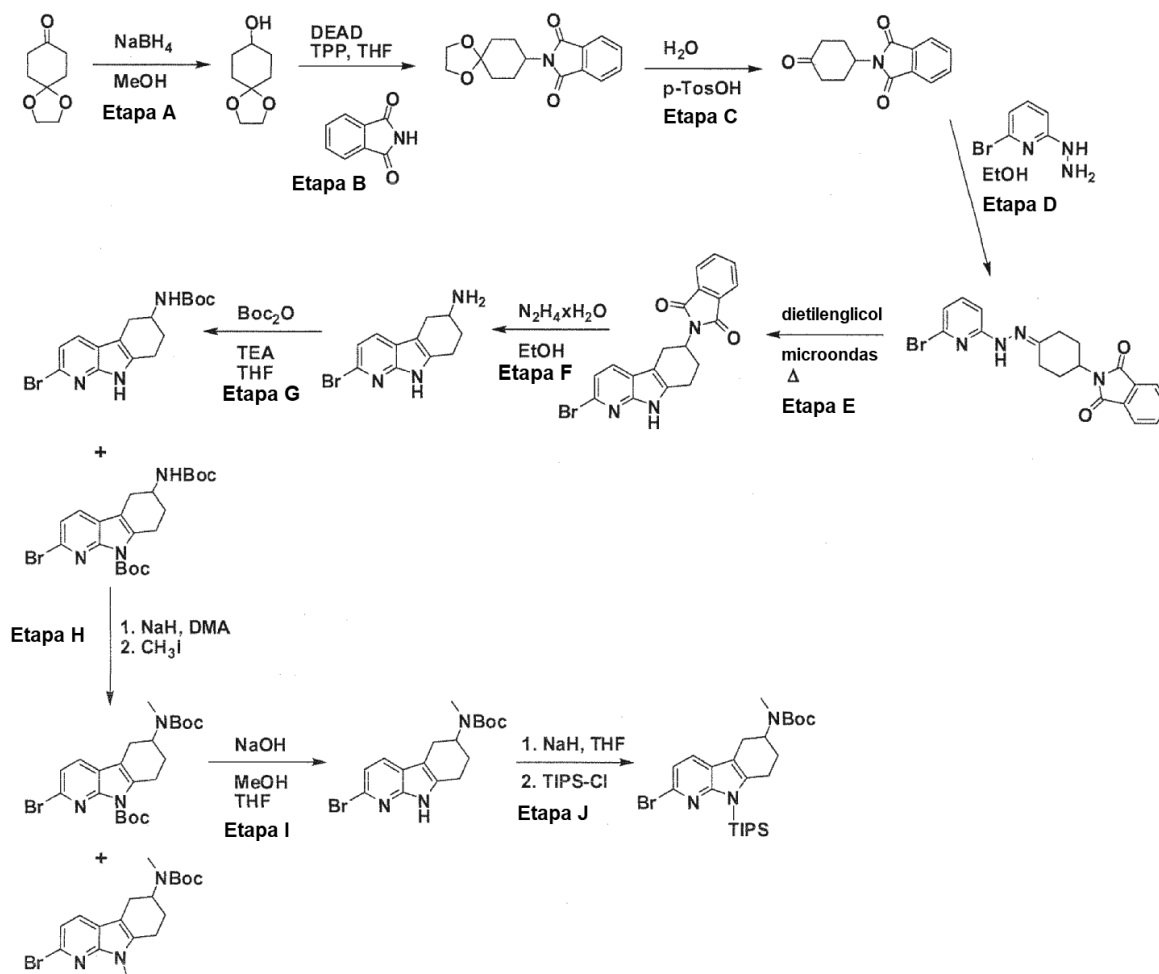
Ejemplo preparativo 27**Etapa A**

A una mezcla del compuesto del título de la Etapa A del Ejemplo preparativo 25 (0,500 g, 2,475 mmoles) y ciclopentanona (0,208 g, 2,475 mmoles) se añadió etanol (relación: 1.000, volumen: 10,00 ml). Se agitó la solución resultante a temperatura ambiente durante 2 h. Entonces se retiró el disolvente a vacío. Se diluyó el aceite con dietilenglicol (relación: 1.000, volumen: 10 ml) y se calentó la mezcla resultante por microondas a 250 °C durante 35 min.

Se vertió la solución oscura en agua y se filtró. Se purificó el sólido por cromatografía ultrarrápida en acetato de etilo/n-heptano (10 % a 30 %) proporcionando el compuesto esperado como un sólido amarillento (0,264 g, 42 %).

EM (ESI); m/z = 251,66/253,67 (MH⁺)

Ejemplo preparativo 28



Etapa A

- 5 Se disolvió monoetilenacetal de 1,4-ciclohexadiona comercialmente disponible (5 g, 32 mmoles) en metanol (65 ml) y se dispuso la mezcla en un baño de agua frío. Se añadió borohidruro de sodio (1,9 g, 50 mmoles) en porciones pequeñas (exotermia). Después de completarse la adición, se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 h. Se retiró el disolvente y se disolvió el residuo en acetato de etilo (150 ml), agua (40 ml) y NaOH 1 M (10 ml). Se separó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (4 x 75 ml). Se secó la fase orgánica combinada sobre Na₂SO₄, se filtró y se retiró el disolvente proporcionando el compuesto del título como un líquido incoloro (4,8 g, 94 %).
- 10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,53-1,70 (m, 4H), 1,78-1,95 (m, 4H), 3,77-3,83 (m, 1H), 3,94-3,97 (m, 4H)

Etapa B

- 15 Se disolvieron trifenilfosfina (12,57 g, 48,6 mmoles) y ftalimida (3,56 g, 24,22 mmoles) en tetrahidrofurano (90 ml) y se enfrió la mezcla hasta 0 °C. A 0 °C se añadió una solución del compuesto del título de la Etapa A anterior (3,84 g, 24,2 mmoles) en tetrahidrofurano (90 ml), seguido por la adición de una solución de ~40 % de azodicarboxilato de dietilo en tolueno (19,9 ml, 48,6 mmoles). Se agitó la mezcla a 0 °C durante 10 minutos y luego a temperatura ambiente durante la noche. Se retiraron los disolventes y se purificó el residuo por cromatografía sobre sílice usando acetato de etilo/n-heptano (20/80) como fase móvil proporcionando el compuesto del título como un sólido blanquecino (3,5 g, 50 %).
- 20 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,61-1,76 (m, 4H), 1,85-1,90 (m, 2H), 2,50-2,62 (m, 2H), 3,93-4,02 (m, 4H), 4,18 (tt, 1H), 7,66-7,71 (m, 2H), 7,80-7,83 (m, 2H)

Etapa C

- 25 Se suspendió el compuesto del título de la Etapa B anterior (3,5 g, 12,1 mmoles) en tetrahidrofurano (30 ml) y agua (20 ml). Después de la adición de ácido p-toluenosulfónico (0,13 g, 0,67 mmoles), se calentó la mezcla a ~115 °C en un baño de arena durante 2 h. Se diluyó la mezcla con acetato de etilo (200 ml) y se añadió una solución acuosa de bicarbonato sódico hasta que pH~8-9. Se separó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (3 x
- 30

50 ml). Se secó la fase orgánica combinada sobre Na_2SO_4 , se filtró y se retiró el disolvente proporcionando el compuesto del título como un sólido blanquecino (3 g, cuant.).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ = 2,17-2,24 (m, 2H), 2,60-2,71 (m, 4H), 2,80-2,90 (m, 2H), 4,78 (tt, 1H), 7,84-7,88 (m, 2H), 7,97-8,02 (m, 2H)

5

Etapas D

Se disolvió el compuesto del título de la Etapa A del Ejemplo preparativo 23 (1,54 g, 8,23 mmoles) en etanol (50 ml) y se añadió el compuesto del título de la Etapa C anterior (2 g, 8,23 mmoles). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 h para ser una suspensión. Se retiró el disolvente proporcionando el compuesto del título como un sólido blanquecino (3,3 g, cuant.). RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ = 2,00-2,18 (m, 3H), 2,27-2,43 (m, 2H), 2,50-2,63 (m, 2H), 3,30-3,38 (m, 1H), 4,46 (tt, 1H), 7,00 (d, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,62 (t, 1H), 7,93-8,00 (m, 4H), 10,1 (s, 1H)

10

Etapas E

Se suspendió el compuesto del título de la Etapa D anterior (1 g, 2,42 mmoles) en dietilenglicol (10 ml) y se calentó a 250 °C durante 35 minutos usando un microondas Biotage Initiator. Se diluyó la mezcla de reacción con acetato de etilo (100 ml) y salmuera (20 ml). Se separó la fase orgánica, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se retiró el disolvente. Se realizó 2 veces más la reacción como se ha descrito anteriormente y se trató el producto en bruto combinado con metanol (15 ml). Se recogió el precipitado por filtración, se lavó con metanol (5 ml) y se secó al aire proporcionando el compuesto del título como un sólido beis (1,57 g, 49 %).

15

RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ = 2,20-2,24 (m, 1H), 2,71-2,82 (m, 1H), 2,96-3,10 (m, 3H), 3,32-3,46 (m, 1H), 4,54-4,61 (m, 1H), 7,27 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,97-8,03 (m, 4H), 11,70 (s, 1H)

20

Etapas F

Se suspendió el compuesto del título de la Etapa E anterior (1,57 g, 3,96 mmoles) en etanol (50 ml) y se trató con una solución acuosa de 50-60 % de hidrato de hidracina (12 ml, 119 mmoles). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche para volverse una solución transparente. Se retiraron los disolventes y se trató el residuo con diclorometano (150 ml). Se sonicó la mezcla durante 5 minutos y luego se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se recogió el precipitado por filtración y se lavó con diclorometano (15 ml). Se evaporó el filtrado combinado proporcionando el compuesto del título como un sólido beis (0,74 g, 70 %).

30

RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ = 1,53-1,62 (m, 1H), 1,90-1,95 (m, 1H), 2,20-2,28 (m, 1H), 2,69-2,73 (m, 2H), 2,80 (dd, 1H), 3,00-3,06 (m, 1H), 7,10 (d, 1H), 7,68 (d, 1H), 11,33-11,41 (s a, 1H)

35

Etapas G

Se disolvió el compuesto del título de la Etapa F anterior (0,87 g, 3,28 mmoles) en tetrahidrofurano (60 ml) y se trató con trietilamina (1,1 ml) y dicarbonato de di-*tert*-butilo (2,7 g, 12,4 mmoles). Se calentó la mezcla a ~40 °C en un baño de arena durante la noche. Se retiró el disolvente y se trató el residuo con dietil éter (20 ml). Se recogió el precipitado por filtración y se lavó el sólido con dietil éter (10 ml) proporcionando el producto intermedio protegido con mono-Boc como un sólido blanco (0,86 g). Se evaporó el filtrado proporcionando el compuesto en bruto del título. Se disolvió el producto intermedio de mono-Boc (0,86 g) en tetrahidrofurano (60 ml) y se trató con trietilamina (2,2 ml) y dicarbonato de di-*tert*-butilo (5,4 g, 24,8 mmoles). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche, se retiraron los disolventes y se combinó el producto en bruto con el material de la serie inicial. La purificación del producto en bruto sobre sílice usando un sistema Biotage Isolera One empleando un gradiente de acetato de etilo/n-heptano (5/95 -> 30/75) proporcionó el compuesto del título como una espuma/sólido blanco (1,16 g, 76 %).

40

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ = 1,44 (s, 9H), 1,69 (s, 9H), 1,84-1,92 (m, 1H), 2,07-2,15 (m, 1H), 2,50 (dd, 1H), 3,00 (dd, 1H), 3,10 (t, 2H), 4,00-4,08 (m, 1H), 4,62-4,66 (m, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,51 (d, 1H)

45

Producto intermedio de mono-Boc: RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ = 1,38 (s, 9H), 1,69-1,75 (m, 1H), 1,93-2,00 (m, 1H), 2,41 (dd, 1H), 2,72-2,79 (m, 2H), 2,87 (dd, 1H), 3,66-3,72 (m, 1H), 7,00 (d, 1H), 7,11 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 11,47 (s, 1H)

50

Etapas H

Se disolvió el compuesto del título de la Etapa G anterior (1,16 g, 2,5 mmoles) en *N,N'*-dimetilacetamida (8 ml) y se enfrió la mezcla hasta 0 °C. A 0 °C se añadió hidruro de sodio (0,07 g, 3 mmoles) y se agitó la mezcla a 0 °C durante 1 h. Se añadió yoduro de metilo (0,2 ml, 3,32 mmoles) a 0 °C y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 h. Se diluyó la mezcla con acetato de etilo (80 ml) y salmuera (20 ml). Se separó la fase orgánica, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se retiró el disolvente. Se purificó el residuo por cromatografía sobre sílice usando un sistema Biotage Isolera One empleando un gradiente de acetato de etilo/n-heptano (5/95 -> 15/85) proporcionando el compuesto del título como una espuma incolora (0,73 g, 61 %), junto con material de partida (0,23 g, 20 %) y el derivado de N^1 -metilo correspondiente (0,053 g, 5 %, sólido blanco).

55

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ = 1,46 (s, 9H), 1,69 (s, 9H), 1,91-2,04 (m, 2H), 2,62-2,77 (m, 2H), 2,84 (s, 3H), 3,00-3,10 (m, 1H), 3,22 (dd, 1H), 4,24-4,46 (m a, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,50 (d, 1H)

60

Derivado de N^1 -metilo: RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ = 1,46 (s, 9H), 2,00-2,10 (m, 2H), 2,70-2,90 (m, 7H), 3,70 (s, 3H),

65

4,21-4,50 (m a, 1H), 7,12 (d, 1H), 7,54 (d, 1H)

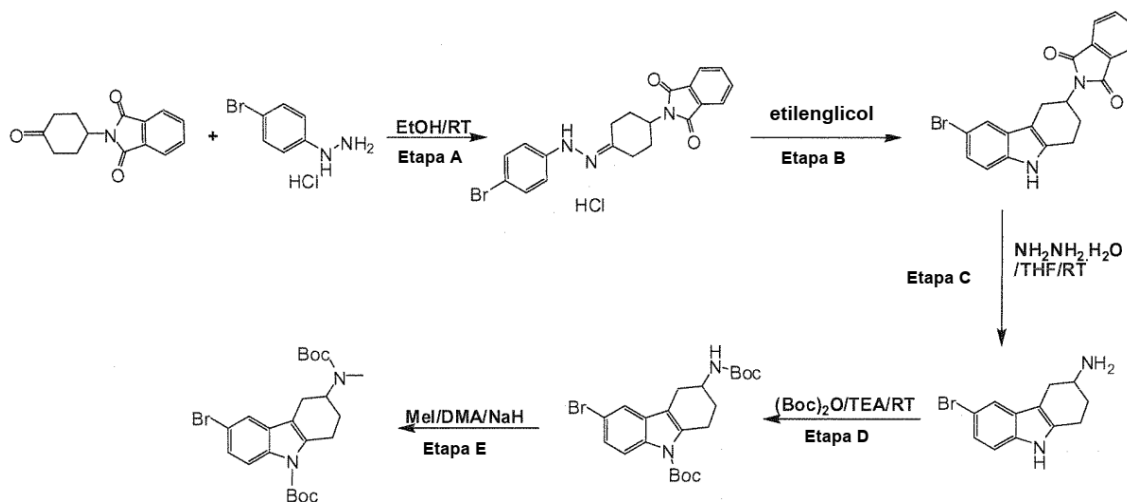
Etapla I

- 5 Se disolvió el compuesto del título de la Etapa H anterior (0,88 g, 1,83 mmoles) en tetrahidrofurano (15 ml) y metanol (15 ml). Después de la adición de solución 1 M de hidróxido sódico (15 ml, 15 mmoles), se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. Se retiraron los disolventes orgánicos y se diluyó el residuo con agua (20 ml). Se recogió el precipitado por filtración, se lavó con agua (5 ml) y se secó al aire proporcionando el compuesto del título como un sólido blanco (0,67 g, 96 %).
- 10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,40 (s, 9H), 1,86-1,90 (m, 1H), 1,95-2,04 (m, 1H), 2,66-2,71 (m, 2H), 2,78 (s, 3H), 2,80-2,85 (m, 2H), 4,13-4,27 (m a, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,75 (d, 1H), 11,55 (s, 1H)

Etapla J

- 15 Se suspendió el compuesto del título de la Etapa I anterior (0,38 g, 0,89 mmoles) en tetrahidrofurano (5 ml) y se enfrió la mezcla hasta 0 °C. A 0 °C se añadió hidruro de sodio (0,028 g, 1,15 mmoles) y se agitó la mezcla a 0 °C durante 5 minutos y a temperatura ambiente durante 15 minutos para volverse una solución transparente. Después de la adición de cloruro de triisopropilsililo (0,12 ml, 0,9 mmoles), se calentó la mezcla a ~85 °C en un baño de arena durante 1 h. Se diluyó la mezcla con acetato de etilo (50 ml) y salmuera (15 ml). Se separó la fase orgánica, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se retiraron los disolventes. Se purificó el residuo por cromatografía sobre sílice usando un sistema Biotage Isolera One empleando un gradiente de acetato de etilo/n-heptano (5/95 -> 100/0) proporcionando el compuesto del título como un aceite incoloro (0,27 g, 52 %), junto con material de partida (0,14 g, 39 %, sólido blanco).
- 20 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,12-1,16 (m, 18H), 1,51 (s, 9H), 1,81-1,90 (m, 3H), 1,98-2,03 (m, 2H), 2,72-2,80 (m, 2H), 2,85 (s, 3H), 2,97-3,08 (m, 2H), 4,25-4,57 (m a, 1H), 7,12 (d, 1H), 7,48 (d, 1H)

Ejemplo preparativo 29



Etapla A

- A una solución de 4-bromofenilhidracina comercialmente disponible (1,46 g, 6,5 mmoles) en etanol (50 ml) se añadió la Etapa C del Ejemplo preparativo 28 (1,6 g, 6,5 mmoles) en etanol (15 ml). Se agitó la mezcla de reacción durante 2 h a temperatura ambiente. Se retiró el disolvente dando el compuesto del título como un sólido (2,9 g, cuantitativo).
- 35 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 7,85-7,86 (m, 4H), 7,31 (d, 8,4Hz, 2H), 7,00 (d, 2H), 4,32-4,38 (m, 1H), 3,12-3,15 (m, 1H), 2,36-2,51 (m, 2,19-2,28 (m, 2H), 1,92-2,06 (m, 3H).

Etapla B

- 40 Se cerró una solución del compuesto del título de la Etapa A (2,9 g, 7,0 mmoles) en dietilenglicol (45 ml) en tubos de vidrio de microondas (20 ml). Entonces, se calentaron los tubos de reacción a 250 °C usando microondas durante 55 min. Se realizó la reacción en tres lotes. Se recogió la mezcla de reacción combinada y se disolvió en acetato de etilo (250 ml) y se lavó con agua y salmuera. Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄ y se retiró el disolvente a presión reducida dando producto en bruto, que se purificó sobre columna de gel de sílice (acetato de etilo/n-heptano 20 %-40 %) dando el compuesto del título (2,1 g, 72 %).
- 45 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 7,88-7,90 (m, 2H), 7,84 (s a, 1H), 7,75-7,78 (m, 2H), 7,53 (d, 1H); 7,22 (dd, 1H), 7,17 (d, 1H), 4,64-4,71 (m, 1H), 3,44-3,51 (m, 1H), 2,90-2,96 (m, 3H), 2,07 (m, 1H), 1,28 (s a, 1H).

Etapla C

A una solución con agitación del compuesto de la Etapa B (2 g, 5,0 mmoles) en THF (50 ml) se añadió $\text{NH}_2\text{NH}_2\cdot\text{H}_2\text{O}$ (500 mg, 10 mmoles) y se agitó la mezcla de reacción durante la noche. Se separó el precipitado por filtración y se concentró el filtrado y se usó en la siguiente etapa sin más purificación y caracterización.

Etapa D

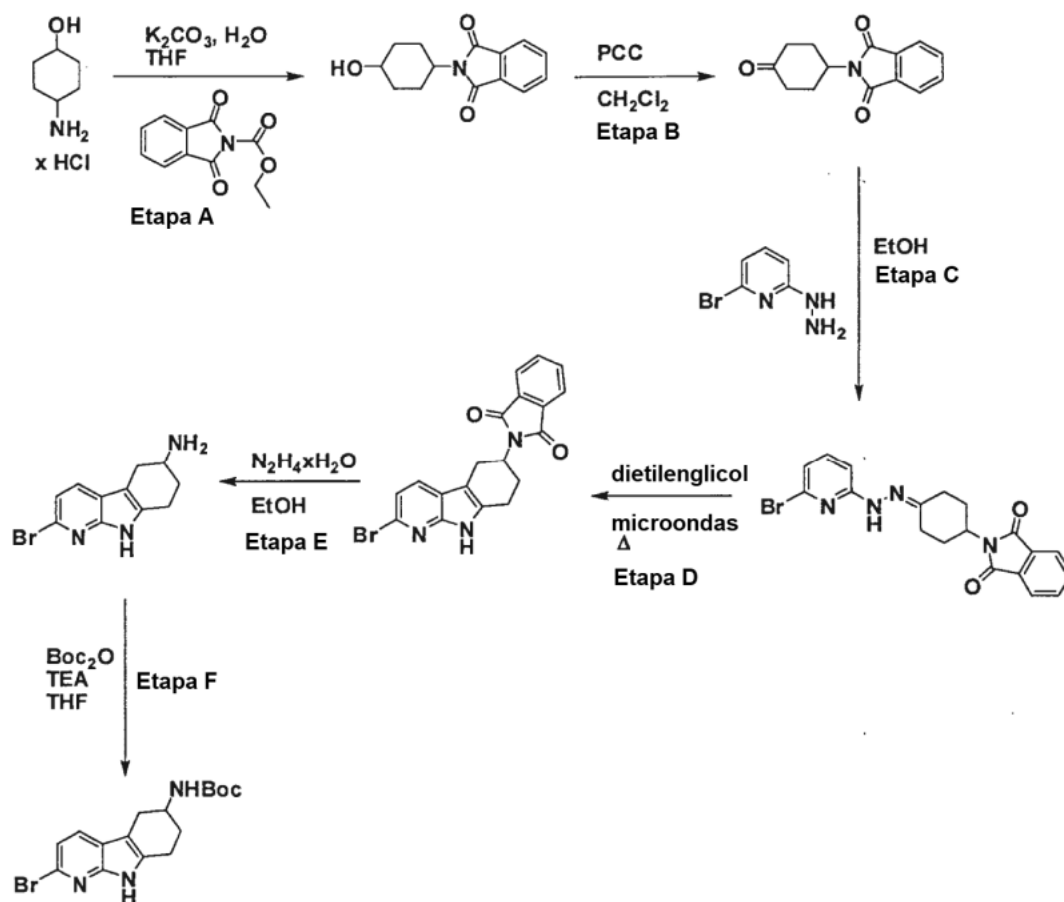
Al compuesto de la Etapa C (2,01 g) en THF (50 ml) se añadió $(\text{Boc})_2\text{O}$ (2 g, 9,1 mmoles) y trietilamina (1 g, 10 mmoles). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche. Se retiró el disolvente, cristalizó el producto en mezcla de acetato de etilo y heptanos dando un derivado de mono-Boc (1,15 g). Se disolvió el derivado de mono-Boc cristalizado en THF (50 ml) y se añadió un exceso de $(\text{Boc})_2\text{O}$ (5 g, 22,9 mmoles) y trietilamina (1,5 ml) y se agitó la mezcla de reacción durante 2 días. Se retiró el disolvente y se purificó el producto en bruto en cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/n-heptano 10-20 %) dando el compuesto del título (1,35 g). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ = 7,99 (d, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,34 (dd, 1H), 4,68 (s a, 1H), 4,09 (s a, 1H), 3,11 (s a, 2H), 2,99 (dd, 1H), 2,49 (dd, 1H), 2,10-2,12 (m, 1H), 1,89-1,96 (m, 1H), 1,68 (s, 9H), 1,48 (s, 9H).

Etapa E

Se enfrió una solución del compuesto del título de la Etapa D (370 mg, 0,79 mmoles) en DMA (7 ml) hasta la temperatura del baño de hielo, luego se añadió NaH (40 mg, 1,59 mmoles) en porciones. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 30 min y se enfrió hasta la temperatura del baño de hielo y se añadió yoduro de metilo (222 mg, 1,59 mmoles). Se llevó a temperatura ambiente la mezcla de reacción y se agitó durante 3 h. Se disolvió la mezcla de reacción en diclorometano (250 ml) y se lavó con agua y salmuera y se secó sobre Na_2SO_4 . Se retiró el disolvente y se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (0/100 a 15/85; EtOAc/heptano mezcla) dando el compuesto del título como una espuma blanca (271 mg, 71 %).

RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ = 7,97 (d, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,38 (d, 1H), 4,18-4,32 (m, 1H), 3,1-3,22 (m, 1H), 2,98-3,02 (m, 1H), 2,78 (s, 3H), 2,68-2,70 (m, 2H), 1,92-1,97 (m, 2H), 1,61 (s, 9H), 1,42 (s, 9H).

Ejemplo preparativo 30



Etapa A

Se disolvió la sal de clorhidrato de 4-aminociclohexanol comercialmente disponible (25 g, 164 mmoles) en agua (350 ml). Entonces se añadió carbonato de potasio (72 g, 328 mmoles), seguido por una solución de N-carboxiftalimida comercialmente disponible en tetrahidrofurano (300 ml). Entonces se agitó la mezcla de reacción vigorosamente a temperatura ambiente durante 3 días. Se evaporó el tetrahidrofurano a presión reducida y se extrajo la fase acuosa restante con diclorometano (2 x 300 ml) hasta que fue clara la fase acuosa. Se secó la fase orgánica combinada sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporaron los disolventes a presión reducida proporcionando el compuesto del título como un sólido blanco (28 g, 69 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,32-1,43 (m, 2H), 1,70-1,75 (m, 2H), 2,04-2,09 (m, 2H), 2,25-2,38 (m, 2H), 3,67-3,77 (m, 1H), 4,05-4,13 (m, 1H), 7,63-7,7,68 (m, 2H), 7,76-7,7,80 (m, 2H)

Etapas B

Se disolvió el compuesto del título de la Etapa A anterior (28 g, 114 mmoles) en diclorometano (990 ml) y se añadió clorocromato de piridinio (33,6 g, 157 mmoles) en porciones. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 8 h. Entonces se añadió otro lote de clorocromato de piridinio (10,4 g, 48,6 mmoles) en porciones y continuó la agitación a temperatura ambiente durante 18 h. Se filtró la mezcla de reacción a través de una almohadilla de Celite y se lavó la almohadilla de Celite con diclorometano (400 ml). Se concentró el filtrado combinado a presión reducida y se purificó el residuo por cromatografía sobre sílice usando acetato de etilo/n-heptano (60/40) como fase móvil proporcionando el compuesto del título como un sólido blanco (24,62 g, 88 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 2,17-2,24 (m, 2H), 2,60-2,71 (m, 4H), 2,80-2,90 (m, 2H), 4,78 (tt, 1H), 7,84-7,88 (m, 2H), 7,97-8,02 (m, 2H)

Etapas C

Se disolvió el compuesto del título de la Etapa A del Ejemplo preparativo 23 (19 g, 101 mmoles) en etanol (570 ml) y se añadió el compuesto del título de la Etapa B anterior (24,6 g, 101 mmoles). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 h para ser una suspensión. Se retiró el disolvente proporcionando el compuesto del título como un sólido blanquecino (41,8 g, cuant.).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 2,00-2,18 (m, 3H), 2,27-2,43 (m, 2H), 2,50-2,63 (m, 2H), 3,30-3,38 (m, 1H), 4,46 (tt, 1H), 7,00 (d, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,62 (t, 1H), 7,93-8,00 (m, 4H), 10,1 (s, 1H)

Etapas D

Se suspendió el compuesto del título de la Etapa C anterior (1,3 g, 3,15 mmoles) en dietilenglicol (13 ml) y se calentó a 245 °C durante 35 minutos usando un microondas Biotage Initiator. Se diluyó la mezcla de reacción con agua (90 ml), se recogió el precipitado por filtración y se secó al aire. Se repitió esta secuencia de reacción hasta que se consumió el compuesto del título de la Etapa C anterior (41,8 g) proporcionando el compuesto del título como un sólido gris (34,2 g, 85 %). Se usó directamente el material en bruto para la siguiente etapa.

Etapas E

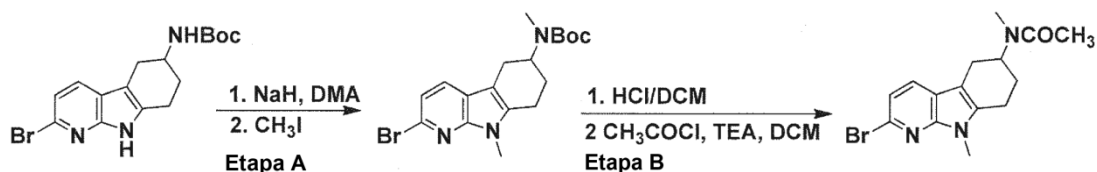
Se suspendió el compuesto del título de la Etapa D anterior (34,2 g, 86,36 mmoles) en etanol (1080 ml) y se trató con una solución acuosa de 50-60 % de hidrato de hidracina (185 ml, 1990 mmoles). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 días. Se separó el precipitado por filtración y se lavó con etanol (150 ml). Se concentró el filtrado combinado hasta ~150 ml y se extrajo con diclorometano (2 x 450 ml). Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se filtró y se retiraron los disolventes proporcionando el compuesto en bruto del título como un sólido oscuro (22,97 g, cuant.).

Etapas F

Se disolvió el compuesto del título de la Etapa E anterior (22,97 g, 90,1 mmoles) en tetrahidrofurano (1000 ml) y se trató con trietilamina (64 ml) y dicarbonato de di-*tert*-butilo (79 g, 367 mmoles). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 18 h y se retiraron los disolventes a presión reducida. Se trató el residuo con dietil éter (600 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se recogió el precipitado por filtración, se lavó con dietil éter (250 ml) y se secó al aire proporcionando el compuesto del título como un sólido blanco (11 g, 33 %).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,38 (s, 9H), 1,69-1,75 (m, 1H), 1,93-2,00 (m, 1H), 2,41 (dd, 1H), 2,72-2,79 (m, 2H), 2,87 (dd, 1H), 3,66-3,72 (m, 1H), 7,00 (d, 1H), 7,11 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 11,47 (s, 1H)

Ejemplo preparativo 31



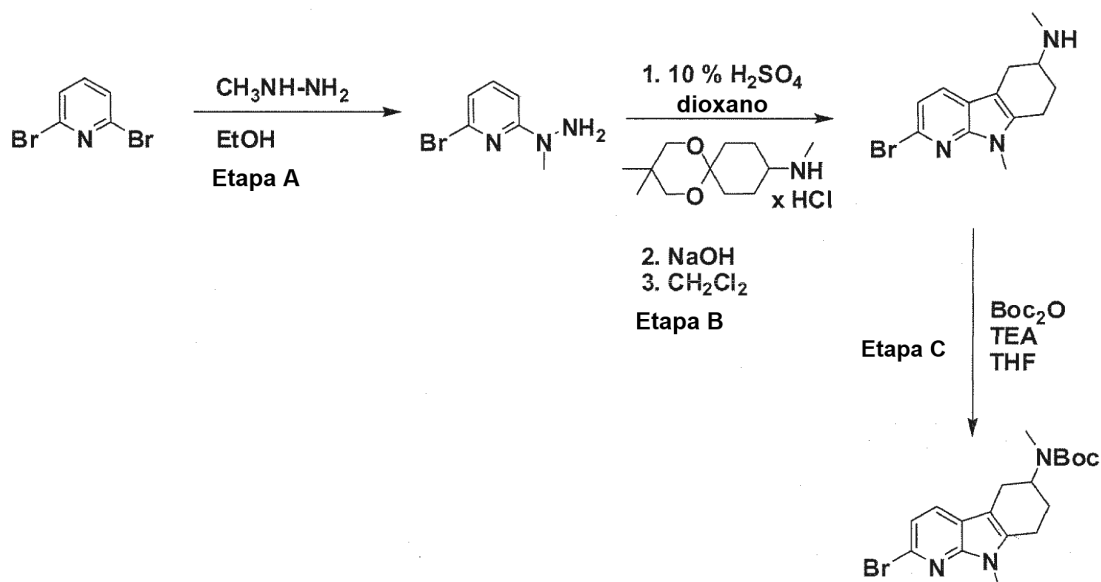
Etapa A

- 5 Se disolvió el compuesto del título de la Etapa F del Ejemplo preparativo 30 (11 g, 30 mmoles) en *N,N'*-dimetilacetamida (140 ml) y se enfrió la mezcla hasta 0 °C. A 0 °C se añadió hidruro de sodio (2,2 g, 92 mmoles) y se agitó la mezcla a 0 °C durante 2 h. Entonces se añadió yoduro de metilo (9 ml, 145 mmoles), se agitó la mezcla a 0 °C durante 5 minutos. Se retiró el baño de hielo y después de ~5 minutos se observó una exotermia. Se dispuso brevemente la mezcla de reacción en un baño de agua y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se diluyó la mezcla de reacción con agua (700 ml) y se recogió el precipitado por filtración. Se purificó el material sólido adicionalmente por cromatografía sobre sílice usando diclorometano/acetona (98/2) proporcionando el compuesto del título como un sólido blanco (10,6 g, 85 %).
- 10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,46 (s, 9H), 2,00-2,10 (m, 2H), 2,70-2,90 (m, 7H), 3,70 (s, 3H), 4,21-4,50 (m a, 1H), 7,12 (d, 1H), 7,54 (d, 1H)

Etapa B

- Se disolvió el compuesto del título de la Etapa A anterior (0,1 g, 0,253 mmoles) en diclorometano (2 ml) y se trató con una solución 2 M de cloruro de hidrógeno (0,5 ml, 1 mmol) en dietil éter. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. Entonces se añadieron trietilamina (0,07 ml, 0,316 mmoles) y cloruro de acetilo (0,316 ml, 1,034 mmoles) a la mezcla de reacción. Continúo la agitación durante otras 2 h, entonces se diluyó la mezcla con diclorometano y se lavó con una solución acuosa saturada de carbonato sódico. Se separó la fase orgánica, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se retiraron los disolventes dando un residuo que se purificó usando un sistema de cromatografía ultrarrápida Biotage (metanol/diclorometano: 0->5 %) proporcionando el compuesto del título como un sólido blanco (0,065 g, 75 % para 2 etapas). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,99-2,03 (m, 1H), 2,12-2,19 (m, 4H), 2,67-2,73 (m, 1H), 2,81 (dd, 1H), 2,87-2,90 (m, 2H), 2,94-2,98 (m, 4H), 3,70 (d, 3H), 7,14 (dd, 1H), 7,53 (dd, 1H).

Ejemplo preparativo 32



Etapa A

- A una suspensión de 2,6-dibromopiridina comercialmente disponible (10 g, 42,2 mmoles) en etanol (50 ml) se añadió metilhidracina comercialmente disponible (11,11 ml, 211 mmoles). Se calentó la mezcla a 80 °C (temperatura de la mezcla de reacción) durante 48 h. Se concentró a sequedad la mezcla de reacción y se purificó el residuo por cromatografía sobre sílice usando un sistema de purificación Biotage Isolera One empleando un gradiente de acetato de etilo/n-heptano (15/75 -> 35/65) proporcionando el compuesto del título como un aceite rojizo que se vuelve un

sólido tras reposar a temperatura ambiente (7,6 g, 89 %)

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ = 3,23 (s, 3H), 4,00 (s a, 2H), 6,70 (d, 1H), 6,82 (d, 1H), 7,27 (t, 1H)

Etapa B

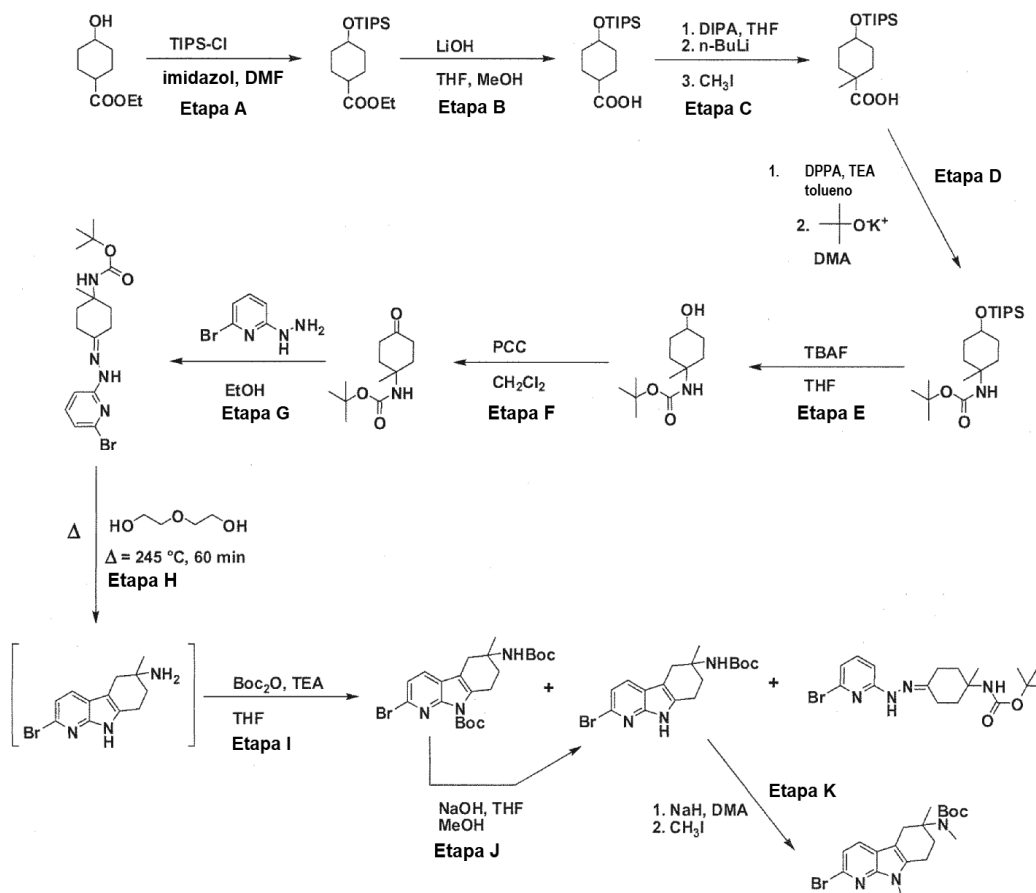
Se dispusieron una suspensión de clorhidrato de 4-(metilamino)ciclohexanona-2,2-dimetiltrimetilencetal comercialmente disponible (3,7 g, 14,8 mmoles) y el compuesto del título de la Etapa A anterior (3 g, 14,8 mmoles) en dioxano (30 ml) en un baño de hielo. A la suspensión con agitación se añadió lentamente H_2SO_4 concentrado (3 ml). Después de completarse la adición de H_2SO_4 , se calentó la mezcla de reacción a reflujo temperatura durante 5 h usando un baño de arena ($\sim 140^\circ\text{C}$). Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, se desechó la fase de dioxano y se añadió agua con hielo (20 ml). Se agitó la mezcla hasta que se disolvió el material gomoso. Entonces se ajustó el pH de la mezcla de reacción a pH = 14 usando solución ac. de NaOH. Se extrajo la fase acuosa con diclorometano (200 ml) y se lavó la fase orgánica con agua y salmuera. Se separó la fase orgánica, se secó sobre Na_2SO_4 y se retiró el disolvente a presión reducida proporcionando el compuesto en bruto del título como un sólido blanquecino (4,7 g, cuant.).

Etapa C

A una solución del compuesto en bruto del título de la Etapa A anterior (4,7 g) en tetrahidrofurano (50 ml) se añadió trietilamina (5 ml) y dicarbonato de di-*tert*-butilo (10 g, 45,8 mmoles). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche. Entonces, se concentró la mezcla de reacción y se disolvió el residuo en diclorometano (200 ml). Se lavó la fase orgánica con agua, salmuera y se secó sobre Na_2SO_4 . Se retiró el disolvente orgánico a presión reducida y se purificó el residuo sobre gel de sílice usando un sistema de purificación Biotage Isolera One empleando un gradiente de acetato de etilo/*n*-heptano (20/80 $\rightarrow$ 50/50) proporcionando el compuesto del título como un sólido blanco (3,55 g, 61 % para 2 etapas).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ = 1,46 (s, 9H), 2,00-2,10 (m, 2H), 2,70-2,90 (m, 7H), 3,70 (s, 3H), 4,21-4,50 (m a, 1H), 7,12 (d, 1H), 7,54 (d, 1H)

Ejemplo preparativo 33



Etapa A

Se disolvió éster etílico de ácido 4-hidroxi-ciclohexanocarboxílico comercialmente disponible (10,32 g, 59,92 mmoles) en *N,N'*-dimetilformamida (50 ml) y se añadió imidazol (8,16 g, 119,5 mmoles). Después de la adición de cloruro de triisopropilsililo (14,1 ml, 65,9 mmoles), se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche. Se diluyó la mezcla de reacción con dietil éter (150 ml) y se lavó con una solución 1 M de ácido clorhídrico (150 ml). Se separó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa con dietil éter (150 ml). Se lavó la fase orgánica combinada con solución 1 M de ácido clorhídrico (150 ml) y salmuera (150 ml). Se secó la fase orgánica sobre Na_2SO_4 , se filtró y se retiraron los disolventes proporcionando el compuesto en bruto del título como un líquido incoloro (18,7 g, 95 %).

10 Etapa B

Se disolvió el compuesto en bruto del título de la Etapa A anterior (18,7 g, 65,17 mmoles) en tetrahidrofurano (90 ml) y metanol (60 ml). Después de la adición de hidrato de hidróxido de litio (5,47 g, 130,6 mmoles), se calentó la mezcla de reacción a $\sim 70^\circ\text{C}$ durante 2 h usando un baño de arena y a temperatura ambiente durante la noche. Se retiraron los disolventes y se disolvió el residuo en agua (100 ml). Se ajustó el pH de la mezcla de reacción a pH $\sim 3-4$ usando ácido clorhídrico 1 M y se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (2 x 200 ml). Se secó la fase orgánica combinada sobre Na_2SO_4 , se filtró y se retiraron los disolventes proporcionando el compuesto en bruto del título como un aceite amarillo pálido (16,65 g, 97 %).

20 Etapa C

Se disolvió diisopropilamina (9 ml, 65 mmoles) en tetrahidrofurano (100 ml) y se enfrió la mezcla hasta 0°C . A 0°C se añadió una solución 1,6 M de *n*-butil-litio en *n*-hexano (38,5 ml, 61,6 mmoles) y se agitó la mezcla de reacción a 0°C durante 15 minutos. Entonces se enfrió la mezcla de reacción hasta -78°C y se añadió gota a gota una solución del compuesto en bruto del título de la Etapa B anterior (8,3 g, 30,9 mmoles) en tetrahidrofurano (30 ml). Después de completarse la adición, se retiró el baño de refrigeración y se calentó la mezcla de reacción a $\sim 60^\circ\text{C}$ en un baño de arena durante 2 h. Se enfrió otra vez la mezcla de reacción hasta -78°C y se añadió yoduro de metilo (2,1 ml, 34 mmoles). Se agitó la mezcla de reacción a -78°C durante 2 h y luego se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante la noche. Se vertió la mezcla de reacción en una mezcla de dietil éter (500 ml) y ácido clorhídrico 1 M (500 ml). Se separó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa con dietil éter (2 x 200 ml). Se secó la fase orgánica combinada sobre Na_2SO_4 , se filtró y se retiraron los disolventes. Se purificó el residuo por cromatografía sobre sílice usando acetato de etilo/*n*-heptano/metanol (15/84/1) como fase móvil proporcionando el compuesto del título como un aceite amarillo pálido (4,35 g, 50 %) y se recuperó material de partida como un aceite amarillo pálido (1,51 g, 18 %).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1,03$ (s, 18H), 1,17-1,24 (m, 7H), 1,43-1,52 (m, 2H), 1,64-1,71 (m, 1H), 1,77-1,84 (m, 2H), 2,18-2,23 (m, 2H), 3,65-3,73 (m, 1H)

Material de partida recuperado:

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1,03$ (s, 18H), 1,20-1,80 (m, 7H), 1,94-2,05 (m, 4H), 2,28-2,33 (m, 1H), 3,62-3,68 (m, 1H)

40 Etapa D

Se disolvió el compuesto del título de la Etapa C anterior (2,18 g, 6,92 mmoles) en tolueno (25 ml) y se añadió trietilamina (1,08 ml, 7,7 mmoles). Después de la adición de difenil-fosforilazida (1,63 ml, 7,54 mmoles), se calentó la mezcla de reacción a $\sim 115^\circ\text{C}$ en un baño de arena durante 1 h hasta que se completó el desprendimiento de nitrógeno. Se enfrió la mezcla hasta 0°C y se lavó con bicarbonato sódico saturado (15 ml), agua (15 ml) y salmuera (15 ml). Se separó la fase orgánica, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se evaporaron los disolventes proporcionando el producto intermedio en bruto de isocianato. Se disolvió el producto intermedio en bruto en *N,N'*-dimetilacetamida (10 ml) y se añadió *tert*-butóxido de potasio (0,8 g, 7,13 mmoles) en porciones. Después de completarse la adición, se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche. Se diluyó la mezcla de reacción con acetato de etilo (80 ml) y agua (30 ml). Se separó la fase orgánica y se lavó con agua (20 ml) y salmuera (20 ml). Se secó la fase orgánica sobre Na_2SO_4 , se filtró y se retiraron los disolventes. Se purificó el residuo por cromatografía sobre sílice usando acetato de etilo/*n*-heptano (10/90) como fase móvil proporcionando el compuesto del título como un aceite incoloro (1,57 g, 59 %).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1,16$ (s, 18H), 1,37-1,45 (m, 3H), 1,43 (s, 3H), 1,56 (s, 9H), 1,58-1,66 (m, 4H), 1,82-1,88 (m, 2H), 2,13-2,20 (m, 2H), 3,76-3,81 (m, 1H), 4,48 (s a, 1H)

Etapa E

Se disolvió el compuesto del título de la Etapa D anterior (1,45 g, 3,77 mmoles) en acetonitrilo (25 ml) y se añadió una solución 1 M de fluoruro de tetra-butilamonio en tetrahidrofurano (14,8 ml, 14,8 mmoles). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche y se retiraron los disolventes. Se purificó el residuo por cromatografía sobre sílice usando acetato de etilo/*n*-heptano (80/20) proporcionando el compuesto del título como un aceite incoloro (0,86 g, 99 %).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1,42$ (s, 3H), 1,54 (s, 9H), 1,57-1,70 (m, 3H), 1,85-1,93 (m, 3H), 2,19-2,24 (m, 2H), 3,70-3,73 (m, 1H), 4,45 (s a, 1H)

Etapa F

Se disolvió el compuesto del título de la Etapa E anterior (0,86 g, 3,76 mmoles) en diclorometano (40 ml) y se añadió clorocromato de piridinio (1,18 g, 5,48 mmoles) en porciones. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 18 h, se filtró a través de una almohadilla de Celite y se lavó el Celite con diclorometano (20 ml). Se concentró el filtrado combinado a presión reducida y se purificó el residuo por cromatografía sobre sílice usando acetato de etilo/n-heptano (60/40) como fase móvil proporcionando el compuesto del título como un aceite incoloro (0,76 g, 89 %) RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,42 (s, 3H), 1,45 (s, 9H), 1,77 (dt, 2H), 2,23-2,50 (m, 6H), 4,48 (s a, 1H)

Etapa G

Se disolvió el compuesto del título de la Etapa A del Ejemplo preparativo 23 (0,63 g, 3,35 mmoles) en etanol (20 ml) y se añadió el compuesto del título de la Etapa F anterior (0,76 g, 3,35 mmoles). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 h para volverse una solución transparente. Se retiró el disolvente proporcionando el compuesto del título como un aceite amarillo oscuro (1,33 g, cuant.). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,40 (s, 3H), 1,47 (s, 9H), 1,52-1,67 (m, 3H), 2,15-2,23 (m, 2H), 2,40-2,50 (m, 3H), 4,45 (s a, 1H), 6,90 (d, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,40 (t, 1H), 7,85 (s a, 1H)

Etapa H

Se disolvió el compuesto del título de la Etapa G anterior (0,7 g, 1,76 mmoles) en dietilenglicol (10 ml) y se calentó a 245 °C durante 60 minutos usando un microondas Biotage Initiator (presión: 10-11 bar). Se diluyó la mezcla de reacción con agua (15 ml) y diclorometano (40 ml). Se separó la fase orgánica, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se retiraron los disolventes proporcionando el compuesto en bruto del título como un aceite oscuro. Este procedimiento se repitió una vez más y se usó directamente el material en bruto combinado para la siguiente etapa.

Etapa I

Se disolvió el compuesto en bruto del título de la Etapa H anterior en tetrahidrofurano (45 ml) y se trató con trietilamina (1,7 ml) y dicarbonato de di-*terc*-butilo (2 g, 9,3 mmoles). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 18 h y se retiraron los disolventes a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía sobre sílice usando un sistema de purificación Biotage Isolera One empleando un gradiente de acetato de etilo/n-heptano (5/95 -> 30/70) proporcionando 3 fracciones diferentes.

Fracción I: derivado de bis-Boc; aceite amarillo (0,15 g, 9 %)

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,39 (s, 9H), 1,45 (s, 3H), 1,64 (s, 9H), 1,70-1,75 (m, 1H), 2,41-2,46 (m, 1H), 2,70 (d, 1H), 2,83 (d, 1H), 2,88-3,05 (m, 2H), 4,45 (s a, 1H), 7,27 (d, 1H), 7,48 (d, 1H)

Fracción II: compuesto del título recuperado de la Etapa G; aceite amarillo (0,13 g, 9 %)

Fracción III: compuesto del título de mono-Boc; sólido blanquecino (0,26 g, 19 %)

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,45 (s, 9H), 1,54 (s, 3H), 1,76-1,83 (m, 1H), 2,60-2,65 (m, 1H), 2,80-2,90 (m, 4H), 4,55 (s, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,59 (d, 1H), 9,75 (s a, 1H)

Etapa J

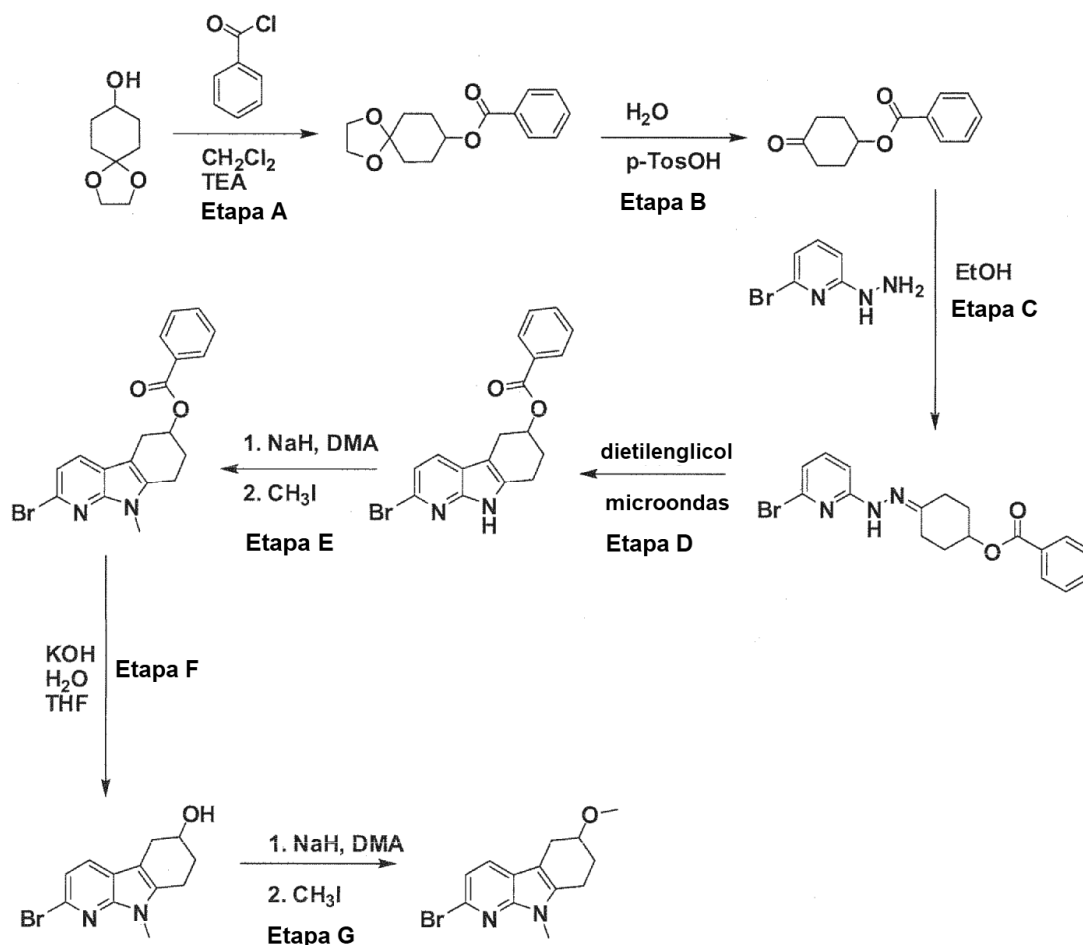
Se disolvió el derivado de bis-Boc de la Etapa I anterior (0,15 g, 0,32 mmoles) en tetrahidrofurano (2,6 ml) y metanol (2,6 ml). Después de la adición de solución acuosa 1 M de hidróxido sódico (2,6 ml, 2,6 mmoles), se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche y se evaporaron los disolventes. Se trató el residuo con agua (20 ml), se recogió el precipitado por filtración, se lavó con agua (5 ml) y se secó al aire proporcionando el compuesto de mono-Boc del título de la Etapa I como un sólido blanco (0,09 g, 76 %).

Etapa K

Se disolvió el compuesto de mono-Boc del título de la Etapa I anterior (0,35 g, 0,94 mmoles) en *N,N'*-dimetilacetamida (5 ml) y se enfrió la mezcla hasta 0 °C. A 0 °C se añadió hidruro de sodio (0,068 g, 2,8 mmoles) y se agitó la mezcla a 0 °C durante 90 minutos. Entonces se añadió yoduro de metilo (0,27 ml, 4,45 mmoles) a 0 °C, se retiró el baño de hielo y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche. Se diluyó la mezcla de reacción con acetato de etilo (50 ml) y agua (20 ml). Se separó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (20 ml). Se secó la fase orgánica combinada sobre Na₂SO₄, se filtró y se retiraron los disolventes. Se purificó el residuo por cromatografía sobre sílice usando un sistema Biotage Isolera One empleando un gradiente de acetato de etilo/n-heptano (5/95 -> 30/70) proporcionando el compuesto del título como un sólido blanco (0,31 g, 81 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,49 (s, 3H), 1,86-1,94 (m, 1H), 2,68-2,74 (m, 3H), 2,72 (s, 3H), 3,07-3,18 (m, 2H), 3,72 (s, 3H), 7,15 (d, 1H), 7,57 (d, 1H)

Ejemplo preparativo 34

**Etapa A**

5

Se disolvió el compuesto del título de la Etapa A del Ejemplo preparativo 28 (12 g, 75,9 mmoles) en diclorometano (240 ml) y se añadió trietilamina (14,5 ml). Después de la adición de cloruro de benzoilo (12,7 g, 91,2 mmoles), se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche. Se diluyó la mezcla de reacción con diclorometano (100 ml) y se lavó con agua (80 ml) y una solución acuosa de 10 % de ácido cítrico (2 x 80 ml). Se separó la fase orgánica, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporaron los disolventes a presión reducida proporcionando el compuesto en bruto del título como un aceite.

Etapa B

15

Se disolvió el compuesto en bruto del título de la Etapa A anterior en tetrahydrofurano (85 ml) y agua (250 ml). Entonces se añadió ácido p-toluenosulfónico (1 g, 5,8 mmoles) y se calentó la mezcla a ~115 °C en un baño de arena durante 4 h. Se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (250 ml) y se separó la fase orgánica. Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se filtró y se retiraron los disolventes. Se purificó el residuo por cromatografía sobre sílice usando acetato de etilo/n-heptano (20/80) como fase móvil proporcionando el compuesto del título como un sólido blanco (10,7 g, 64 % para 2 etapas).
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 2,27-2,45 (m, 4H), 2,52-2,61 (m, 2H), 2,74-2,84 (m, 2H), 5,55-5,60 (m, 1H), 7,60 (t, 2H), 7,73 (t, 1H), 8,21 (d, 2H)

Etapa C

25

Se disolvió el compuesto del título de la Etapa A del Ejemplo preparativo 23 (3,69 g, 19,6 mmoles) en etanol (85 ml) y se añadió el compuesto del título de la Etapa B anterior (4,28 g, 19,6 mmoles). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 h y se retiraron los disolventes a presión reducida proporcionando el compuesto del título como una espuma amarilla (7,6 g, cuant.).

30

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 2,12-2,26 (M, 4H), 2,53-2,61 (m 2H), 2,68-2,84 (m, 2H), 7,02 (d, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,55 (t, 1H), 7,57-7,62 (m 2H), 7,71 (t, 1H), 8,17-8,22 (m, 2H)

Etapas D

- Se disolvió el compuesto del título de la Etapa C anterior (0,95 g, 2,45 mmoles) en dietilenglicol (9,5 ml) y se calentó a 245 °C durante 35 minutos usando un microondas Biotage Initiator. Se diluyó la mezcla de reacción con agua (25 ml) y acetato de etilo (100 ml). Se separó la fase orgánica, se lavó con salmuera (25 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se retiraron los disolventes. Este procedimiento se repitió siete veces más y se purificó el material en bruto combinado por cromatografía sobre sílice usando diclorometano/acetona (98/2) como fase móvil proporcionando el compuesto del título como un sólido blanquecino (3,4 g, 46 %).
- RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 2,23-2,38 (m, 2H), 2,95-3,27 (m, 4H), 5,60 (5,57-5,61 (m, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,44-7,47 (m, 2H), 7,58 (t, 1H), 7,65 (d, 1H), 8,06 (d, 2H), 9,88 (s, 1H)

Etapas E

- Se disolvió el compuesto del título de la Etapa D anterior (3,4 g, 9,19 mmoles) en *N,N'*-dimetilacetamida (40 ml) y se enfrió la solución hasta 0 °C. A 0 °C se añadió hidruro de sodio (0,29 g, 11,95 mmoles) en porciones. Se agitó la mezcla a 0 °C durante 1 h y se añadió yoduro de metilo (1,19 ml, 19,14 mmoles). Se agitó la mezcla a 0 °C durante 5 minutos, luego a temperatura ambiente durante 16 h. Se diluyó la mezcla de reacción con acetato de etilo (250 ml), solución acuosa de 10 % de ácido cítrico (80 ml) y salmuera (50 ml). Se separó la fase orgánica, se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se retiraron los disolventes. Se purificó el residuo por cromatografía sobre sílice usando un sistema de purificación Biotage Isolera One empleando un gradiente de acetato de etilo/*n*-heptano (5/95 → 30/70) proporcionando el compuesto del título como un sólido blanquecino (2,42 g, 68 %).
- RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 2,25-2,34 (m, 2H), 2,85-3,00 (m, 3H), 3,18 (dd, 1H), 3,75 (s, 3H), 5,52-5,57 (m, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,42 (t, 2H), 7,53-7,57 (m, 2H), 8,00-8,04 (m, 2H)

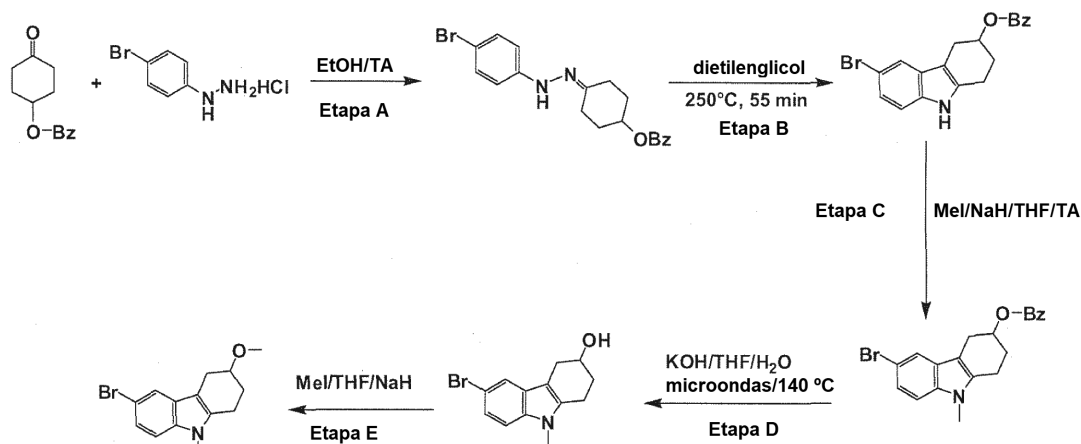
Etapas F

- Se disolvió el compuesto del título de la Etapa E anterior (0,33 g, 0,86 mmoles) en tetrahidrofurano (8 ml) y agua (8 ml). Después de la adición de hidróxido potásico (0,75 g, 13,4 mmoles), se calentó la mezcla a 140 °C durante 30 minutos usando un microondas Biotage Initiator. Se diluyó la mezcla de reacción con acetato de etilo (30 ml) y agua (10 ml). Se separó la fase orgánica, se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se retiraron los disolventes. Este procedimiento se repitió seis veces más proporcionando el compuesto del título como un sólido blanquecino (1,74 g, 98 %).
- RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 2,00-2,16 (m, 2H), 2,68 (dd, 1H), 2,75-2,80 (m, 1H), 2,88-2,93 (m, 1H), 3,06 (dd, 1H), 3,71 (s, 3H), 4,25-4,30 (m, 1H), 7,13 (d, 1H), 7,56 (d, 1H)

Etapas G

- Se disolvió el compuesto del título de la Etapa F anterior (0,2 g, 0,71 mmoles) en *N,N'*-dimetilacetamida (3 ml) y se enfrió la solución hasta 0 °C. A 0 °C se añadió hidruro de sodio (0,023 g, 0,92 mmoles). Se agitó la mezcla a 0 °C durante 1 h y se añadió yoduro de metilo (0,09 ml, 1,47 mmoles). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 16 h. Se diluyó la mezcla de reacción con acetato de etilo (30 ml), solución acuosa de 10 % de ácido cítrico (8 ml) y salmuera (5 ml). Se separó la fase orgánica, se lavó con salmuera (5 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se retiraron los disolventes. Se purificó el residuo por cromatografía sobre sílice usando un sistema de purificación Biotage Isolera One empleando un gradiente de acetato de etilo/*n*-heptano (5/95 → 40/60 → 100/0) proporcionando el compuesto del título como un aceite naranja pálido que se volvió un sólido tras reposar a temperatura ambiente (0,13 g, 63 %).
- RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 2,05-2,19 (m, 2H), 2,70-2,78 (m, 2H), 2,86-2,93 (m, 1H), 3,30 (dd, 1H), 3,47 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 3,75-3,78 (m, 1H), 7,14 (d, 1H), 7,56 (d, 1H)

Ejemplo preparativo 35



Etapa A

- 5 A una solución de 4-bromofenilhidracina comercialmente disponible (2,6 g, 11,6 mmoles) en etanol (50 ml) se añadió derivado de cetona (2,54 g, 11,6 mmoles). Se agitó la mezcla de reacción durante 2 h a temperatura ambiente. Se retiró el disolvente dando el compuesto del título como un sólido (4,5 g, cuantitativo). Se usó el compuesto en la siguiente etapa sin ninguna purificación.

10 Etapa B

Se cerró una solución del compuesto del título de la etapa anterior (4,4 g, 11,3 mmoles) en dietilenglicol (45 ml) en tres tubos de vidrio de microondas diferentes (20 ml). Entonces, se calentaron los tubos de reacción a 250 °C usando un microondas durante 55 min. Se recogió la mezcla de reacción combinada y se disolvió en DCM (200 ml) y se lavó con agua y salmuera. Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄ y se retiró el disolvente a presión reducida dando el producto en bruto, que se purificó sobre una columna de gel de sílice (acetato de etilo/n-heptano 20 %-30 %) dando el compuesto del título (1,77 g, 42 %).

15 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,95 (d, 1H), 7,65 (t, 1H), 7,52 (dd, 1H), 7,24 (d, 1H), 7,12 (d, 1H), 5,46 (s, 1H), 3,34 (s, 3H), 3,13 (dd, 1H), 2,98-2,78 (m, 1H), 2,51 (s, 2H), 2,18 (d, 1H).

20

Etapa C

A una solución con agitación del compuesto de la Etapa B anterior (200 mg, 0,54 mmoles) en THF (50 ml) se añadió NaH (25 mg, 1,0 mmoles). Se agitó la suspensión durante 10 min. Entonces se añadió la solución de yoduro de metilo (75 mg, 0,5 mmoles) y se agitó la mezcla de reacción durante 1 h. Se inactivó la mezcla de reacción con agua y se extrajo con acetato de etilo (100 ml). Se lavó la fase orgánica con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. Se retiró el disolvente y se purificó el material en bruto sobre una columna de gel de sílice (eluyente: 10:90 de EtOAc:heptano) dando el compuesto del título (200 mg, 96 %).

25

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 8,10-8,00 (m, 2H), 7,59-7,55 (m, 2H), 7,46-7,42 (m, 2H), 7,26-7,28 (m, 1H), 7,16 (d, 1H), 5,59-5,56 (m, 1H), 3,66 (s, 3H), 3,21 (dd, 1H), 3,01-2,92 (m, 3H), 2,33-2,27 (m, 2H).

30

Etapa D

A una solución del compuesto de la Etapa C (200 mg, 0,52 mmoles) en THF:H₂O (1:1, 8 ml) se añadió KOH (450 mg, 7,8 mmoles). Se calentó la mezcla de reacción a 140 °C usando un microondas durante 30 min. Se extrajo la mezcla de reacción con acetato de etilo (150 ml) y se lavó con agua y salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. Se evaporó el disolvente y se purificó el material en bruto sobre una columna de gel de sílice (eluyente: 10:90 de EtOAc:heptano) dando el compuesto del título (137 mg, 69 %).

35

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 7,56 (d, 1H), 7,23 (dd 1H), 7,10 (d, 1H), 4,48 - 4,07 (m, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,05 (dd, 1H), 2,89 (dt, 1H), 2,83 - 2,61 (m, 3H), 2,20 - 1,96 (m, 2H).

40

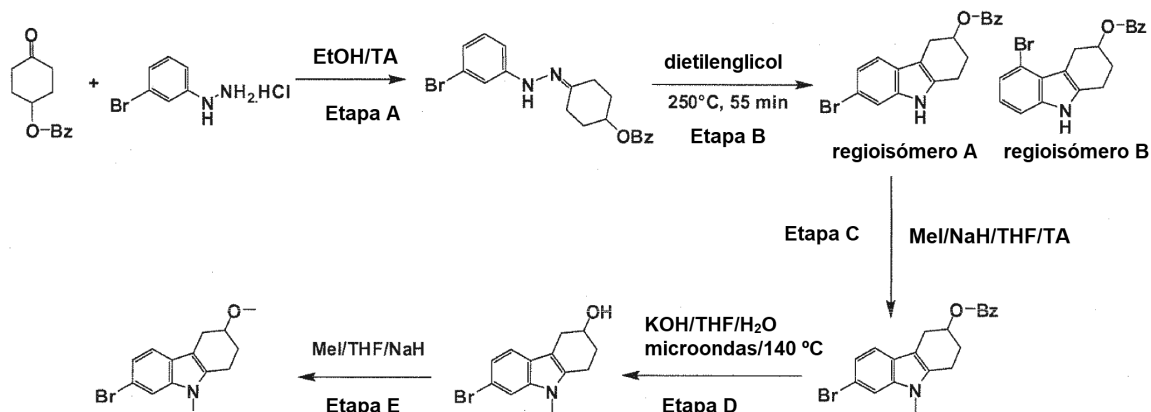
Etapa E

A una solución del compuesto de la Etapa D anterior (130 mg, 0,46 mmoles) en THF (10 ml) se añadió NaH (22 mg, 0,92 mmoles). Se agitó la suspensión durante 10 min a temperatura ambiente. Entonces se añadió solución de yoduro de metilo (129 mg, 0,92 mmoles) y se agitó la mezcla de reacción durante 1 h. Entonces se inactivó la mezcla de reacción cuidadosamente con agua y se extrajo con acetato de etilo (150 ml). Se lavó la fase orgánica con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. Se retiró el disolvente y se purificó sobre una columna de gel de sílice (eluyente: 10:90 de EtOAc:heptano) dando el compuesto del título (115 mg, 85,8 %).

45

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,57 (d, 1H), 7,21 (dd, 1H), 7,09 (d, 1H), 3,87 - 3,72 (m, 1H), 3,59 (s, 3H), 3,46 (s, 3H), 3,03 (dd, 1H), 2,90-2,83 (m, 1H), 2,77-2,68 (m, 2H), 2,19-2,12 (m, 1H), 2,19 - 1,98 (m, 1H).

Ejemplo preparativo 36



Etapa A

- 10 A una solución de 3-bromofenilhidracina comercialmente disponible (2 g, 9,1 mmoles) en etanol (50 ml) se añadió derivado de cetona (2 g, 9,1 mmoles). Se agitó la mezcla de reacción durante 2 h a temperatura ambiente. Se retiró el disolvente dando el compuesto del título como un sólido (3,52 g, cuantitativo). Se usó el producto en la siguiente etapa sin más purificación.

15 Etapa B

- Se cerró una solución del compuesto del título (3,5 g, 9,1 mmoles) en dietilenglicol (12 ml) en un tubo de vidrio de microondas (20 ml). Entonces, se calentó la mezcla de reacción a 245 °C usando un microondas durante 50 min. Se disolvió la mezcla de reacción en acetato de etilo (250 ml) y se lavó con agua y salmuera. Se secó la fase orgánica sobre Na_2SO_4 y se retiró el disolvente a presión reducida, y se purificó el producto en bruto sobre una columna de gel de sílice (acetato de etilo/n-heptano 10 %-40 %) dando dos regioisómeros (1,17, 32 %).

- 25 Regioisómero A (benzoato de 7-bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-ilo) (670 mg)
 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ = 8,05 (d, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,57 (m, 1H), 7,47 - 7,42 (m, 2H), 7,32 (d, 1H), 7,21 (dd, 1H), 5,62-5,59 (m, 1H), 3,22 (dd, 1H), 3,10 - 2,76 (m, 3H), 2,56 - 2,07 (m, 2H).
 Regioisómero B (benzoato de 5-bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-ilo) (500 mg)
 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ = 8,08 (d, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,57 (m, 1H), 7,45 (t, 1H), 7,24 (t, 1H), 6,97 (t, 1H), 5,61 (m, 1H), 3,65 (dd, 1H), 3,38 (dd, 1H), 3,17 - 2,66 (m, 2H), 2,45 - 2,07 (m, 2H).

30 Etapa C

- A una solución con agitación de compuesto regiómero A de la Etapa 2 (450 mg, 1,2 mmoles) en THF (15 ml) se añadió NaH (58 mg, 2,4 mmoles). Se agitó la suspensión durante 10 min. Entonces se añadió la solución de yoduro de metilo (338 mg, 2,4 mmoles) y se agitó la mezcla de reacción durante 2 h. Se inactivó la mezcla de reacción con agua y se extrajo con acetato de etilo (200 ml). Se lavó la fase orgánica con salmuera y se secó sobre Na_2SO_4 . Se retiró el disolvente y se purificó el material en bruto sobre una columna de gel de sílice (acetato de etilo/n-heptano 10 %-30 %) dando el compuesto del título (357 mg, 77,6 %).
 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ = 8,06-8,03 (m, 1H), 7,62 - 7,52 (m, 1H), 7,49 - 7,39 (m, 2H), 7,33 (d, 1H), 7,20 (dd, 1H), 5,76 - 5,41 (m, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,23 (dd, 1H), 3,13 - 2,73 (m, 3H), 2,56 - 2,11 (m, 2H).

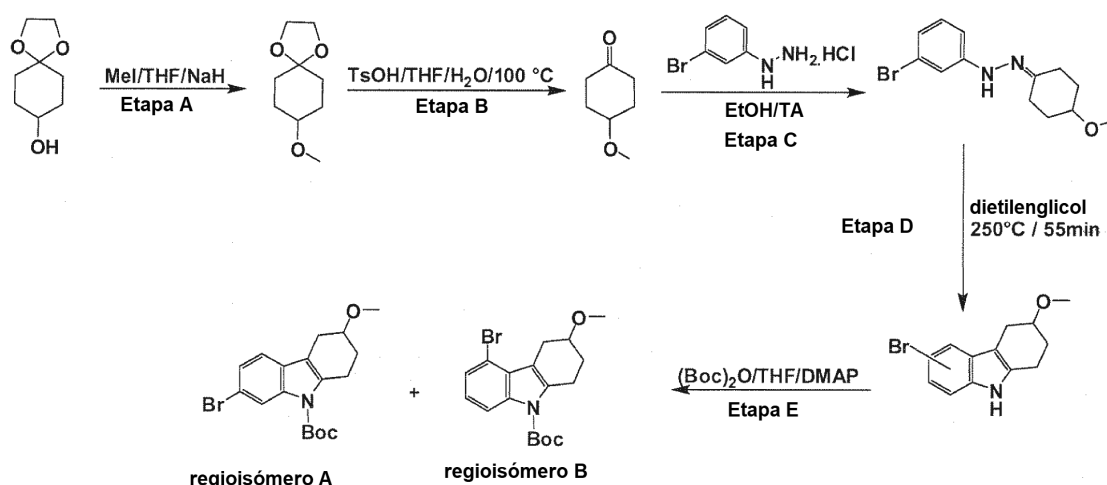
40 Etapa D

- A una solución del compuesto de la Etapa 3 (357 mg, 0,92 mmoles) en THF:H $_2$ O (1:1, 8 ml) se añadió KOH (450 mg, 7,8 mmoles). Se calentó la mezcla de reacción a 140 °C usando un microondas durante 30 min. Se extrajo la mezcla de reacción con acetato de etilo (150 ml) y se lavó con agua y salmuera y se secó sobre Na_2SO_4 . Se evaporó el disolvente y se purificó el material en bruto sobre una columna de gel de sílice (acetato de etilo/n-heptano 10 %-40 %) dando el compuesto del título (160 mg, 62 %).
 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ = 7,42 (d, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,19 (dd, 1H), 4,38 - 4,21 (m, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,09 (dd, 1H), 2,82 - 2,70 (m, 3H), 2,16 - 1,96 (m, 2H).

Etapa E

A una solución del compuesto de la Etapa 4 (160 mg, 0,57 mmoles) en THF (5 ml) se añadió NaH (122 mg, 5,0 mmoles). Se agitó la suspensión durante 10 min a temperatura ambiente. Entonces se añadió la solución de yoduro de metilo (400 mg, 2,83 mmoles) y se agitó la mezcla de reacción durante 4 h. Entonces, se inactivó la mezcla de reacción cuidadosamente con agua y se extrajo con acetato de etilo (150 ml). Se lavó la fase orgánica con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. Se retiró el disolvente y se purificó sobre una columna de gel de sílice (acetato/n-heptano 10 %-40 %) dando el compuesto del título (120 mg, 71,8 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 7,40 (d, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,18 (dd, 1H), 3,84 - 3,71 (m, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,48 (s, 3H), 3,08 (dd, 1H), 2,87 (dt, 1H), 2,74-2,70 (m 2H), 2,20 - 2,03 (m, 2H).

Ejemplo preparativo 37Etapa A

A una solución del compuesto del título (5 g, 31,6 mmoles) en THF (100 ml) se añadió NaH (1,2 g, 50 mmoles). Se agitó la suspensión durante 10 min a temperatura ambiente. Se añadió lentamente la solución de yoduro de metilo (5,5 g, 39 mmoles) y se agitó la mezcla de reacción durante 3 h. Entonces, se inactivó cuidadosamente la mezcla de reacción con agua, y se concentró la mezcla de reacción. Se disolvió el residuo en EtOAc (200 ml) y se lavó con agua y salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. Se retiró el disolvente a presión reducida y se purificó el residuo sobre una columna de gel de sílice usando un sistema de purificación Biotage Isolera One empleando un gradiente de EtOAc/n-heptano (15/85 -> 50/50) proporcionando el compuesto del título (4,3 g, 80 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 3,95 (s, 3H), 3,35-3,29 (m, 5H), 1,87-1,80 (m, 4H), 1,75-1,68 (m, 2H), 1,60-1,52 (m, 2H).

Etapa B

A una solución del compuesto del título (6,4 g, 37,2 mmoles) en THF: H₂O (1:1; 50 ml) se añadió ácido p-toluenosulfónico (640 mg, 3,86 mmoles). Se calentó la mezcla de reacción a 100 °C durante la noche.

Se extrajo la mezcla de reacción con acetato de etilo (200 ml). Se lavó la fase orgánica con agua, salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. Se retiró el disolvente a presión reducida y se purificó el residuo sobre una columna de gel de sílice usando un sistema de purificación Biotage Isolera One empleando un gradiente de EtOAc/n-heptano (20/80 -> 50/50) proporcionando el compuesto del título (4,2 g, 89 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 3,64-3,62 (m, 1H), 3,42 (s, 3H), 2,62-2,54 (m, 2H), 2,31-2,26 (m, 2H), 2,14-2,06 (m, 2H), 1,99-1,92 (m, 2H).

Etapa C

A una solución de 4-metoxiciclohexanona (1,4 g, 10,8 mmoles) de la Etapa B se añadió clorhidrato de (3-bromofenil)hidracina (2,4 g, 10,8 mmoles) en etanol (50 ml). Entonces se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 4 h. Entonces se retiró el disolvente a presión reducida dando el compuesto del título (3,1 g, cuantitativo). Se usó el producto en la siguiente etapa sin ninguna purificación.

Etapa D

Se cerró una solución del compuesto del título de la Etapa D (3,1 g, 10,4 mmoles) en dietilenglicol (12 ml) en tubo de

vidrio de microondas (20 ml). Entonces, se calentó la mezcla de reacción a 250 °C usando un microondas durante 50 min. Se disolvió la mezcla de reacción en acetato de etilo (250 ml) y se lavó con agua y salmuera. Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄ y se retiró el disolvente a presión reducida, y se purificó el producto en bruto sobre una columna de gel de sílice usando un sistema de purificación Biotage Isolera One empleando un gradiente de EtOAc/n-heptano (20/80 -> 30/70) para proporcionar una mezcla de dos regioisómeros (1,6 g, 53 %).

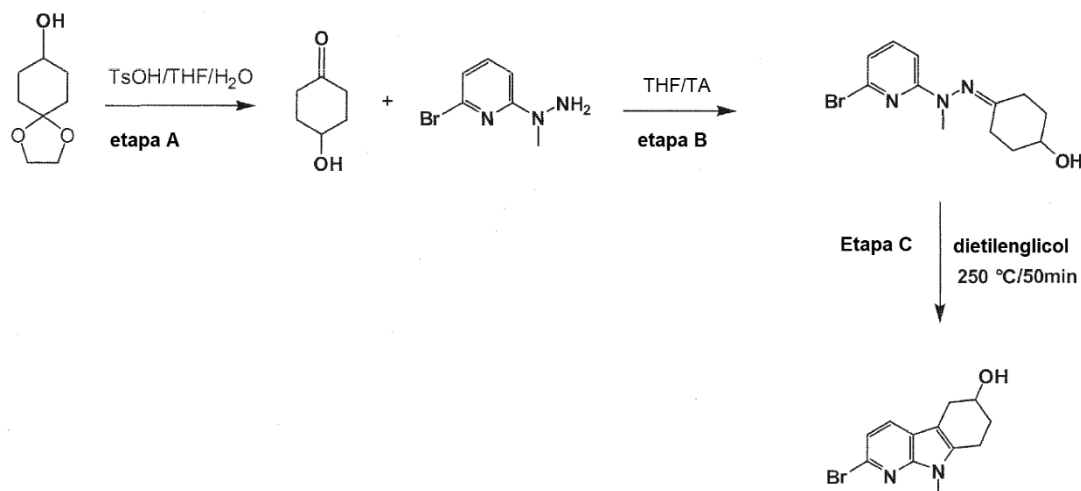
Etapas E

A una solución del compuesto del título de la Etapa D anterior (1,4 g, 4,99 mmoles) en THF (30 ml) se añadió dicarbonato de di-*tert*-butilo (1,3 g, 5,9 mmoles) y una cantidad catalítica de dimetilaminopiridina (5 mg). Entonces, se agitó la mezcla de reacción durante 1 h. Se retiró el disolvente, se purificó el producto en bruto sobre una columna de gel de sílice usando un sistema de purificación Biotage Isolera One empleando un gradiente de EtOAc/n-heptano (5/95 -> 25/75) proporcionando los dos regioisómeros. El compuesto que eluyó rápido fue el regioisómero A (700 mg, 37 %) y el compuesto que eluyó lento fue el regioisómero B (1,1 g 58 %).

Regioisómero A: 5-bromo-3-metoxi-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-carboxilato de *tert*-butilo: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,15 (d, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,06 (t, 1H), 3,77-3,71 (m, 1H), 3,48 (s, 3H), 3,47-3,42 (m, 1H), 3,18-3,11 (m, 2H), 3,05-2,97 (m, 1H), 2,10-1,95 (m, 2H), 1,67 (s, 9H).

Regioisómero B: 7-bromo-3-metoxi-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-carboxilato de *tert*-butilo: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,35 (d, 1H), 7,34 (dd, 1H), 7,23 (d, 1H), 3,78-3,73 (m, 1H), 3,47 (s, 3H), 3,19-3,12 (m, 1H), 3,00-2,95 (m, 2H), 2,69-2,63 (m, 1H), 2,15-2,09 (m, 1H), 2,05-1,96 (m, 1H), 1,68 (s, 9H).

Ejemplo preparativo 38



Etapas A

Se calentó una solución del compuesto del título (11 g, 70 mmoles) en THF:H₂O (100 ml, 1:1) a 110 °C durante la noche. Se extrajo la mezcla de reacción con acetato de etilo (250 ml). Se lavó la fase orgánica con agua y salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. Se retiró el disolvente a presión reducida dando el compuesto del título (5,2 g, 65 %).

Etapas B

A una solución de 2-bromo-6-(1-metilhidrazinil)piridina (5,2 g, 25,7 mmoles) en THF (50 ml) se añadió 4-hidroxyciclohexanona (3,1 g, 27,1 mmoles). Se agitó la mezcla de reacción durante 1 h. Se retiró el disolvente a presión reducida dando un compuesto aceitoso (7,6 g, cuantitativo). Se usó el compuesto en la siguiente etapa sin ninguna purificación.

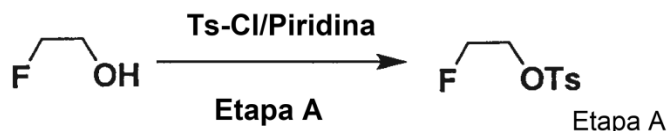
Etapas C

Se cerró una solución del compuesto del título de la Etapa B (7,65 g, 25,7 mmoles) en dietilenglicol (45 ml) en tubos de vidrio de microondas (20 ml). Se calentaron los tubos de reacción a 250 °C usando un microondas durante 55 min. Se realizó la reacción en 3 lotes. Se recogió la mezcla de reacción combinada y se disolvió en acetato de etilo (250 ml) y se lavó con agua y salmuera. Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄ y se retiró el disolvente a presión reducida dando producto en bruto, que se purificó sobre una columna de gel de sílice (acetato de etilo/n-heptano 20 %-40 %) dando el compuesto del título (3,6, 50 %).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,58 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,16 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 4,29-4,28 (m, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,08 (dd, $J = 15,4, 4,2$ Hz, 1H), 2,93-2,85 (m, 1H), 2,80-2,66 (m, 2H), 2,17 - 1,99 (m, 3H).

Ejemplo preparativo 39

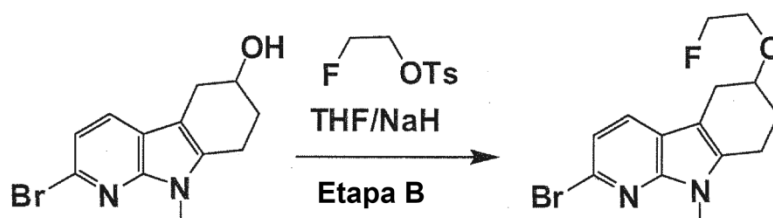
5



A una solución de 2-fluoroetanol (0,32 ml, 5 mmoles) en mezcla de piridina y tolueno (5 ml, 1:1) se añadió cloruro de p-toluenosulfonilo a 0 °C. Se agitó la mezcla de reacción durante la noche. Se disolvió la mezcla de reacción en EtOAc (150 ml) y se lavó con agua y salmuera y se secó sobre Na_2SO_4 . Se retiró el disolvente a presión reducida, y se purificó el producto en bruto sobre una columna de gel de sílice usando el sistema de purificación Biotage Isolera One empleando EtOAc/n-heptano (5/95=>30/70) dando el compuesto del título como un líquido incoloro (1,54 g, 67 %).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ = 7,85 (m, 2H), 7,40 (m, 2H), 4,65 (m, 1H), 4,55 (m, 1H), 4,35 (m, 1H), 4,25 (m, 1H), 2,48 (s, 3H).

Ejemplo preparativo 40

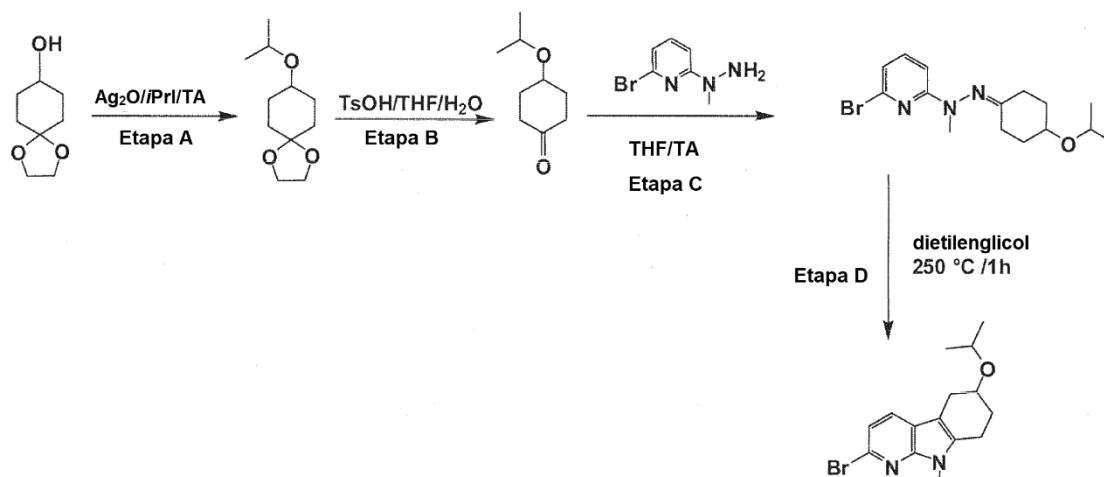


20 Etapa A

A una solución del compuesto del título de la Etapa C del Ejemplo preparativo 38 (150 mg, 0,53 mmoles) en THF (15 ml) se añadió NaH (25 mg, 1,06 mmoles) y se agitó la suspensión durante 5 min. Entonces, se añadió la solución del compuesto (116 mg, 0,53 mmoles) de la Etapa A. Se calentó la mezcla de reacción a 100 °C durante la noche. Se disolvió la mezcla de reacción en EtOAc (100 ml), y se lavó con agua y salmuera y se secó sobre Na_2SO_4 . Se purificó el producto sobre una columna de gel de sílice usando el sistema de purificación Biotage Isolera One empleando un gradiente de EtOAc/n-heptano (10/90 => 20/80) proporcionando el compuesto del título (78 mg, 45 %).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,57 (d, 1H), 7,15 (d, 1H), 4,72 - 4,61 (m, 1H), 4,67 (t, 1H), 4,55 (t, 1H), 3,97 - 3,91 (m, 1H), 3,90 (t, 1H), 3,83 (t, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,07 (dd, 1H), 2,93-2,88 (m, 1H), 2,80 - 2,72 (m, 2H), 2,22 - 2,20 (m, 1H), 2,14-2,05 (m, 1H).

Ejemplo preparativo 41



Etapa A

- 5 A una solución del compuesto del título (5,6 g, 35,4 mmoles) en 2-yodopropano (28 ml) se añadió Ag_2O (16 g, 69,2 mmoles) y se agitó la mezcla de reacción durante 4 días. Entonces se diluyó la mezcla de reacción con dietil éter y se separó por filtración y se concentró el filtrado a presión reducida y se purificó el producto en bruto sobre una columna de gel de sílice usando el sistema de purificación Biotage Isolera One empleando un gradiente de EtOAc/n-heptano (5/95 => 20/80) proporcionando el compuesto del título (2,6 g, 57 % basado en la recuperación de material de partida).

10 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 3,95 (s, 4H), 3,80 - 3,59 (m, 1H), 3,48 (s, 1H), 1,81 (d, 4H), 1,76 - 1,61 (m, 3H), 1,56 (d, 2H), 1,15 (d, 6H).

Etapa B

- 15 A una solución del compuesto del título de la Etapa A (3 g, 15,0 mmoles) en THF: H_2O (20 ml, 1:1) se añadió ácido p-toluenosulfónico (0,5 g, 3 mmoles) y se calentó la mezcla de reacción a 100 °C durante la noche. Se extrajo la mezcla de reacción con EtOAc (200 ml). Se lavó la fase orgánica con agua y salmuera y se secó sobre Na_2SO_4 . Se retiró el disolvente y se purificó el producto en bruto sobre una columna de gel de sílice usando el sistema de purificación Biotage Isolera One empleando un gradiente de EtOAc/n-heptano (20/80 => 50/50) proporcionando el compuesto del título (2,1 g, 91 %).

20 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 3,78 (d, 1H), 2,61 (s, 1H), 2,29 (s, 1H), 2,18 - 1,80 (m, 2H), 1,35 - 1,07 (m, 4H).

Etapa C

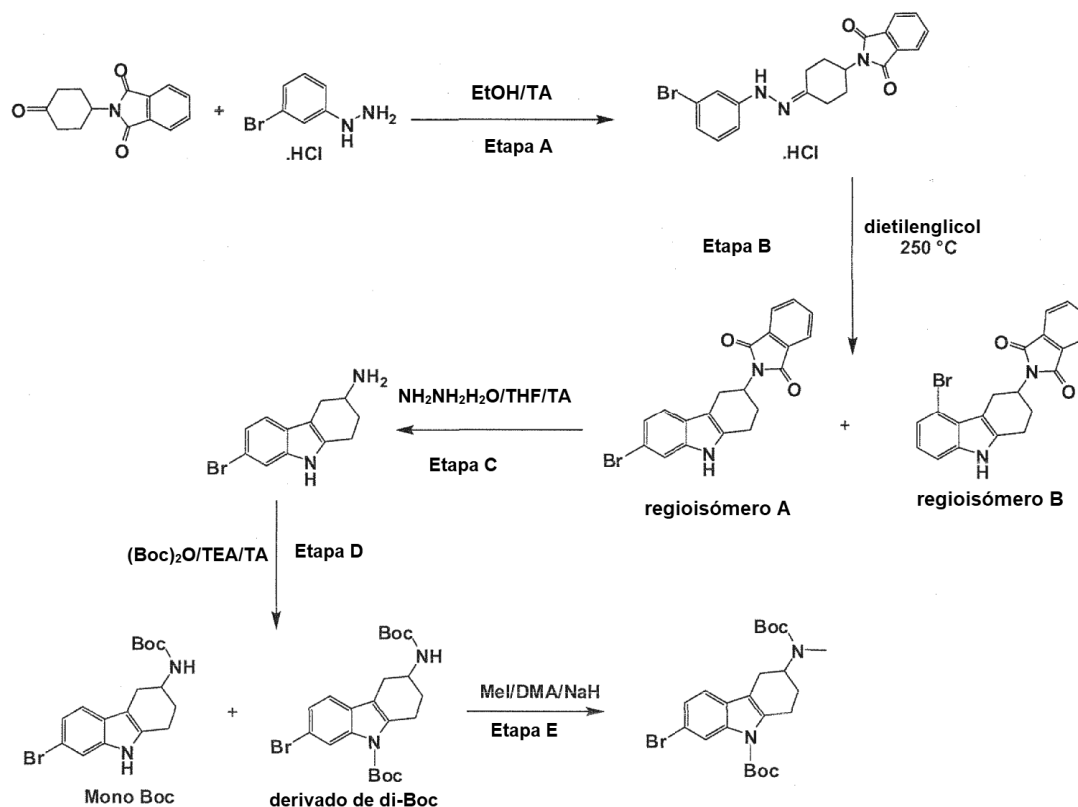
- 25 A una solución de 2-bromo-6-(1-metilhidrazinil)piridina comercialmente disponible (620, 3,06 mmoles) en THF (5 ml) se añadió derivado de cetona de la Etapa B (0,62 g, 3,06 mmoles). Se agitó la mezcla de reacción durante 2 h a temperatura ambiente. Se retiró el disolvente dando el compuesto del título como un material aceitoso (1 g, cuantitativo). Se usó el producto en la siguiente etapa sin más purificación

Etapa D

- 30 Se cerró una solución del compuesto del título de la Etapa C (1 g, 3,9 mmoles) en dietilenglicol (12 ml) en un tubo de vidrio de microondas (20 ml). Entonces, se calentó la mezcla de reacción a 245 °C usando un microondas durante 50 min. Se disolvió la mezcla de reacción en acetato de etilo (250 ml) y se lavó con agua y salmuera. Se secó la fase orgánica sobre Na_2SO_4 y se retiró el disolvente a presión reducida, y se purificó el producto en bruto sobre una columna de gel de sílice usando el sistema de purificación Biotage Isolera One empleando un gradiente de EtOAc/n-heptano (10/90 => 50/50) proporcionando el compuesto del título (258 mg, 26 %).

40 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,57 (d, 1H), 7,14 (d, 1H), 3,99 - 3,79 (m, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,11 - 2,98 (m, 1H), 2,90 (dt, 1H), 2,79 - 2,72 (m, 1H), 2,69 - 2,62 (m, 1H), 2,20 - 2,11 (m, 1H), 2,08 - 1,93 (m, 1H), 1,23 (d, 3H), 1,22 (d, 3H).

Ejemplo preparativo 42



Etapa A

- 5 A una solución de 3-bromofenilhidracina comercialmente disponible (2,74 g, 12,2 mmoles) en etanol (100 ml) se añadió derivado de cetona (3 g, 12,2 mmoles) en etanol (50 ml). Se agitó la mezcla de reacción durante 5 h a temperatura ambiente. Se retiró el disolvente dando el compuesto del título como un sólido (5 g, cuantitativo). Se usó el producto en la siguiente etapa sin ninguna purificación.

10 Etapa B

Se cerró una solución del compuesto del título de la Etapa A (5 g, 12,1 mmoles) en dietilenglicol (12 ml) en tubos de vidrio de microondas (20 ml). Entonces, se calentó la mezcla de reacción a 245 °C usando microondas durante 50 min. Se realizó la reacción en 3 lotes. Se disolvió la mezcla de reacción combinada en acetato de etilo (250 ml) y se lavó con agua y salmuera. Se secó la fase orgánica sobre Na_2SO_4 y se retiró el disolvente a presión reducida, y se purificó el producto en bruto sobre una columna de gel de sílice usando el sistema de purificación Biotage Isolera One empleando un gradiente de EtOAc/n-heptano (10/90 $\Rightarrow$ 55/45) proporcionando los compuestos del título como dos regioisómeros (3,3 g, 70 %).

- 20 Regioisómero A (1,9 g) (2-(7-bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-il)isoindolina-1,3-diona)
 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,89 (m, 2H), 7,82 - 7,65 (m, 2H), 7,46 (s, 1H), 7,2-7,26 (m, 1H), 7,19 (d, 1H), 4,71-4,66 (m, 1H), 3,52-3,46 (m, 1H), 3,00 - 2,91 (m, 4H), 2,11 - 2,07 (m, 1H).

- 25 Regioisómero B (1,4 g) (2-(5-bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-il)isoindolina-1,3-diona)
 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,82 (dd, 2H), 7,70 (dd, 2H), 7,18 (d, 1H), 7,10 (d, 1H), 6,86 (t, 1H), 4,57 (m, 1H), 3,63 - 3,57 (m, 1H), 3,53 - 3,25 (m, 1H), 3,08-2,69 (m, 3H), 1,99 (d, 1H).

Etapa C

- 30 A una solución con agitación del compuesto regioisómero A de la Etapa anterior B (980 mg, 2,48 mmoles) en THF (25 ml) se añadió NH_2NH_2 (2 ml). Se agitó la mezcla de reacción durante 2 días. Se separó el sólido por filtración. Se concentró el filtrado a presión reducida, y se disolvió el producto en bruto en DCM (200 ml). Se lavó la fase orgánica con agua y salmuera y se secó sobre Na_2SO_4 . Se retiró el disolvente a presión reducida, se usó el producto en bruto en la siguiente etapa sin más purificación.

35 Etapa D

Al producto en bruto de la etapa anterior (1,1 g) en THF (25 ml) se añadió (Boc)₂O (4,5 g, 20,6 mmoles) y trietilamina (2,5 ml). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche. Se retiró el disolvente y se purificó el producto en bruto sobre una columna de gel de sílice usando el sistema de purificación Biotage Isolera One empleando un gradiente de EtOAc/n-heptano (20/80 => 50/50) proporcionando el compuesto que eluye rápido como el compuesto protegido de di-Boc (650 mg) y el compuesto que eluye lento como el compuesto protegido de mono-

Boc (830 mg).

Di-Boc: (650 mg)

7-Bromo-3-(*tert*-butoxicarbonilamino)-3,4-dihidro-1H-carbazol-9(2H)-carboxilato de *tert*-butilo

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,35 (d, 1H), 7,35 (dd, 1H), 7,23 (d, 1H), 4,68 (s, 1H), 4,10 (s, 1H), 3,09 - 3,01 (m, 3H),

2,53 (dd, 1H), 2,13 - 2,00 (m, 1H), 2,03 - 1,75 (m, 1H), 1,69 (s, 9H), 1,48 (s, 9H).

Mono-Boc: (830 mg)

7-Bromo-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-ilcarbamato de *tert*-butilo

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,45 (d, 1H), 7,30 (d, 3H), 7,20 (dd, 1H), 4,70 (s, 1H), 4,12 (s, 1H), 3,08 (dd, 1H), 2,85-

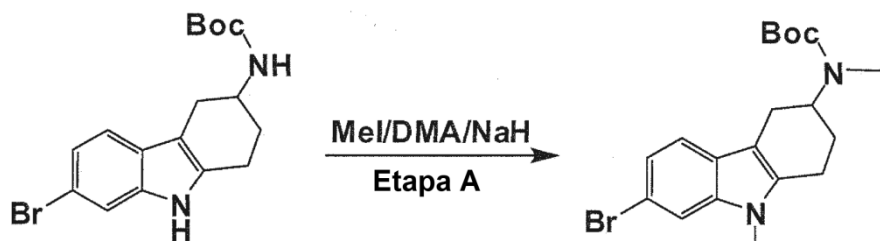
2,81 m, 3H), 2,57 (dd, 2H), 2,15 - 2,12 (m, 1H), 2,01-1,93 (m, 1H), 1,48 (s, 9H).

Etapa E

Se enfrió una solución del compuesto protegido de di-Boc de la etapa anterior (630 mg, 1,35 mmoles) en DMA (5 ml) hasta la temperatura del baño de hielo y se añadió NaH (65 mg, 2,7 mmoles) en porciones. Se agitó la suspensión a temperatura ambiente durante 5 min y se añadió solución de yoduro de metilo (380 mg, 2,7 mmoles). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 h. Se disolvió la mezcla de reacción en diclorometano (250 ml) y se lavó con agua y salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. Se retiró el disolvente y se purificó el producto en bruto sobre una columna de gel de sílice usando el sistema de purificación Biotage Isolera One empleando un gradiente de EtOAc/n-heptano (20/80 => 50/50) proporcionando el compuesto del título (435 mg, 67 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,34 (s, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,23 (d, 1H), 4,50 (m, 1H), 3,28-3,24 (m, 1H), 3,08-3,0 (m, 1H), 2,87 (s, 3H), 2,75 (m, 2H), 1,98 (dd, 3H), 1,68 (s, 9H), 1,50 (s, 9H).

Ejemplo preparativo 43

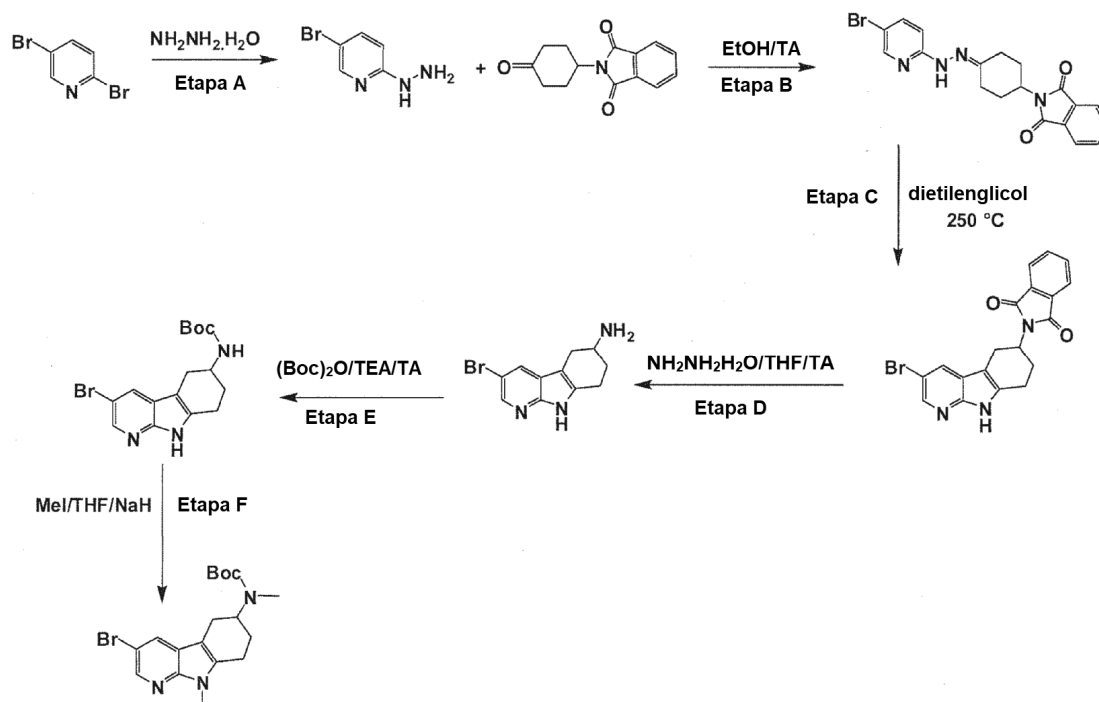


Etapa A

A una solución del compuesto monoprotegido de la Etapa D del Ejemplo preparativo 41 (750 mg, 2,05 mmoles) en DMA (5 ml) se añadió NaH (65 mg, 2,7 mmoles) en porciones. Se agitó la suspensión a temperatura ambiente durante 5 min y se añadió solución de yoduro de metilo (380 mg, 2,7 mmoles). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 h. Se disolvió la mezcla de reacción en diclorometano (150 ml) y se lavó con agua y salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. Se retiró el disolvente y se purificó el producto en bruto sobre una columna de gel de sílice usando el sistema de purificación Biotage Isolera One empleando un gradiente de EtOAc/n-heptano (20/80 => 50/50) proporcionando el compuesto del título (455 mg, 56 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ = 7,40 (d, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,18 (d, 1H), 4,50-4,33 (m, 1H), 3,59 (s, 3H), 2,88-2,74 (m, 7H), 2,08 (s a, 2H), 1,50 (s, 9H).

Ejemplo preparativo 44



Etapa A

- 5 A una solución de 2,5-dibromopiridina (15 g, 64 mmoles) se añadió $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (20 ml). Se sometió la mezcla de reacción a reflujo durante 2 días. Se retiró el disolvente a presión reducida, y se disolvió el producto en bruto en DCM (200 ml) y se lavó con agua y salmuera y se secó sobre Na_2SO_4 . Se retiró el disolvente y se purificó el producto en bruto sobre una columna de gel de sílice usando el sistema de purificación Biotage Isolera One empleando un gradiente de EtOAc/n-heptano (20/80 $\Rightarrow$ 50/50) proporcionando el compuesto del título (5,1 g, 59 % basado en la recuperación de material de partida).
- 10 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,16 (s, 1H), 7,56 (d, 1H), 6,69 (d, 1H), 6,04 (s a, 1H), 3,7 (s a, 2H).

Etapa B

- 15 A una solución del compuesto del título de la Etapa anterior A (1,5 g, 6,7 mmoles) en etanol (100 ml) se añadió derivado de cetona (1,6 g, 6,7 mmoles) en etanol (50 ml). Se agitó la mezcla de reacción durante 5 h a temperatura ambiente. Se retiró el disolvente dando el compuesto del título como un sólido (3,1, cuantitativa). Se usó el producto en la siguiente etapa sin ninguna purificación.

20 Etapa C

- Se cerró una solución del compuesto del título de la Etapa anterior B (3,7 g, 8,9 mmoles) en dietilenglicol (12 ml) en un tubo de vidrio de microondas (20 ml). Entonces, se calentó la mezcla de reacción a 245 °C usando un microondas durante 50 min. Se realizó la reacción en 3 lotes. Se disolvió la mezcla de reacción combinada en acetato de etilo (250 ml) y se lavó con agua y salmuera. Se secó la fase orgánica sobre Na_2SO_4 y se retiró el disolvente a presión reducida, y se purificó el producto en bruto sobre una columna de gel de sílice usando el sistema de purificación Biotage Isolera One empleando un gradiente de EtOAc/n-heptano (20/80 $\Rightarrow$ 70/30) proporcionando los compuestos del título como dos regioisómeros (1 g, 28,5 %). Se usó el producto en la siguiente etapa sin ninguna caracterización.

30 Etapa D

- A una solución con agitación de compuesto de la Etapa anterior C (1,2 mg, 3,0 mmoles) en THF (50 ml) se añadió NH_2NH_2 (5 ml). Se agitó la mezcla de reacción durante 2 días. Se separó el sólido por filtración. Se concentró el filtrado a presión reducida, y se disolvió el producto en bruto en DCM (200 ml). Se lavó la fase orgánica con agua y salmuera y se secó sobre Na_2SO_4 . Se retiró el disolvente a presión reducida, se usó el producto en bruto (890 mg) en la siguiente etapa sin ninguna más purificación.

Etapa E

- 40 Al producto en bruto de la Etapa anterior D (0,89 g) en THF (20 ml) se añadió $(\text{Boc})_2\text{O}$ (2 g, 9,1 mmoles) y trietilamina

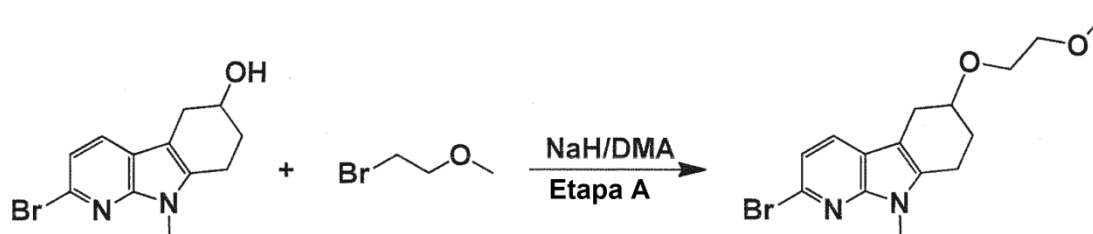
(5 ml). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche. Se retiró el disolvente y se purificó el producto en bruto sobre una columna de gel de sílice usando el sistema de purificación Biotage Isolera One empleando un gradiente de EtOAc/n-heptano (20/80 => 60/40) proporcionando el compuesto del título (0,77 g, 24 % de rendimiento global de 3 etapas).

- 5 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 11,50 (s, 1H), 8,12 (d, 1H), 7,98 (d, 1H), 7,01 (d, 1H), 3,78 - 3,69 (m, 1H), 3,32 (s, 3H), 2,91-2,86 (m, 1H), 2,77-2,70 (m, 2H), 2,47-2,41 (m, 1H), 2,01 - 1,97 (m, 1H), 1,79 - 1,69 (m, 1H), 1,41 (s, 9H).

Etapa F

- 10 A una solución del compuesto protegido con Boc de la Etapa E anterior (700 mg, 1,9 mmoles) en DMA (10 ml) se añadió NaH (180 mg, 7,5 mmoles) en porciones. Se agitó la suspensión a temperatura ambiente durante 10 min y se añadió solución de yoduro de metilo (1,2 g, 8 mmoles). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 h. Se disolvió la mezcla de reacción en acetato de etilo (250 ml) y se lavó con agua y salmuera y se secó sobre Na_2SO_4 . Se retiró el disolvente y se purificó el producto en bruto sobre una columna de gel de sílice usando el sistema de purificación Biotage Isolera One empleando un gradiente de EtOAc/n-heptano (25/75 => 80/20) proporcionando el compuesto del título (435 mg, 67 %).
- 15 RMN ^1H (400 MHz, DMSO) δ 8,20 (d, 1H), 8,06 (d, 1H), 4,26 (m, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,00-2,88 (m, 2H), 2,79 (s, 3H), 2,73-2,70 (m, 2H), 2,04 -1,99 (m, 2H), 1,42 (s, 9H).

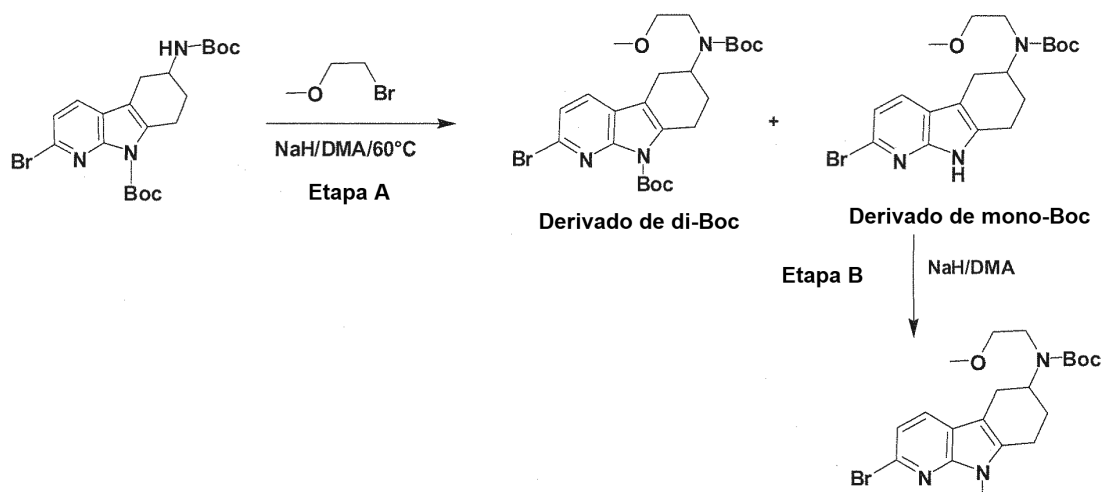
20 Ejemplo preparativo 45



Etapa A

- 25 A una solución del compuesto del título (0,25 g, 0,88 mmoles) en DMA (5 ml) se añadió NaH (60 mg, 2,5 mmoles) y se agitó la suspensión durante 5 min. Entonces, se añadió la solución de 1-bromo-2-metoxietano (245 mg, 1,77 mmoles). Se agitó la mezcla de reacción durante 3 h a 50 °C sobre un baño de arena. Se disolvió la mezcla de reacción en EtOAc (150 ml), y se lavó con agua y salmuera y se secó sobre Na_2SO_4 . Se purificó el producto sobre una
- 30 columna de gel de sílice usando el sistema de purificación Biotage Isolera One empleando un gradiente de EtOAc/n-heptano (20/80 => 80/20) proporcionando el compuesto del título (0,255 g, 85 %).
- RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,56 (d, 1H), 7,14 (d, 1H), 3,91 - 3,85 (m, 1H), 3,77 - 3,74 (m, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,59 (t, 2H), 3,42 (s, 3H), 3,07 (dd, 1H), 2,93-2,86 (m, 1H), 2,78 - 2,69 (m, 2H), 2,24 - 2,21 (m, 1H), 2,10 - 2,01 (m, 1H).

35 Ejemplo preparativo 46



Etapa A

A una solución del compuesto del título de la Etapa G del Ejemplo preparativo 28 (400 mg, 0,858 mmoles) en DMA (5 ml) se añadió NaH (31 mg, 1,29 mmoles). Se agitó la suspensión durante 5 min a temperatura ambiente y se añadió 1-bromo-2-metoxietano (120 mg, 0,869 mmoles). Se calentó la mezcla de reacción a 50 °C durante la noche. Se enfrió la mezcla de reacción, y se disolvió en acetato de etilo (150 ml) y se lavó con agua y salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. Se retiró el disolvente a presión reducida y se purificó el producto en bruto sobre una columna de gel de sílice usando el sistema de purificación Biotage Isolera One empleando un gradiente de EtOAc/n-heptano (1/99 => 20/80) proporcionando el compuesto del título (150 mg, 41 %).

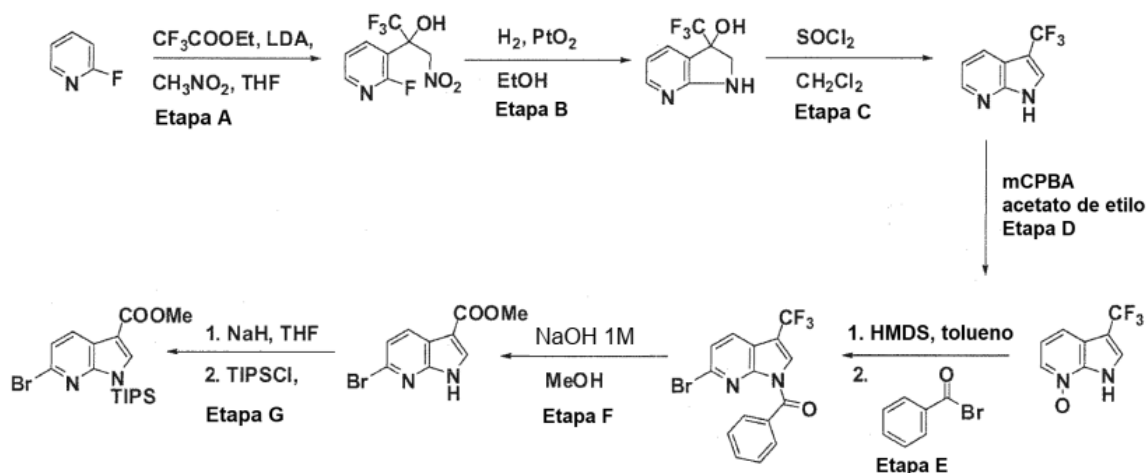
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,50 (d, 1H), 7,10 (d, 1H), 4,69 (d, 1H), 4,38-4,14 (m, 2H), 4,04 (s, 1H), 3,65 (t, 2H), 3,24 (s, 3H), 3,01 (dd, 1H), 2,85-2,82 (m, 1H), 2,50 (dd, 1H), 2,19-2,06 (m, 1H), 1,95-1,86 (m, 1H), 1,42 (s, 9H)

Etapa B

A una solución de derivado de mono-Boc de la etapa anterior (80 mg, 0,188 mmoles) en DMA (2 ml) se añadió NaH (7 mg, 0,28 mmoles). A esta suspensión se añadió yoduro de metilo (39 mg, 0,28 mmoles). Se agitó la mezcla de reacción durante 2 h. Entonces se disolvió la mezcla de reacción en acetato de etilo (150 ml) y se lavó con agua y salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. Se retiró el disolvente y se purificó el producto en bruto sobre una columna de gel de sílice usando el sistema de purificación Biotage Isolera One empleando un gradiente de EtOAc/n-heptano (10/90 => 60/40) proporcionando el compuesto del título (70 mg, 85 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,53 (d, 1H), 7,13 (d, 1H), 4,49-4,24 (m, 4H), 3,70-3,67 (m, 2H), 3,27 (s, 3H), 3,27-2,70 (m, 6H), 2,04-2,03 (m, 2H), 1,48 (s, 9H).

Ejemplo preparativo 47



Etapa A

A una solución de solución de LDA 1,8 M (33,0 ml, 59,3 mmoles) en tetrahidrofurano (150 ml) a -75 °C se añadió 2-fluoropiridina comercialmente disponible (4,25 ml, 49,4 mmoles). Se agitó la mezcla durante 4 h a esta temperatura. A la suspensión resultante, se añadió trifluoroacetato de etilo (7,08 ml, 59,3 mmoles), durante lo cual la temperatura interna no debió subir por encima -45 °C. Se calentó la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente. Se añadió nitrometano (5,31 ml, 99 mmoles) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche. Se diluyó la suspensión con acetato de etilo (100 ml) y 50 ml de HCl 1,2 M. Se separó la fase orgánica, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a sequedad. Se suspendió el residuo en diclorometano y se filtró proporcionando el compuesto del título como cristales blancos (6,14 g). Se concentraron a sequedad las aguas madres y se purificaron por cromatografía ultrarrápida en acetato de etilo/n-heptano (20/80 a 35/65) dando material adicional (4,45 g). El rendimiento global fue 10,59 g (84 %).

Etapa B

Se disolvió el compuesto del título de la Etapa A anterior (4,45 g, 17,51 mmoles) en etanol (50 ml) y se agitó bajo hidrógeno (0,141 g, 70,0 mmoles) con óxido de platino (IV) hidratado (0,398 g, 1,751 mmoles). Después del consumo de la cantidad teórica de hidrógeno, se filtró la solución, y se sometió el filtrado a reflujo durante la noche. Posteriormente, se retiró el disolvente a presión reducida. Se obtuvo el compuesto del título después de la purificación cromatográfica usando un gradiente de diclorometano/metanol (98/2 a 9/1) proporcionando el compuesto del título (1,2 g, 34 %).

EM (ESI); m/z = 204,86 (MH^+)

Etapas C

- 5 A una solución del compuesto del título de la Etapa B anterior (1,2 g, 5,88 mmoles) en tetrahidrofurano (15 ml) y piridina (0,951 ml, 11,76 mmoles) se añadió cloruro de tionilo (0,858 ml, 11,76 mmoles) a 0 °C. Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 24 h. Se vertió la mezcla de reacción en agua con hielo. Se neutralizó la mezcla (pH 6) con una solución saturada de carbonato sódico. Se extrajo la fase acuosa con diclorometano. Se recogieron las fases orgánicas, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a sequedad. Se retiró la piridina residual
- 10 mediante la adición de tolueno y concentración a sequedad 3 veces proporcionando el compuesto del título como un sólido marrón (1,13 g, 100 %).
- EM (ESI); m/z = 186,88 (MH^+)

Etapas D

- 15 A una solución de ácido 3-cloroperbenzoico (1,571 g, 9,11 mmoles) en tetrahidrofurano (50 ml) se añadió a 0 °C el compuesto del título de la Etapa C anterior (1,130 g, 6,07 mmoles) en porciones. Se agitó la solución resultante a temperatura ambiente durante 4 h. Se concentró a sequedad la mezcla de reacción. Se trituró el producto en bruto en dietil éter y luego se filtró (esto se repitió varias veces). Se concentraron a sequedad las aguas madres y se purificaron
- 20 por cromatografía ultrarrápida usando diclorometano/metanol proporcionando el compuesto del título (1,37 g, 67 %).
- EM (ESI); m/z = 202,84 (MH^+)

Etapas E

- 25 A una solución del compuesto del título de la Etapa D anterior (0,513 g, 1,430 mmoles) en tolueno seco (30 ml) se añadió al mismo tiempo una solución de hexametildisilazano (0,6 ml, 2,86 mmoles) en tolueno y una solución de bromuro de benzoilo (0,421 ml, 3,58 mmoles) en tolueno. Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 3 h. Se concentró a sequedad la mezcla de reacción. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida
- 30 usando acetato de etilo/n-heptano (15/85 a 35/65) proporcionando el compuesto del título como un sólido blanco (0,190 g, 36 %).

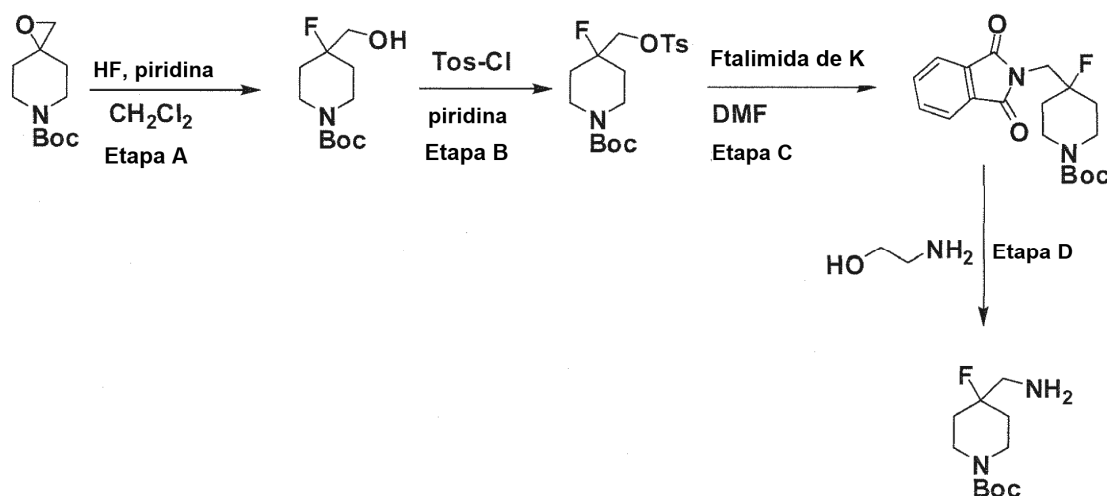
Etapas F

- 35 A una solución del compuesto del título de la Etapa E anterior (0,19 g, 0,515 mmoles) en metanol (10 ml) se añadió una solución acuosa 1 M de hidróxido sódico (1,544 ml, 1,544 mmoles). Se agitó la solución resultante a temperatura ambiente durante 10 h. Entonces se retiró el metanol a presión reducida. Se disolvió el residuo en acetato de etilo y bicarbonato sódico saturado. Se separó la fase orgánica, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a sequedad proporcionando el compuesto del título como un sólido blanco (0,122 g, 89 %).

Etapas G

- A una solución del compuesto del título de la Etapa F anterior (0,122 g, 0,460 mmoles) en tetrahidrofurano seco (10 ml) se añadió a 0 °C hidruro de sodio al 60 % (0,019 g, 0,483 mmoles) en porciones. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 20 minutos y luego se añadió cloruro de triisopropilsililo (0,099 ml, 0,460 mmoles). Se
- 45 agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 2 h. Se concentró a sequedad la mezcla de reacción. Se diluyó el residuo con acetato de etilo. Se realizó una extracción con bicarbonato saturado y salmuera. Se recogieron las fases orgánicas, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a sequedad. Se purificó el producto en bruto por cromatografía ultrarrápida usando acetato de etilo/n-heptano (15/85 a 40/60) proporcionando el compuesto del título como un sólido blanco (0,188 g, 99 %).
- 50 RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1,12 (d, 18H); 1,82 (h, 3H); 3,91 (s, 3H); 7,31 (d, 1H); 7,94 (s, 1H); 8,21 (d, 1H)
- RMN ^{13}C Dept135 (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 11,89; 17,99; 51,31; 121,62; 131,43; 137,75

Ejemplo preparativo 48



Etapa A

- 5 Se enfrió una mezcla de 0,6 ml de una solución a ~70 % de fluoruro de hidrógeno en piridina y diclorometano (10 ml) hasta -10°C , y se añadió gota a gota una solución de epóxido comercialmente disponible (2 g, 9,38 mmoles) en diclorometano (10 ml). Entonces se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 4 h, se diluyó con diclorometano y se lavó con una solución acuosa saturada de carbonato sódico. Se separó la fase orgánica, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se retiraron los disolventes dando un residuo que se purificó por cromatografía sobre sílice usando un
- 10 gradiente de acetato de etilo/n-heptano (20/80 $\rightarrow$ 50/50) proporcionando el compuesto del título como un aceite amarillo (1,44 g, 66 %).
- RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ = 1,44 (s, 9H), 1,47-1,63 (m, 2H), 1,85 (m, 2H), 3,08 (m, 2H), 3,56 (s, 1H), 3,61 (s, 1H), 3,92 (s a, 2H).
- EM (ESI); m/z = 233,98 (MH^+)

Etapa B

- Se disolvió el compuesto del título de la Etapa A anterior (1,44 g, 6,17 mmoles) en piridina (6 ml) y se enfrió la solución hasta 0°C . Se añadió cloruro de p-toluenosulfonilo (1,29 g, 6,79 mmoles) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 4 h. Se diluyó la mezcla de reacción con diclorometano (250 ml) y se lavó con agua (50 ml). Se secó la fase orgánica sobre Na_2SO_4 , se filtró y se retiró el disolvente. Se purificó el residuo usando un sistema de cromatografía ultrarrápida Biotage (acetato de etilo/n-heptano: 20/80 $\rightarrow$ 50/50) proporcionando el compuesto del título como un aceite
- 20 amarillo (2,2 g, 92 %).
- RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ = 1,47 (s, 9H), 1,49-1,63 (m, 4H), 1,80 (m, 2H), 2,46 (s, 3H), 3,03 (m, 2H), 3,96 (s a, 2H), 7,36 (d, 2H), 7,79 (d, 2H).

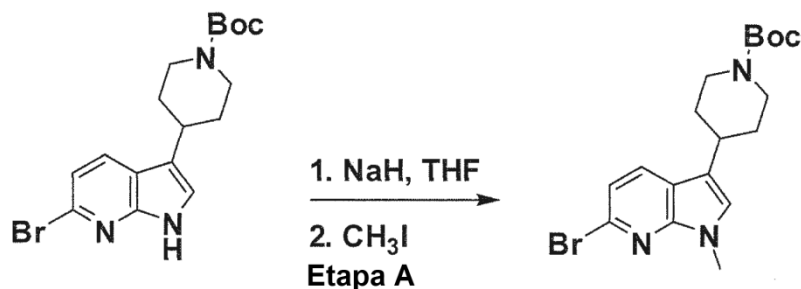
Etapa C

- Se disolvió el compuesto del título de la Etapa B anterior (2,2 g, 5,68 mmoles) en *N,N'*-dimetilformamida (22 ml). Se añadió ftalimida de potasio (1,052 g, 5,68 mmoles) y se calentó la mezcla a 150°C durante 12 h. Después del enfriamiento hasta temperatura ambiente, se añadió agua (100 ml) y se extrajo la mezcla con acetato de etilo (3 x 250 ml). Se secó la fase orgánica sobre Na_2SO_4 , se filtró y se retiró el disolvente proporcionando el compuesto del título como un sólido blanco (2,45 g) que se usó directamente para la siguiente etapa.
- 35 EM (ESI); m/z = 362,9 (MH^+)

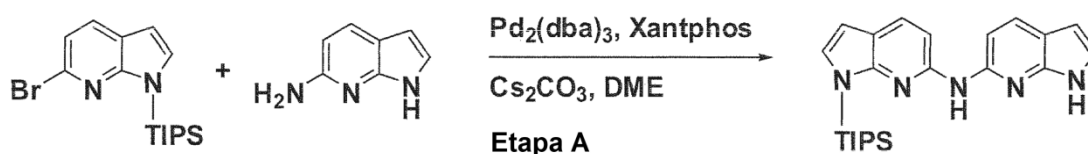
Etapa D

- Se suspendió el compuesto del título de la Etapa C anterior (2,45 g) en etanolamina (6 ml). Se calentó la mezcla a 60°C durante 2,5 h. Después del enfriamiento hasta temperatura ambiente, se añadió agua (50 ml) y se extrajo la mezcla con acetato de etilo (3 x 250 ml). Se secó la fase orgánica sobre Na_2SO_4 , se filtró y se retiró el disolvente. Se purificó el residuo usando un sistema de cromatografía ultrarrápida Biotage (metanol/diclorometano: 20/80 $\rightarrow$ 50/50) proporcionando el compuesto del título como un aceite amarillo (0,67 g, 46 % para 3 etapas).
- 40 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ = 1,44 (s, 9H), 1,56 (m, 4H), 1,84 (m, 2H), 3,06 (m, 2H), 3,94 (s a, 2H).
- EM (ESI); m/z = 177,04 ($\text{M}-t\text{-Bu}+\text{H}^+$), 217,96 ($\text{M}-\text{Me}+\text{H}^+$), 233,01 ($\text{M}+\text{H}^+$)

Ejemplo preparativo 49

**Etapa A**

- 5 A una solución del compuesto del título del Ejemplo preparativo 14, Etapa D (1 g, 2,63 mmoles) en tetrahidrofurano seco (25 ml) se añadió a 0 °C hidruro de sodio (0,111 g, 2,89 mmoles, 60 % en aceite mineral) en porciones. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos, entonces se añadió yoduro de metilo (0,491 ml, 7,89 mmoles). Se concentró a sequedad la solución. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida en acetato de etilo/n-heptano (15 % al 40 %) proporcionando el compuesto del título como un sólido blanco (0,98 g, 95 %).
- 10 MS ESI: 394,48/396,48 (M+H)

Ejemplo preparativo 50

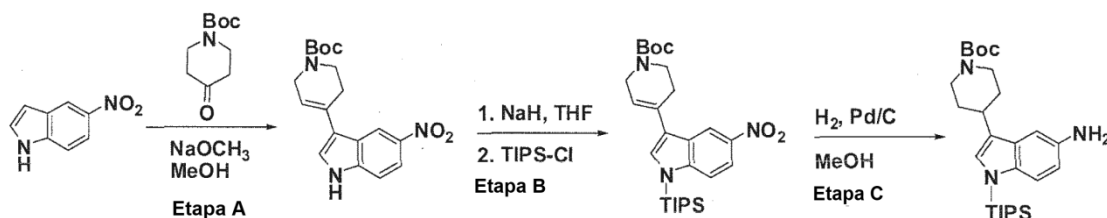
- 15 **Etapa A**

Se añadió 1,2-dimetoxietano (3 ml) a una mezcla del compuesto del título del Ejemplo preparativo 3 (0,021 g, 0,156 mmoles), el compuesto del título del Ejemplo preparativo 1, Etapa D (0,050 g, 0,141 mmoles), complejo de tris(dibencilidenacetona)dipaladio-cloroformo (0,013 g, 0,014 mmoles), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (Xantphos, 0,008 g, 0,014 mmoles) y carbonato de cesio (0,09 g, 0,283 mmoles). Se desgasificó la mezcla de reacción durante 3 minutos a temperatura ambiente bajo argón y se sometió a sonicación. Entonces se calentó el vial hasta 100 °C durante 1 h. Se extrajo la mezcla de reacción con acetato de etilo y salmuera. Se recogieron las fases orgánicas, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a sequedad. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida usando una mezcla de acetato de etilo/n-heptano proporcionando el compuesto del título como un sólido blanco (0,07 g, 12 %).

25 EM ESI: 406,06 (M+H)

Ejemplo preparativo 51

30

**Etapa A**

- 35 A una solución de 5-nitro-indol comercialmente disponible (3,4 g, 20,9 mmoles) y 1-Boc-4-piperidona (6 g, 31,3 mmoles) en metanol (50 ml) se añadió (28 %) metóxido de sodio en metanol (10 ml) y se calentó la mezcla de reacción a 80 °C durante 2 d. Se separó por filtración el producto precipitado y se secó proporcionando el compuesto del título como un sólido amarillo (5,1 g, 72 %)
- RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,42 (s, 9H), 3,2 (m, 2H), 3,56 (t, 2H), 4,0 (m, 2H), 6,17 (s, 1H) 7,54 (d, 1H) 7,69

(s, 1H) 8,00 (d, 1H), 8,69 (s, 1H)

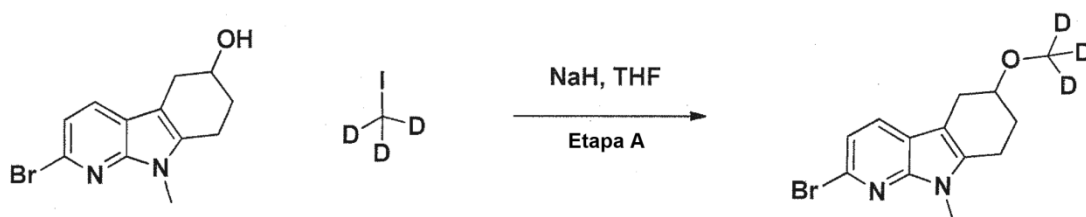
Etapa B

- 5 A una solución del compuesto del título de la Etapa A anterior (4 g, 11,6 mmoles) en tetrahidrofurano (150 ml) se añadió hidruro de sodio (0,42 g, 17,4 mmoles) en porciones. Se agitó la suspensión coloreada de rojo oscuro a temperatura ambiente durante 10 minutos. Entonces se añadió cloruro de triisopropilsililo (2,23 g, 11,6 mmoles) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche. Se inactivó la mezcla de reacción con agua y se retiraron los disolventes. Se suspendió el residuo en acetato de etilo (200 ml) y se retiró el material de partida por filtración. Se concentró el filtrado y se purificó el residuo sobre una columna de gel de sílice (acetato de etilo/n-heptano (20/80) -> (60/40)) proporcionando el compuesto del título (2 g, 66 %).
- 10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,14 (d, 18H), 1,51 (s, 9H), 1,67-1,71 (m, 3H), 3,69-3,75 (m, 4H), 4,17 (s, 2H), 6,18 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,49 (d, 1H), 8,06 (d, 1H), 8,78 (s, 1H)

15 Etapa C

- A una solución del compuesto del título de la Etapa B anterior (2 g, 4 mmoles) en acetato de etilo (150 ml) se añadió 10 % de Pd/C (0,5 g). Se evacuó el matraz y se rellenó con gas hidrógeno. Entonces, se agitó la mezcla de reacción bajo una atmósfera de hidrógeno durante la noche. Se separó la mezcla de reacción por filtración y se secó proporcionando el producto en bruto, que se purificó por una columna de gel de sílice usando acetato de etilo/n-heptano (20/80 -> 50/50) proporcionando el compuesto del título (1,31 g, 69 %).
- 20 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,14 (d, 18H), 1,51 (s, 9H), 1,61-1,69 (m, 5H), 2,02-2,05 (m, 2H), 2,89-2,91 (m, 3H), 4,23-4,24 (m, 2H), 6,68-6,70 (m, 1 H), 6,92 (s, 1H), 6,99 (d, 1H), 7,30 (d, 1H)

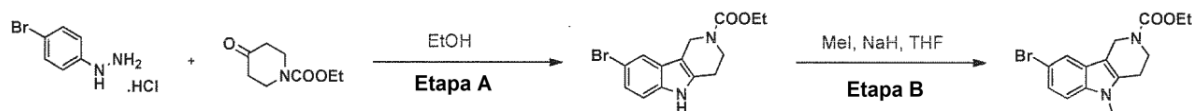
25 Ejemplo preparativo 52



30 Etapa A

- A una solución del compuesto del título de la Etapa F del Ejemplo preparativo 33 (0,150 g, 0,534 mmoles) en tetrahidrofurano seco (volumen: 10 ml) se añadió hidruro de sodio al 60 % (0,022 g, 0,560 mmoles) en porciones. Después de 30 min a temperatura ambiente, se añadió d₃-yodometano (0,040 ml, 0,640 mmoles) gota a gota. Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 12 h. Se concentró a sequedad la mezcla de reacción. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida en acetato de etilo/n-heptano 15 % a 50 % proporcionando el compuesto esperado como un sólido amarillento (0,95 g, 60 %).
- 35 EM (ESI); m/z = 298,65/300,68 (MH⁺)

40 Ejemplo preparativo 53



Etapa A

- 45 A etanol con agitación (45 ml) se añadió etilcarbeto-4-piperidona (8,81 ml, 58,4 mmoles) y clorhidrato de 4-bromofenilhidracina (13,06 g, 58,4 mmoles). Se calentó la mezcla resultante hasta 140 °C durante 2 h, luego se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se filtró la suspensión y se aclaró con EtOH/agua 1:1. Se secó la torta a 120 °C durante 1 h proporcionando el compuesto del título como un sólido blanquecino (12,75 g, 67 %).
- 50 EM (ESI); m/z = 323,54/325,54 (MH⁺)

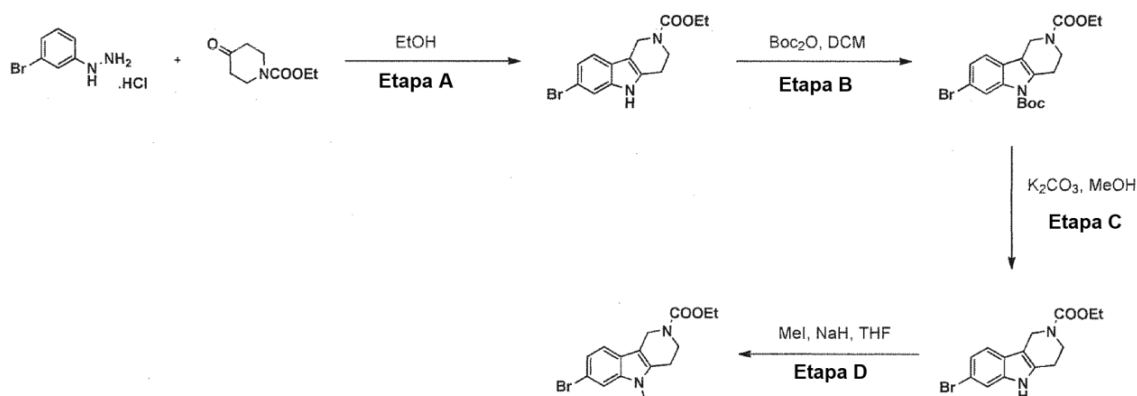
Etapa B

A una solución del compuesto del título de la Etapa A (2,5 g, 7,74 mmoles) en tetrahidrofurano (75 ml) se añadió

hidruro de sodio al 60 % (0,311 g, 8,12 mmoles) en porciones a 0 °C. Después de 30 min a temperatura ambiente, se añadió gota a gota yodometano (0,532 ml, 8,51 mmoles) y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 4 h. Se concentró a sequedad la mezcla de reacción. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida en acetato de etilo/n-heptano (15 a 35 %) proporcionando el compuesto del título como un sólido blanco (2,52 g, 97 %).

5 EM (ESI); m/z = 337,66/339,61 (MH^+)

Ejemplo preparativo 54



10

Etapa A

A etanol con agitación (45 ml) se añadió etilcarbetoxy-4-piperidona (4,41 ml, 29,2 mmoles) y clorhidrato de 3-bromofenilhidracina (6,53 g, 29,2 mmoles). Se calentó la mezcla resultante hasta 140 °C durante 12 h, luego se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se filtró la suspensión y se aclaró con EtOH/agua 1:1 proporcionando el producto del título como una mezcla de 2 isómeros (2,98 g, 32 %).

15

Etapa B

A una solución del compuesto del título de la Etapa A (2,979 g, 9,22 mmoles) en diclorometano (150 ml) se añadió DMAP (0,056 g, 0,461 mmoles) y luego Boc_2O (2,68 ml, 11,52 mmoles). Se agitó la solución resultante a temperatura ambiente durante 2 h. Se concentró a sequedad la mezcla de reacción. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida (2 x) usando acetato de etilo/n-heptano (10 % al 20 %) proporcionando el compuesto del título como un sólido blanco (1,82 g, 47 %).

20

25 RMN ^1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 1,30 (t, J =8,0Hz, 3H); 1,66 (s, 9H); 3,08 (sl, 2H); 3,79 (sl, 2H); 4,20 (q, J =8,0Hz, 2H); 4,59 (s, 2H); 7,23 (d, J =8,0Hz, 1H); 7,34 (dd, J_1 = 1,6Hz, J_2 =8,0Hz, 1H); 8,36 (sl, 1H)

Etapa C

A una suspensión del compuesto del título de la Etapa B (1 g, 2,362 mmoles) en metanol (25 ml) se añadió carbonato de potasio (0,979 g, 7,09 mmoles). Se sometió a reflujo la mezcla resultante durante 3 h. Se concentró a sequedad la mezcla de reacción. Se extrajo el residuo con acetato de etilo y salmuera. Se recogieron las fases orgánicas, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a sequedad. Se purificó el producto en bruto por cromatografía ultrarrápida en acetato de etilo/n-heptano mezcla proporcionando el compuesto del título como un sólido blanco (0,746 g, 98 %).

30

35

EM (ESI); m/z = 323,60/325,61 (MH^+)

Etapa D

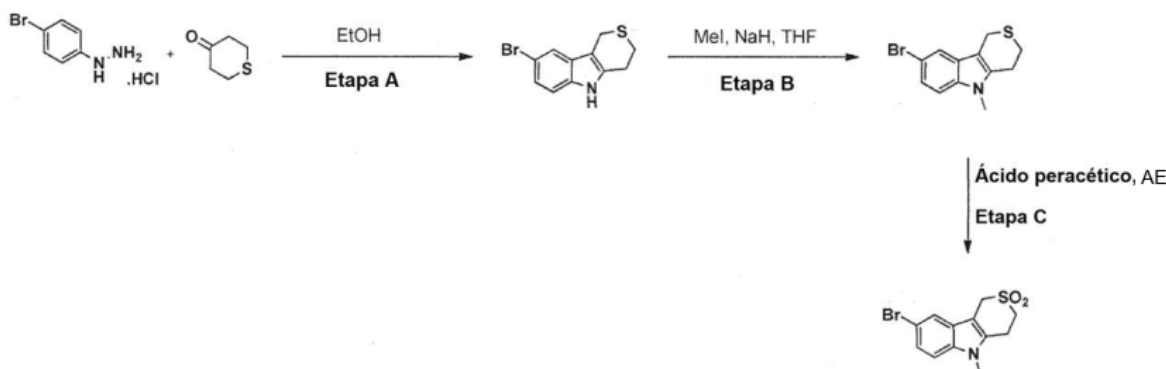
A una solución del compuesto del título de la Etapa C (0,746 g, 2,308 mmoles) en tetrahidrofurano seco (25 ml) se añadió a 0 °C hidruro de sodio al 60 % (0,101 g, 2,424 mmoles) en porciones. Después de 30 min agitación a temperatura ambiente, se añadió gota a gota yodometano (0,166 ml, 2,65 mmoles). Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 4 h. Se concentró a sequedad la mezcla resultante y se purificó el producto en bruto por cromatografía ultrarrápida en acetato de etilo/n-heptano mezcla proporcionando el compuesto esperado como un sólido blanco (0,657 g, 84 %).

40

45

EM (ESI); m/z = 337,66/339,56 (MH^+)

Ejemplo preparativo 55



Etapa A

- 5 A una mezcla de (4-bromofenil)hidracina, HCl (1 g, 4,47 mmoles) y dihidro-2H-tiopiran-4(3H)-ona (0,520 g, 4,47 mmoles) se añadió etanol absoluto (volumen: 20 ml). Se agitó la suspensión resultante a temperatura ambiente durante 2 h. Se concentró a sequedad la suspensión resultante, conduciendo a la hidrazona correspondiente. Se repartió el sólido en viales de microondas y se suspendió en etanol (volumen: 15 ml). Se calentó la suspensión resultante por microondas hasta 125 °C durante 25 min. Se añadió gota a gota la mezcla de reacción en agua con
- 10 agitación vigorosa. Se filtró la suspensión beis resultante y luego se secó bajo aire durante la noche. Cristalizó el producto en bruto en etanol. Se recuperó el producto restante en las aguas madres por cromatografía ultrarrápida en DCM/MeOH 2 % a 5 %. Proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco (4,16 g, 87 %).
- RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ= 3,02 (s, 4H); 3,82 (s, 2H); 7,16 (d, J=8,4Hz, 1H); 7,24 (dd, J₁=1,6Hz, J₂=8,4hz, 1H); 7,58 (d, J=2,0hz, 1H); 7,82 (sl, 1H)
- 15 RMN ¹³C (400 MHz, CDCl₃): δ= 22,53; 25,17; 25,57; 111,89; 120,28; 124,42

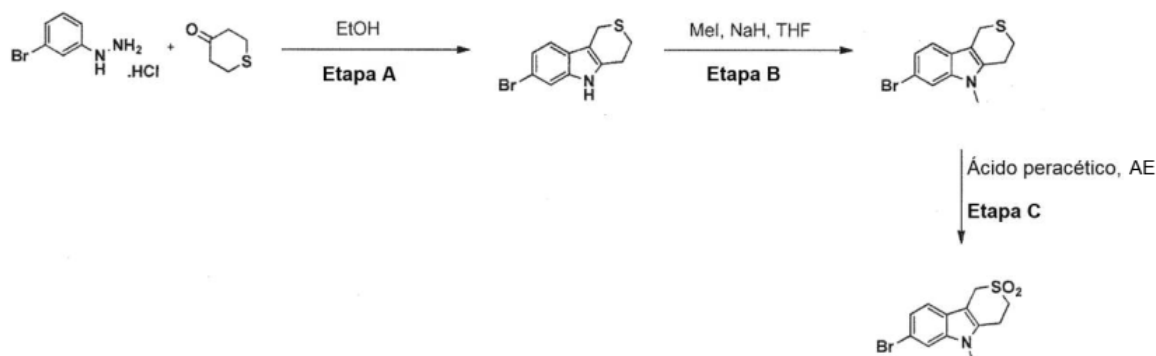
Etapa B

- A una solución del compuesto del título de la Etapa A (0,809 g, 3,02 mmoles) en tetrahidrofurano seco (volumen: 50 ml) se añadió a 0 °C hidruro de sodio al 60 % (0,139 g, 3,32 mmoles). Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 30 min, entonces se añadió yodometano (0,283 ml, 4,53 mmoles). Se agitó la solución resultante a temperatura ambiente durante 12 h. Se concentró a sequedad la mezcla y se purificó el producto en bruto por cromatografía ultrarrápida en acetato de etilo/n-heptano 10-30 % proporcionando el compuesto del título como un sólido amarillo (0,811 g, 95 %).
- 25

Etapa C

- A una solución del compuesto del título de la Etapa B (0,5 g, 1,772 mmoles) en acetato de etilo (volumen: 4 ml) se añadió ácido peracético (0,706 ml, 3,72 mmoles) gota a gota a 0 °C. Se agitó la suspensión amarilla clara a temperatura ambiente durante 4 h. Se concentró a sequedad la mezcla de reacción. Se purificó el producto en bruto por cromatografía ultrarrápida en acetato de etilo/n-heptano 40 % al 65 % proporcionando el compuesto esperado como un sólido amarillento (0,320 g, 57 %).
- 30 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ= 3,31 (t, J=6,4Hz, 2H); 3,52 (t, J=6,4Hz, 2H); 3,66 (s, 3H); 4,46 (s, 2H); 7,26 (dd, J₁=2,0Hz, J₂=8,8Hz, 1H); 7,43 (d, J=8,8hz, 1H); 7,68 (d, J=2,0Hz, 1H)
- 35

Ejemplo preparativo 56



Etapa A

A una mezcla de (3-bromofenil)hidracina, HCl (1 g, 4,47 mmoles) y dihidro-2H-tiopiran-4(3H)-ona (0,520 g, 4,47 mmoles) se añadió etanol absoluto (Volumen: 20 ml). Se agitó la suspensión resultante a temperatura ambiente durante 2 h. Se concentró a sequedad la suspensión resultante conduciendo a la hidrazona correspondiente. El sólido se repartió en viales de microondas y se suspendió en etanol (Volumen: 15 ml). Se calentó la suspensión resultante por microondas hasta 125 °C durante 25 min. Se añadió gota a gota la mezcla en agua con agitación vigorosa. Se realizó una extracción en DCM con HCl 1 M y agua. Se recogieron las fases orgánicas, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a sequedad. Se purificó el producto en bruto por cromatografía ultrarrápida en DCM/MeOH 95:5 proporcionando el compuesto del título como un sólido beis (0,328 g, 27 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ= 3,02 (s, 4H); 3,84 (s, 2H); 7,13-7,38 (m, 2H); 7,43 (s, 1H); 7,78 (sl, 1H)

Etapas B

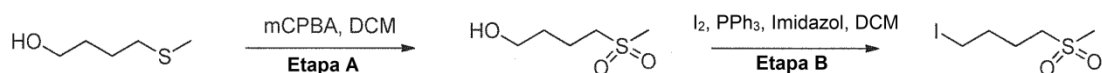
A una solución del compuesto del título de la Etapa A (0,298 g, 1,111 mmoles) en tetrahidrofurano seco (volumen: 20 ml) se añadió a 0 °C hidruro de sodio al 60 % (0,0488 g, 1,167 mmoles). Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 30 min, entonces se añadió yodometano (0,076 ml, 1,222 mmoles). Se agitó la solución resultante a temperatura ambiente durante 12 h. Se concentró a sequedad la mezcla y se purificó el producto en bruto por cromatografía ultrarrápida en acetato de etilo/n-heptano 10-30 % proporcionando el compuesto del título como un sólido blanco (0,310 g, 99 %).

Etapas C

A una solución del compuesto del título de la Etapa B (0,3 g, 1,063 mmoles) en acetato de etilo (relación: 1.000, volumen: 20 ml) se añadió una solución de ácido peracético (0,403 ml, 2,126 mmoles) en acetato de etilo (relación: 1.000, volumen: 20,00 ml) gota a gota a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 12 h. Se extrajo la mezcla de reacción con agua y una solución saturada de Na₂CO₃. Se recogieron las fases orgánicas, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a sequedad. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida en acetato de etilo/n-heptano 40 % al 65 % proporcionando el compuesto esperado como un sólido blanco (0,160 g, 48 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ= 3,35 (sl, 4H); 3,62 (s, 3H); 4,33 (sl, 2H); 7,21 (sl, 2H); 7,42 (s, 1H)

Ejemplo preparativo 57



Etapas A

A una solución enfriada en hielo de 4-(metiltio)butan-1-ol (2,5 g, 20,80 mmoles) en diclorometano seco (volumen: 250 ml) se añadió ácido meta-cloroperoxibenzoico (mCPBA; 9,32 g, 41,6 mmoles) en porciones. Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 20 h. Se concentró a sequedad la solución. Se disolvió el residuo en una mezcla de dietil éter y agua. Se extrajo el ácido benzoico en dietil éter. Se concentró a sequedad la fase acuosa. Se diluyó el residuo con DCM y se cargó la solución concentrada en un Samplet. Se purificó el producto en bruto por cromatografía ultrarrápida en DCM/MeOH 3 a 10 % proporcionando el compuesto del título como un aceite incoloro (2,95 g, 93 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ= 1,59-1,75 (m, 2H); 1,85-2,01 (m, 2H); 2,67 (sl, 1H); 2,90 (s, 3H); 3,06 (dd, J₁=J₂=8,0Hz, 2H); 3,64 (q, J=5,6Hz, 2H)

RMN ¹³C Dept135 (400 MHz, CDCl₃): δ= 22,17; 33,89; 43,46; 57,39; 64,50

Etapas B

A una mezcla del compuesto del título de la Etapa A (2,95 g, 19,38 mmoles), trifenilfosfina (7,62 g, 29,1 mmoles) e imidazol (1,979 g, 29,1 mmoles) en diclorometano (volumen: 250 ml) se añadió una solución de yodo (7,38 g, 29,1 mmoles) gota a gota. Se agitó la solución resultante a temperatura ambiente durante 24 h. Se concentró la mezcla de reacción hasta la mitad, luego se añadió agua. Se filtró la suspensión y se realizó la extracción con una solución de Na₂SO₃. Se recogieron las fases orgánicas, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a sequedad. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida en acetato de etilo/n-heptano 40 % a 60 % proporcionando el compuesto esperado como un sólido blanco (1,2 g, 24 %).

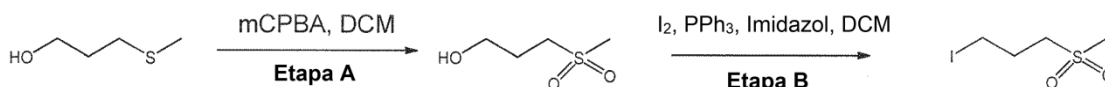
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ= 1,93-2,10 (m, 4H); 2,94 (s, 3H); 3,05 (t, J=7,6Hz, 2H); 3,23 (t, J=6,2Hz, 2H)

RMN ¹³C Dept135 (400 MHz, CDCl₃): δ= 4,84; 23,47; 31,56; 40,66 (CH₃); 53,45

Ejemplo preparativo 58

Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo preparativo 54, excepto que se usaron los derivados de propilo

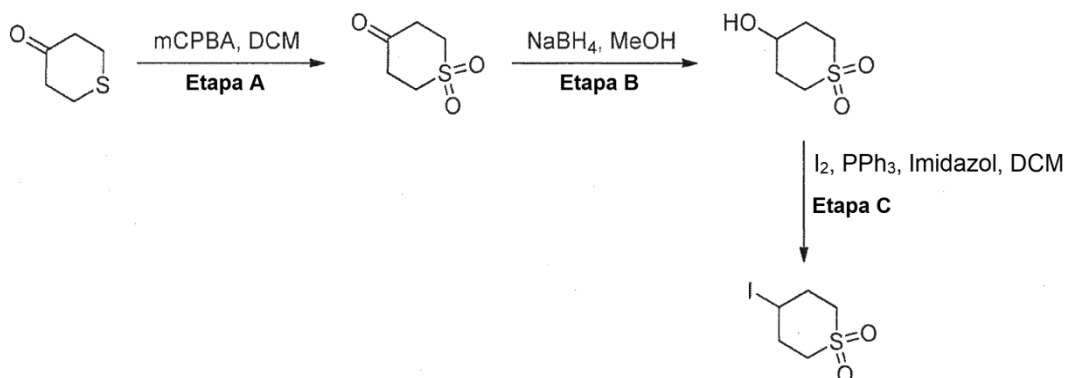
indicados en el siguiente esquema, se preparó el siguiente compuesto.



- 5 Rendimiento: 72 %
 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 2,26-2,40 (m, 2H); 2,91 (s, 3H); 3,12 (t, J=7,6Hz, 2H); 3,28 (t, J=6,8Hz, 2H)
 RMN ¹³C (400 MHz, CDCl₃): δ = 3,11; 26,00; 41,11 (CH₃); 55,21

Ejemplo preparativo 59

10



Etapa A

- 15 A una mezcla de dihidro-2H-tiopiran-4(3H)-ona (5 g, 43,0 mmoles) en acetona (volumen: 100 ml) se añadió OXONE (52,9 g, 86 mmoles). Se agitó vigorosamente la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 12 h. Se filtró la suspensión y el sólido se aclaró con acetona. Se concentró a sequedad la fase orgánica proporcionando el compuesto del título como un sólido blanco (5,83 g, 91 %).

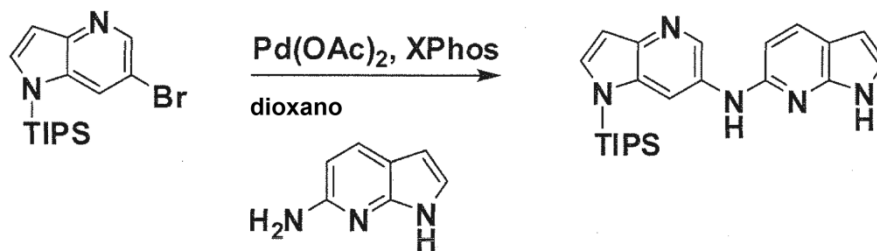
Etapa B

- 20 A una mezcla del compuesto del título de la Etapa A (2 g, 13,50 mmoles) en metanol (volumen: 50 ml) se añadió a 0 °C borohidruro de sodio (0,511 g, 13,50 mmoles). Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 1 h. Se concentró a sequedad la solución. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida en DCM/MeOH 0 % a 5 % proporcionando el compuesto del título como un sólido blanco (1,74 g, 86 %).
- 25 RMN ¹³C Dept135 (400 MHz, CDCl₃): δ = 31,18; 46,74; 62,57

Etapa C

- 30 A una mezcla del compuesto del título de la Etapa B (1,0 g, 6,66 mmoles), trifenilfosfina (2,62 g, 9,99 mmoles) y imidazol (0,680 g, 9,99 mmoles) en diclorometano (volumen: 50 ml) se añadió una solución de yodo (2,53 g, 9,99 mmoles) gota a gota. Se agitó la solución resultante a temperatura ambiente durante 24 h. Se filtró la mezcla de reacción, entonces se concentró a sequedad. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida en acetato de etilo/n-heptano 40 % a 75 % proporcionando el compuesto esperado como un sólido blanco (0,684 g, 39 %).
- 35 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 2,40-2,53 (m, 4H); 2,93-3,06 (m, 2H); 3,25-3,42 (m, 2H); 4,56-4,70 (m, 1H)
 RMN ¹³C Dept135 (400 MHz, CDCl₃): δ = 24,74; 35,35; 50,40

Ejemplo preparativo 60

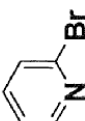
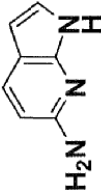
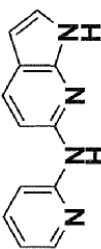
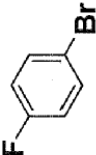
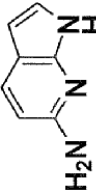
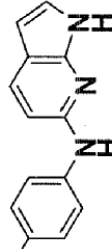
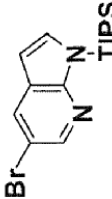
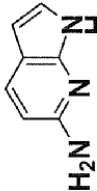
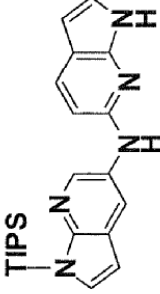
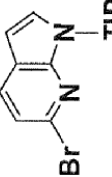
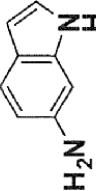
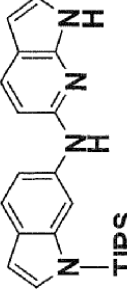
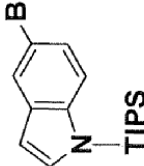
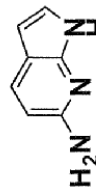
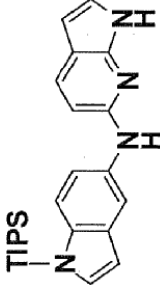
**Etapa A**Etapa A

- 5 Se evacuó un matraz con llave secado en estufa y se rellenó con argón gas. El procedimiento se repitió durante 3-4 veces. A temperatura ambiente se añadió dioxano (3 ml) por una jeringa y se desgasificó burbujeando argón a través de la mezcla. Entonces se añadieron juntos 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo (XPhos, 0,054 g, 0,112 mmoles) y acetato de paladio (II) (0,009 g, 0,037 mmoles). Se calentó la mezcla a 110 °C durante 1 minuto. La mezcla de reacción se volvió una solución de color rojo claro. Entonces se añadieron juntos el compuesto del título del
- 10 Ejemplo preparativo 3 (0,050 g, 0,375 mmoles), 6-bromo-1-(triisopropilsilil)-1H-pirrol[3,2-*b*]piridina comercialmente disponible (0,132 g, 0,375 mmoles) y *tert*-butóxido de sodio (0,12 g, 1,25 mmoles) bajo una atmósfera de argón. Se calentó la mezcla de reacción a 110 °C durante 2 h. Se diluyó la mezcla de reacción con acetato de etilo (150 ml). Se lavó la fase orgánica con agua, salmuera y se secó sobre Na_2SO_4 . Se retiró el disolvente y se purificó el residuo por cromatografía sobre sílice usando acetato de etilo proporcionando el compuesto del título (0,045 g, 30 %).
- 15 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ = 1,13 (d, 18H), 1,61-1,68 (m, 3H), 6,35 (dd, 1H), 6,60 (d, 1H), 6,80 (d, 1H), 6,94 (dd, 1H), 7,10 (s a, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,73 (d, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 9,27 (s, 2H)

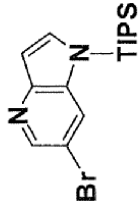
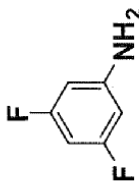
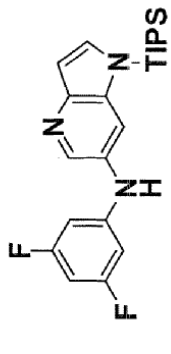
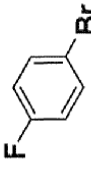
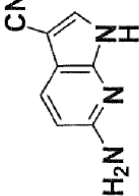
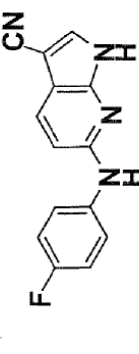
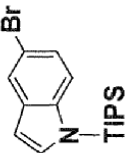
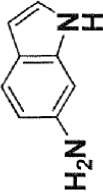
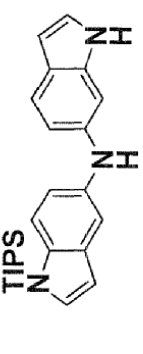
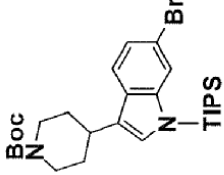
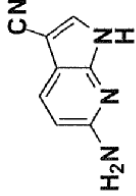
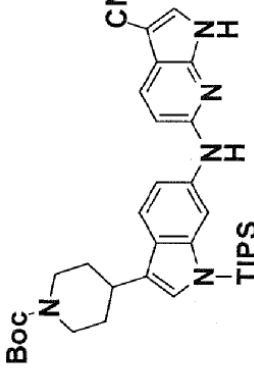
Ejemplos preparativos 61 a 140

- 20 Siguiendo el procedimiento de acoplamiento de Pd descrito en el Ejemplo preparativo 57, excepto que se usaron los derivados de boro y amina indicados en la siguiente tabla, se prepararon los siguientes compuestos.

Tabla 1:

Derivado de bromo	Amina	Ejemplo preparativo de producto	1. Rendimiento 2. RMN ¹ H (CDCl ₃) 3. EM (ESI) m/z
		 61	1. 39 % 2. 10,6 (s, 1H), 9,31 (s, 1H), 8,3 (d, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,64 (t, 1H), 7,20 (m, 1H), 7,08 (d, 1H), 6,87 (dd, 1H), 6,45 (dd, 1H)
		 62	1. 47 % 2. δ = 8,63 (s a, 1H), 7,42 (dd, 2H), 7,06 (m, 2H), 6,58 (d, 1H), 6,41 (s a, 2H).
		 63	1. 6 % 2. δ = 8,37 (d, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,96 (s a, 1H), 6,59 (d, 1H) 6,52 (d, 1H) 6,41 (s a, 1H), 6,37 (dd, 1H), 1,90 (m 3H), 1,16 (d, 18H).
		 64	1. 14 % 2. δ = 8,89 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,24 (d, 1H), 7,04 (dd, 1H), 6,95 (d, 1H), 6,68 (d, 1H), 6,62 (d, 1H), 6,38 (d, 1H), 1,71 (m, 3H), 1,19 (d, 18H).
		 65	1. 17 % 2. δ = 8,89 (s, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,14 (d, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,66 (d, 1H), 6,59 (d, 1H), 6,48 (s, 1H), 6,35 (d, 1H), 1,68-1,76 (m, 3H), 1,17 (d, 18H). 3. 405

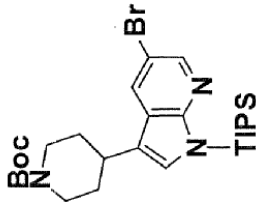
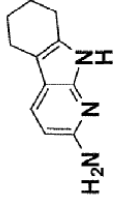
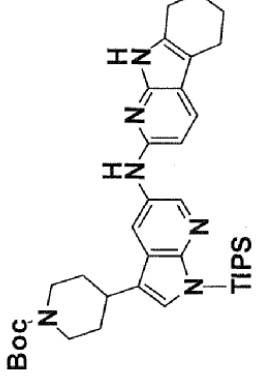
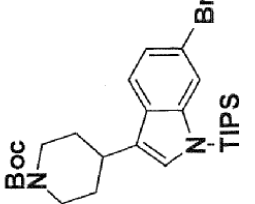
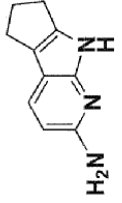
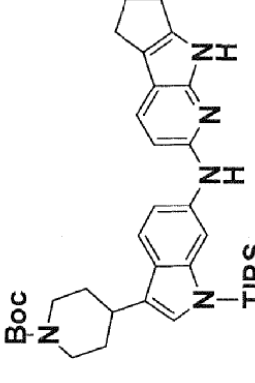
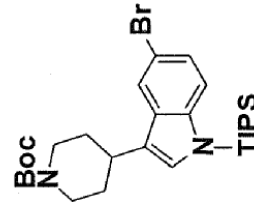
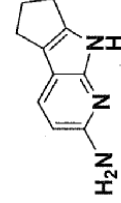
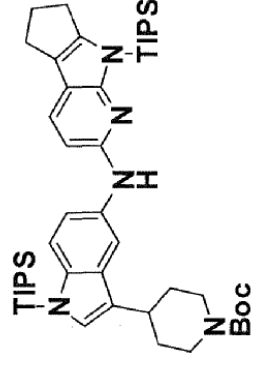
(continuación)

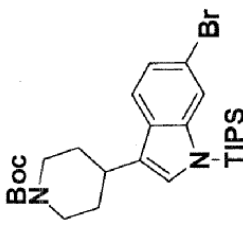
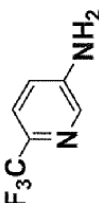
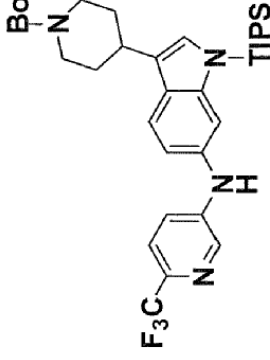
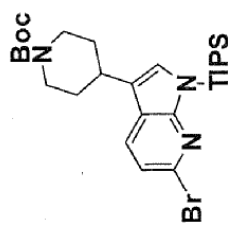
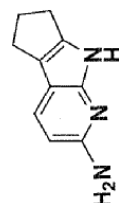
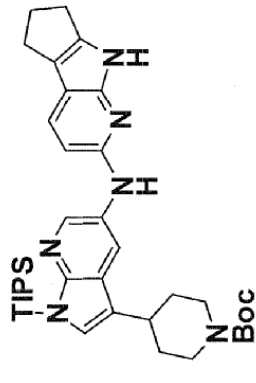
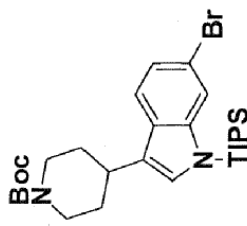
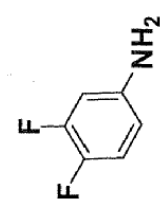
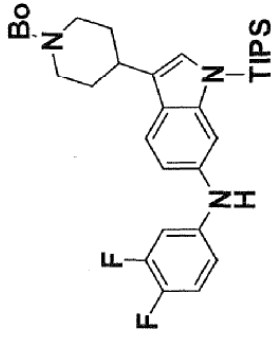
Derivado de bromo	Amina	Ejemplo preparativo de producto	1. Rendimiento 2. RMN ¹ H (CDCl ₃) 3. EM (ESI) m/z
		 66	1. 50 % 2. δ = 8,34 (d, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,49 (d, 1H), 6,84 (d, 1H), 6,40 (m, 2H), 6,28 (m, 1H), 6,02 (s, 1H), 1,66 (m, 3H), 1,17 (d, 18H).
		 67	1. 94 % 3. 252
		 68	1. 17 % 2. δ = 7,92 (s, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,43 (d, 2H), 7,25 (d, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,0 (s, 1H), 6,98 (d, 1H), 6,86 (d, 1H), 6,54 (d, 1H), 6,48 (s, 1H), 1,70 (m, 3H), 1,14 (d, 18H). 3. 404
		 69	1. 30 % 2. δ = 10,5 (s, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,11 (d, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,69 (d, 1H), 6,54 (s, 1H), 4,23-4,24 (m, 2H), 2,90-2,93 (m, 3H), 2,04 (m, 2H), 1,61-1,64 (m, 5H), 1,49 (s, 9H), 1,12 (d, 18H).

(continuación)

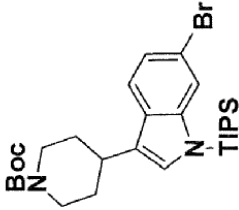
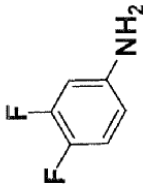
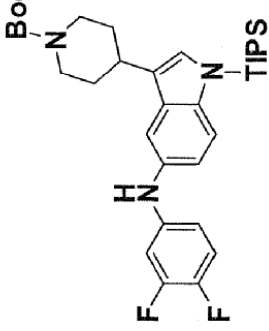
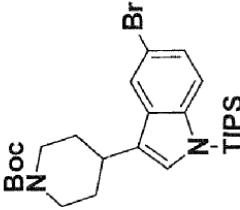
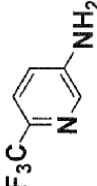
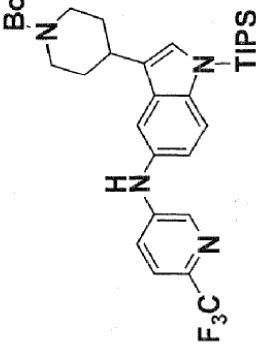
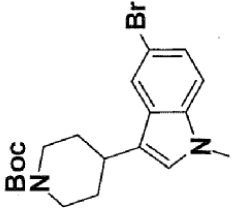
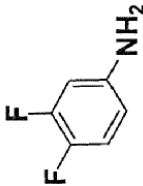
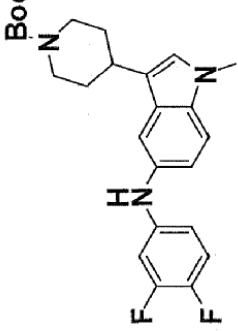
Derivado de bromo	Amina	Ejemplo preparativo de producto	1. Rendimiento 2. RMN ¹ H (CDCl ₃) 3. EM (ESI) m/z
			1. 17,6 % 2. δ = 8,62 (s, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,64 (d, 1H), 6,44 (d, 1H), 4,13-4,15 (m, 2H), 3,1-3,2 (m, 2H), 2,8-2,9 (m, 2H), 2,0-2,1 (m, 2H), 1,55-1,60 (m, 2H), 1,41 (s, 9H), 1,08 (d, 18H).
			1. 13 % 2. δ = 8,37 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,51 (d, 1H), 6,44 (s, 1H), 4,20-4,22 (m, 2H), 3,16-3,22 (m, 1H), 2,90-2,96 (m, 2H), 2,61-2,68 (m, 4H), 2,13 (m, 2H), 1,83-1,88 (4H), 1,60-1,66 (m, 5H), 1,47 (s, 9H), 1,12 (d, 18H).
			1. 75 % 2. δ = 7,47 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,04 (d, 1H), 7,00 (d, 1H), 6,98 (d, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,88 (d, 1H), 6,86 (d, 1H), 6,81 (s, 1H), 4,23 (m, 4H), 2,88-2,91 (m, 6H), 2,02-2,07 (m, 4H), 1,64-1,68 (m, 8H), 1,54 (s, 9H), 1,52 (s, 9H), 1,17 (d, 18H), 1,06 (d, 18H). 3. 927

(continuación)

Derivado de bromo	Amina	Ejemplo preparativo de producto	1. Rendimiento 2. RMN ¹ H (CDCl ₃) 3. EM (ESI) m/z
		 73	1. 30 % 2. δ = 8,56 (s a, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,0 (s, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,47 (d, 1H), 4,23-4,25 (m, 2H), 2,87-2,92 (m, 2H), 2,69-2,71 (m, 2H), 2,63 (s a, 2H) 1,84-1,99 (m, 12H), 1,52 (s, 9H), 1,13 (d, 18H) 3,643
		 74	1. 18 % 2. δ = 9,4 (s a, 1H), 8,52 (s a, 1H), 8,27 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,01-7,04 (m, 2H), 6,70 (d, 1H), 4,20-4,25 (m, 2H), 2,89-3,0 (m, 5H), 2,63-2,64 (m, 2H), 2,18-2,24 (m, 2H), 2,04-2,07 (m, 2H), 1,65-1,70 (m, 6H), 1,51 (s, 9H), 1,15 (d, 18H).
		 75	1. 21 % 2. δ = 8,33 (s, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,98 (dd, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,58 (d, 1H), 6,35 (s, 1H), 4,20-4,25 (m, 2H), 2,84-2,92 (m, 4H), 2,77 (t, 2H), 2,45-2,49 (m, 2H), 2,01-2,05 (m, 2H), 1,63-1,72 (m, 6H), 1,49 (s, 9H), 1,15 (d, 18H).

(continuación)				
Derivado de bromo	Amina	Ejemplo preparativo de producto	1. Rendimiento 2. RMN ¹ H (CDCl ₃) 3. EM (ESI) m/z	
		 76	1. 31 % 2. δ = 8,30 (s, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,26-7,31 (m, 2H), 6,91-6,99 (m, 2H), 6,04 (s a, 1H) 4,25-4,28 (m, 2H), 2,93-2,97 (m, 3H), 2,04-2,08 (m, 2H), 1,63-1,70 (m, 5H), 1,51 (s, 9H), 1,14 (d, 18H).	
		 77	1. 2. δ = 8,4 (s a, 1H), 8,22 (d, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,50 (d, 1H), 4,21-4,27 (m, 2H), 2,85-2,92 (m, 6H), 2,77-2,81 (m, 2H), 2,42-2,50 (m, 2H), 1,99-2,02 (m, 2H), 1,68-1,73 (m, 3H), 1,49 (s, 9H), 1,13 (d, 18H).	
		 78	1. 75 % 2. δ = 7,54 (d, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,00-7,04 (m, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,82-6,87 (m, 1H), 6,61-6,66 (m, 1H), 5,64 (s a, 1H), 4,2-4,25 (m, 2H), 2,92-2,95 (m, 3H), 2,04-2,07 (m, 2H), 1,61-1,67 (m, 5H), 1,51 (s, 9H), 1,14 (d, 18H).	

(continuación)

Derivado de bromo	Amina	Ejemplo preparativo de producto	1. Rendimiento 2. RMN ¹ H (CDCl ₃) 3. EM (ESI) m/z
		 79	1. 55 % 2. δ = 7.42 (d, 1H), 7.33 (s a, 1H), 6.94-7.03 (m, 3H), 6.74 (ddd, 1H), 6.57 (m, 1H), 6.57 (d, H), 4.22-4.25 (m, 2H), 2.87-2.93 (m, 3H), 2.01 (d, 2H), 1.61-1.72 (m, 5H), 1.50 (s, 9H), 1.15 (d, 18H). 3. EM (ESI): m/z (MH) 584,171
		 80	1. 122 % 2. δ = 8.30 (s, 1H), 7.43-7.49 (m, 3H), 7.22 (d, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.98 (d, 1H), 6.03 (s, 1H), 4.24 - 4.25 (m, 2H), 2.87-2.94 (m, 3H), 2.01-2.04 (m, 2H), 1.66-1.73 (m, 5H), 1.50 (s, 9H), 1.17 (d, 18H). 3. 617,16
		 81	1. 71 % 2. δ = 7.37 (s, 1H), 7.26 (d, 1H), 7.04 (d, 1H), 6.97 (abq, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.68 (ddd, 1H), 6.53 (d, 1H), 5.61 (s a, 1H), 4.24 (s a, 2H), 3.77 (s, 3H), 2.86-2.95 (m, 3H), 2.0-2.03 (m, 2H), 1.86-1.89 (m, 2H), 1.50 (s, 9H). 3. 442

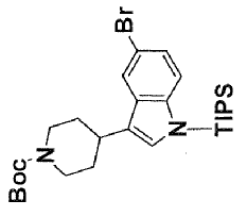
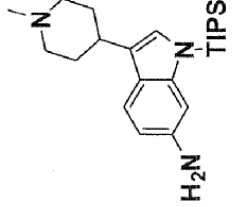
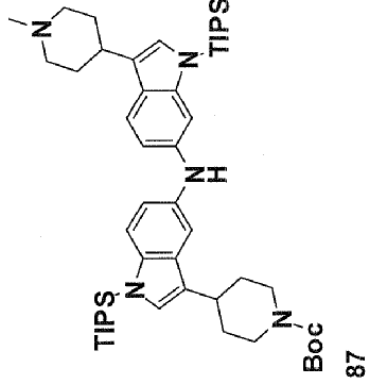
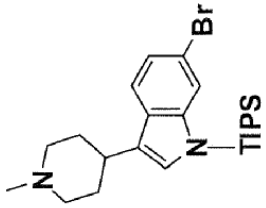
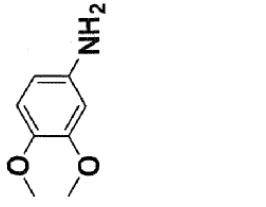
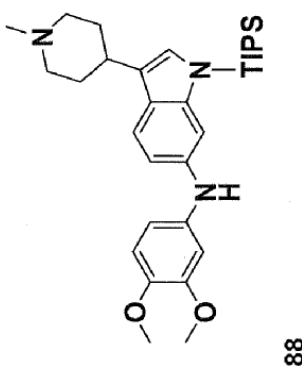
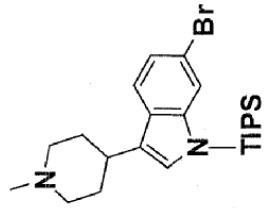
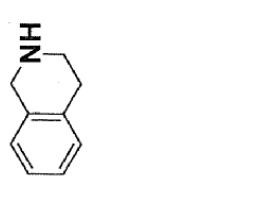
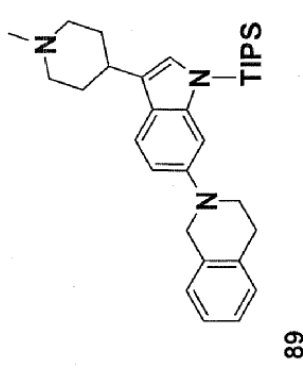
(continuación)

Derivado de bromo	Amina	Ejemplo preparativo de producto	1. Rendimiento 2. RMN ^1H (CDCl_3) 3. EM (ESI) m/z
			1. 78 % 3. 785,41
			1. 17 % 2. $\delta = 8,48$ (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,17 (d, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,52 (d, 1H), 6,33 (s, 1H), 4,17-4,22 (s a, 2H), 3,76 (s, 3H), 2,76-2,91 (m, 5H), 2,44-2,47 (m, 2H), 1,99-2,07 (m, 2H), 1,65-1,71 (m, 2H), 1,49 (s, 9H). 3. 486
			1. 51 % 2. $\delta = 7,41$ (d, 1H), 7,35 (s, 1H), 6,93-7,02 (m, 3H), 6,74 (ddd, 1H), 6,56-6,58 (m, 1H), 5,57 (s, 1H), 2,99 (d, 2H), 2,71-2,78 (m, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,15 (t, 1H), 2,04 (d, 2H), 1,85-1,88 (m, 2H), 1,64-1,71 (m, 3H), 1,14 (d, 18H). 3. 499

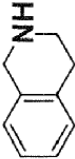
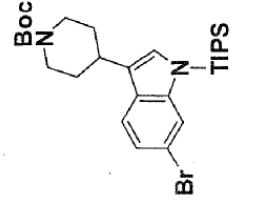
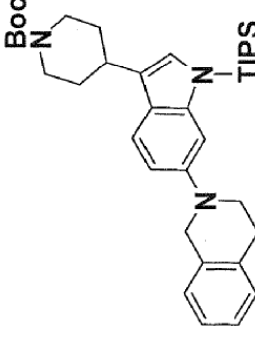
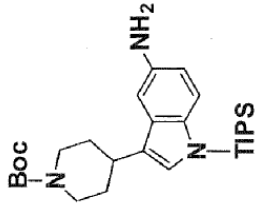
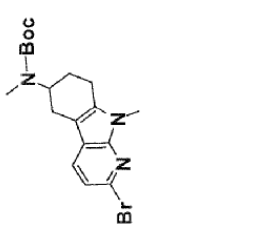
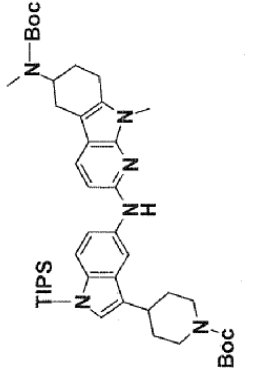
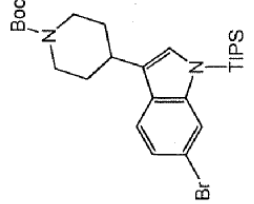
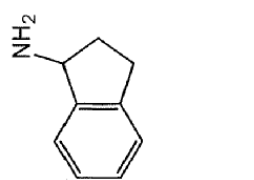
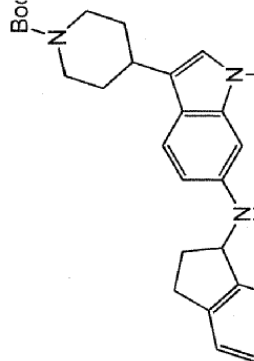
(continuación)

Derivado de bromo	Amina	Ejemplo preparativo de producto	1. Rendimiento 2. RMN ^1H (CDCl_3) 3. EM (ESI) m/z
			1. 47 % 2. δ = 7,54 (d, 1H), 7,25 (s, 1H), 6,96-7,03 (m, 2H), 6,77-6,86 (m, 2H), 6,60-6,61 (m, 1H), 5,63 (s, 1H), 3,00 (d, 2H), 2,76-2,82 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,17 (t, 2H) 2,07-2,10 (m, 2H), 1,87-1,93 (m, 2H), 1,58-1,66 (m, 3H), 1,13 (d, 18H).
			1. 79 % 3. 841,842

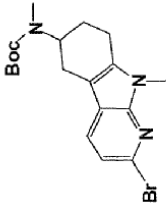
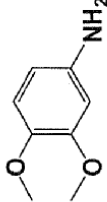
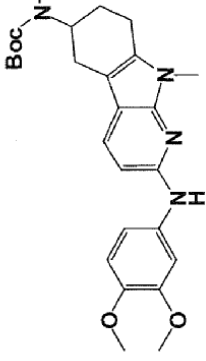
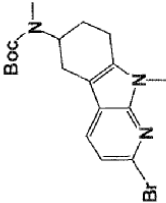
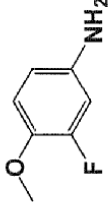
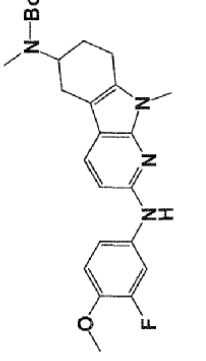
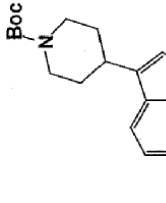
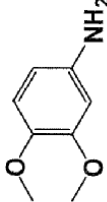
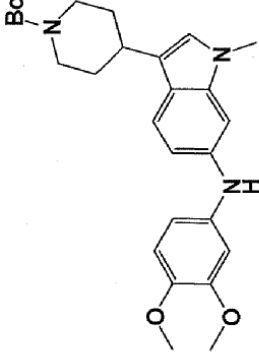
(continuación)

Derivado de bromo	Amina	Ejemplo preparativo de producto	1. Rendimiento 2. RMN ¹ H (CDCl ₃) 3. EM (ESI) m/z
		 87	1. 48 % 3. 841,842
		 88	1. 63 % 2. δ = 7,49 (d, 1H), 7,14 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,84 (d, 1H), 6,78 (d, 1H), 6,66 (s, 1H), 6,59 (d, 1H), 5,50 (s, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 3,02 (d, 2H), 2,78 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,17-2,22 (m, 2H), 2,07-2,10 (m, 2H), 1,88-1,91 (m, 2H), 1,56-1,63 (m, 3H), 1,11 (d, 18H). 3. 523
		 89	1. 45 % 3. 501

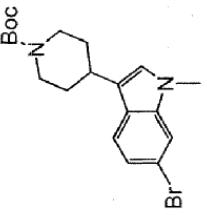
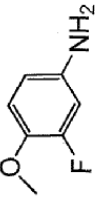
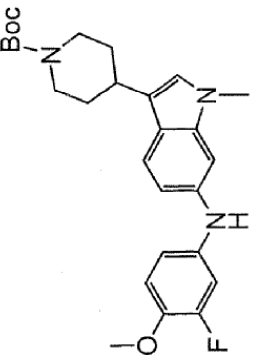
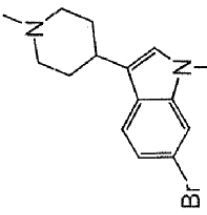
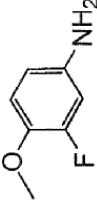
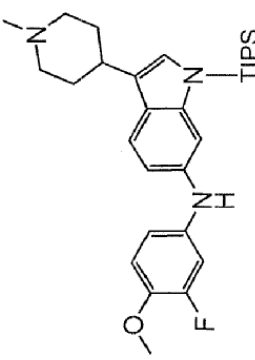
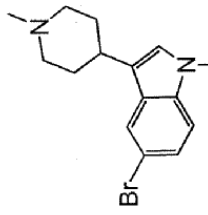
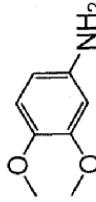
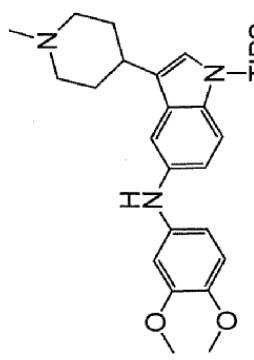
(continuación)

Derivado de bromo	Amina	Ejemplo preparativo de producto	1. Rendimiento 2. RMN ^1H (CDCl_3) 3. EM (ESI) m/z
		 90	1. 45 % 3. 587
		 91	1. 55 % (DMSO-d_6): δ = 8,73 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,09 (d, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,52 (d, 1H), 4,10-4,13 (m, 3H), 3,65 (s, 3H), 2,67-2,91 (m, 10H), 1,93-2,01 (m, 4H), 1,63-1,75 (m, 5H), 1,42 (s, 18H), 1,08 (d, 18H). 3. 785
		 92	1. 29 % 2. (CDCl_3) δ 7,45-7,40 (m, 2H), 7,32-7,21 (m, 3H), 6,80-6,78 (m, 2H), 6,59 (d, 1H), 5,02 (t, 1H), 4,27-4,22 (m, 2H), 3,87 (s, 1H), 3,10 - 3,03 (m, 11-1), 2,98 - 2,89 (m, 5H), 2,59-2,51 (m, 1H), 2,07-2,04 (m, 3H), 1,69-1,58 (m, 6H), 1,51 (s, 9H), 1,15 (d, 18H).

(continuación)

Derivado de bromo	Amina	Ejemplo preparativo de producto	1. Rendimiento 2. RMN ¹ H (CDCl ₃) 3. EM (ESI) m/z
		 93	1. 51 % 2. (CDCl ₃) δ 7.56 (d, 1H), 7.32 (s, 1H), 6.88-6.84 (m, 2H), 6.51 (d, 1H), 4.58-4.46 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 2.87-2.72 (s, 3H), 2.06-2.04 (m, 2H), 1.66-1.58 (s, 1H), 1.50 (s, 9H).
		 94	1. 22 % 2. (CDCl ₃) δ 7.57-7.53 (m, 2H), 7.06 (d, 1H), 6.95-6.91 (m, 1H), 6.50 (d, 1H), 6.39 (s, 1H), 4.44-4.42 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 2.87 (s, 6H), 2.2, 82-2.78 (m, 1H), 2.05 (s, 2H), 1.51 (s, 9H).
		 95	1. 65 % 2. (DMSO-d ₆) δ 7.49 (d, 1H), 7.04 (d, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.92 (d, 1H), 6.83 (dd, 1H), 6.79 (d, 1H), 6.70 (dd, 1H), 4.11 (d, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 2.99-2.94 (m, 3H), 1.99 (d, 2H), 1.49 (s, 11H). 3. 466.7 (M+H).

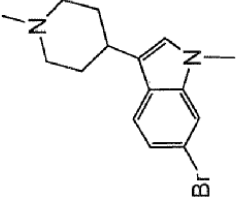
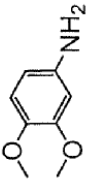
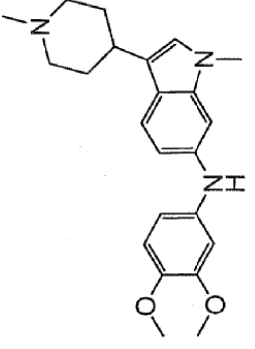
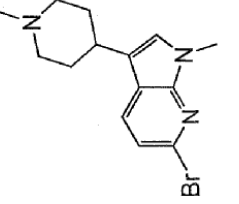
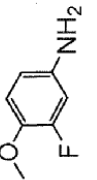
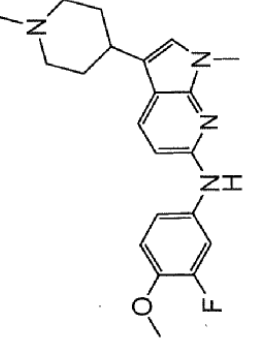
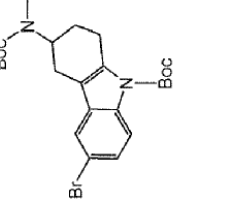
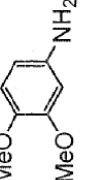
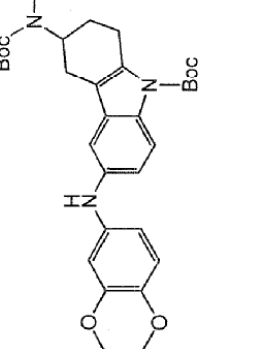
(continuación)

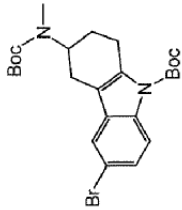
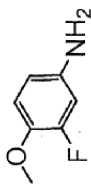
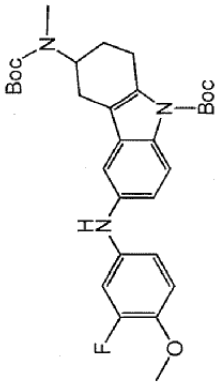
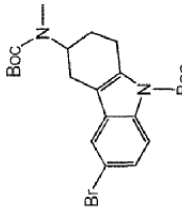
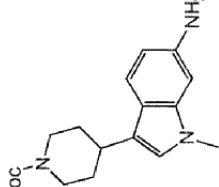
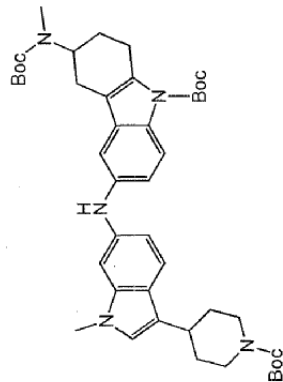
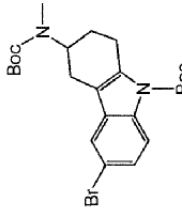
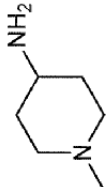
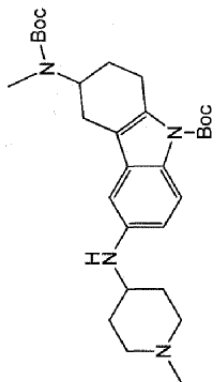
Derivado de bromo	Amina	Ejemplo preparativo de producto	1. Rendimiento 2. RMN ¹ H (CDCl ₃) 3. EM (ESI) m/z
		 96	1. 75 % 2. (CDCl ₃): δ = 7,51 (d, 1H), 6,98-6,75 (m, 6H), 4,25 (m, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,67 (s, 3H), 2,97-2,87 (m, 2H), 2,04-2,01 (m, 2H), 1,74-1,62 (m, 3H), 1,51 (s, 9H). 3. 454,61 (M+H).
		 97	1. 46 % 2. (CDCl ₃): δ 7,62 (d, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,99 - 6,89 (m, 1H), 6,80-6,78 (m, 1H), 5,64 (s, 1H), 5,64 (s, 3H), 3,97 (s, 3H), 3,16-3,13 (m, 2H), 2,93 - 2,90 (m, 1H), 2,33-2,31 (m, 2H), 2,21-2,18 (m, 2H), 2,03-2,0 (m, 2H), 1,73- 1,69 (m, 3H), 1,23 (d, 18H). 3. 510,68 (M+H).
		 98	1. 56 % 2. (CDCl ₃): δ 7,60 (s, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,85-6,80 (m, 2H), 6,72 (s, 1H), 6,52-6,50 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 3,15 - 3,08 (m, 2H), 2,79-2,68 (m, 2H), 2,01-1,97 (m, 2H), 1,84-1,78 (m, 2H), 1,76 - 1,65 (m, 2H), 1,09 (d, 18H).

(continuación)

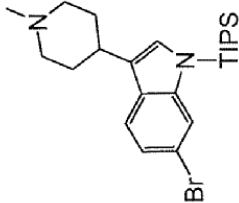
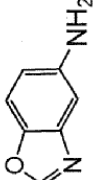
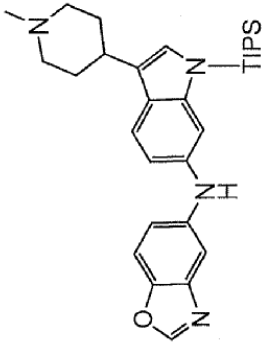
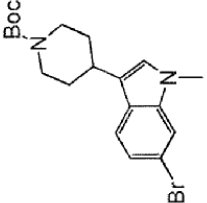
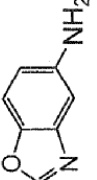
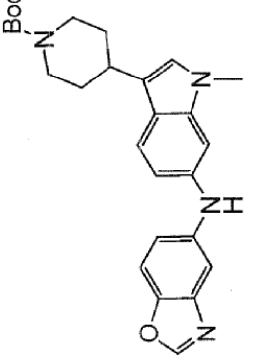
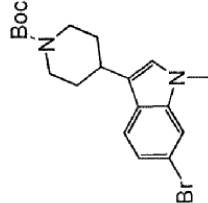
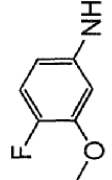
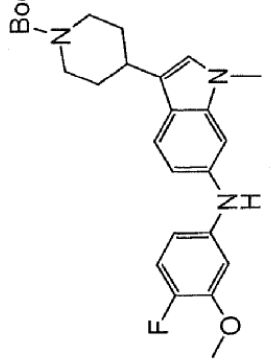
Derivado de bromo	Amina	Ejemplo preparativo de producto	1. Rendimiento 2. RMN ¹ H (CDCl ₃) 3. EM (ESI) m/z
			1. 45 % 2. (CDCl ₃): δ = 7,40 (d, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,94 - 6,83 (m, 2H), 6,78 (d, 1H), 6,66 (d, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,12 (d, 2H), 2,78 (t, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,29 (t, 2H), 2,10-1,91 (m, 4H), 1,71-1,63 (m, 3H), 1,14 (d, 18H), 3. 510,7 (M+H)
			1. 39 % 2. (CDCl ₃): δ = 7,70 (d, 1H), 7,47 (d, 1H), 6,94 - 6,78 (m, 2H), 6,78 (s, 1H), 6,50 (d, 1H), 6,15 (s, 1H), 4,24-4,23 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 2,90 - 2,80 (m, 3H), 2,02- 1,99 (m, 2H), 1,86- 1,78 (m, 3H), 1,69- 1,66 (m, 2H), 1,51 (s, 9H), 1,11 (d, 18H), 3. 597,67 (M+H).
			1. 39 % 2. (CDCl ₃): δ = 7,76-7,73 (m, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,97- 6,95 (m, 1H), 6,69 (s, 1H), 6,52-6,50 (m, 1H), 4,23-4,20 (m, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 2,89-2,87 (m, 4H), 2,00-1,97 (m, 2H), 1,66-1,63 (m, 2H), 1,50 (s, 9H)

(continuación)

Derivado de bromo	Amina	Ejemplo preparativo de producto	1. Rendimiento 2. RMN ¹ H (CDCl ₃) 3. EM (ESI) m/z
		 102	1. 50 % 3. 380,7 (M+H).
		 103	1. 57 %
		 104	1. 87 % 2. (DMSO-d ₆): δ = 7,87 (d, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,84 (d, 1H), 6,68 (s, 1H), 6,62 (d, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 3,15-3,17 (m, 1H), 3,07-2,83 (m, 2H), 2,68-2,55 (m, 2H), 2,43-2,29 (m, 1H), 2,10-1,85 (m, 2H), 1,85-1,66 (m, 2H), 1,61 (s, 9H) 1,42 (s, 9H). 3. 552,69 (M+H).

(continuación)				
Derivado de bromo	Amina	Ejemplo preparativo de producto	1. Rendimiento 2. RMN ¹ H (CDCl ₃) 3. EM (ESI) m/z	
		 105	1. 84 % 2. (CDCl ₃): δ = 8,01 (d, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,95 (d, 1H), 6,92-6,81 (m, 2H), 6,77-6,71 (m, 2H), 5,57 (s, 1H), 4,53-4,29 (m, 1H), 4,76-4,17 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,28 (d, 1H) 3,18-2,95 (m, 1H), 2,81-2,52 (m, 2H), 2,21-1,87 (m, 2H), 1,68 (s, 9H), 1,5 (s, 9H). 3. 440,68 (M+H).	
		 106	1. 77 % 2. (400 MHz, CDCl ₃): δ = 8,01 (d, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,02-7,03 (m, 1H), 6,88-6,99 (d, 1H), 6,71 (s, 1H), 4,25 (m, 3H), 3,65 (s, 3H), 3,2-3,3 (m, 1H), 3,1-2,89 (m 4H), 2,85 (s, 3H), 2,78-2,55 (m, 3H), 2,18-1,84 (m, 6H) 1,68 (s, 9H), 1,52 (s, 9H), 1,50 (s, 9H). 3. 728,74 (M+H).	
		 107	1. 59 % 2. (CDCl ₃): δ = 7,89 (d, 1H), 6,61-6,57 (m, 2H), 4,32 (m, 1H), 3,34-3,24 (m, 2H), 3,02 (m, 1H), 2,86 (s, 3H), 2,65-2,72 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,09-2,18 (m, 6H), 1,95-1,99 (m, 4H), 1,66 (s, 9H), 1,50 (s, 9H). 3. 513,71 (M+H).	

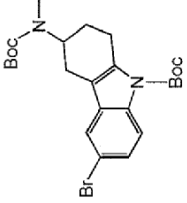
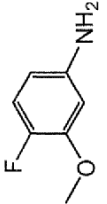
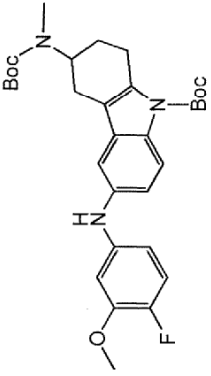
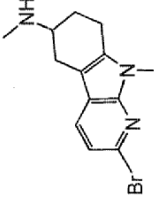
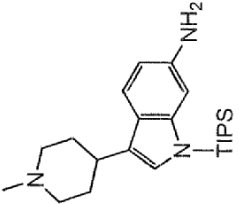
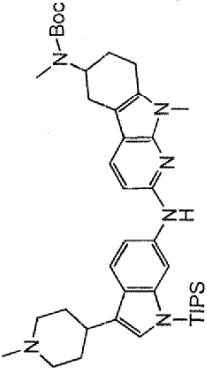
(continuación)

Derivado de bromo	Amina	Ejemplo preparativo de producto	1. Rendimiento 2. RMN ¹ H (CDCl ₃) 3. EM (ESI) m/z
		 108	1. 40 % 2. (CDCl ₃) δ 8,04 (s, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,45-7,36 (m, 2H), 7,28-7,27 (m, 1H), 7,08 (d, 1H), 6,98 - 6,88 (m, 2H), 5,76 (s, 1H), 4,14 (d, 1H), 3,13-3,11 (m, 2H), 2,88-2,77 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,29-2,24 (m, 2H), 2,14-1,99 (m, 4H), 1,63-1,59 (m, 3H), 1,13 (d, 18H). 3. 503,65 (M+H).
		 109	1. 48 % 2. (DMSO-d ₆) δ 8,60 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,12 (d, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,84 (d, 1H), 4,05 (m, 1H), 3,63 (s, 3H), 3,07 - 2,70 (m, 3H), 1,95-1,92 (m, 2H), 1,44 1,42 (m, 2H), 1,40 (s, 9H). 3. 447,7 (M+H).
		 110	1. 73 % 2. (CDCl ₃) δ 7,54 (d, 1H), 7,03-6,93 (m, 2H), 6,87 (dd, 1H), 6,78 - 6,70 (m, 2H), 6,55 (ddd, 1H), 5,71 (s, 1H), 4,27 (s, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 2,99 - 2,92 (m, 4H), 2,05 (d, 2H), 1,76-1,64 (m, 2H), 1,53 (s, 9H). 3. 454,69 (M+H).

(continuación)

Derivado de bromo	Amina	Ejemplo preparativo de producto	1. Rendimiento 2. RMN ¹ H (CDCl ₃) 3. EM (ESI) m/z
			1. 80 % 2. (CDCl ₃) δ 7,57 (d, 1H), 7,27 (d, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,88-6,85 (m, 1H), 6,52-6,48 (m, 1H), 5,71 (s, 1H), 3,16-3,13 (m, 2H), 2,88-2,82 (m, 1H), 2,47 (s, 3H), 2,33 (t, 2H), 2,13 -1,99 (m, 4H), 1,67 - 1,60 (m, 3H), 1,14 (d, 18H). 3. 516,67 (M+H).
			1. 74 % 2. RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,54 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 6,98-6,85 (m, 2H), 6,63 (dd, 1H), 6,52 - 6,48 (m, 1H), 5,58 (s, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,04-3,01 (m, 2H), 2,80 (tt, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,21-2,05 (m, 4H), 1,94-1,85 (m, 2H), 1,65-1,58 (m, 3H), 1,13 (d, 18H). 3. 510,75 (M+H)
			1. 76 % 3. 455,66 (M+H)

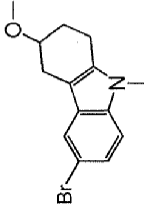
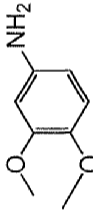
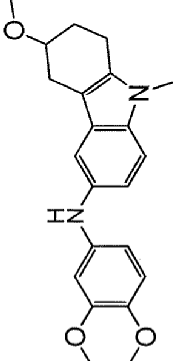
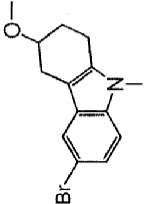
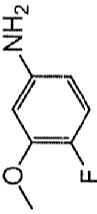
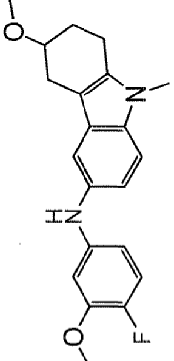
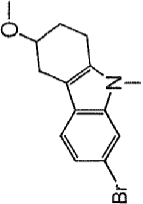
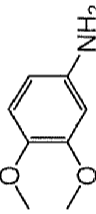
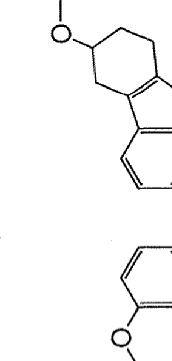
(continuación)

Derivado de bromo	Amina	Ejemplo preparativo de producto	1. Rendimiento 2. RMN ¹ H (CDCl ₃) 3. EM (ESI) m/z
		 114	1. 80 % 2. (CDCl₃): δ = 8,03 (d, 1H), 7,06 (d, 1H), 6,97 (dd, 2H), 6,67 (dd, 1H), 6,55-6,51 (m, 1H), 5,58 (s, 1H), 4,66-4,28 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,28 (dd, 1H), 3,18-2,97 (m, 1H), 2,86 (s, 3H), 2,80-2,56 (m, 1H), 2,19-1,89 (m, 1H), 1,68 (s, 9H), 1,5 (s, 9H). 3. 540,68 (M+H).
		 115	1. 74 % 2. (CDCl₃): δ = 7,57 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,05-7,0 (m, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,65 (d, 1H), 6,43 (s, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,66 (s, 3H), 3,02-2,99 (m, 2H), 2,87 (s, 3H), 2,83-2,77 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,19-2,04 (m, 6H), 1,88-1,83 (m, 2H), 1,83-1,65 (m, 5H), 1,51 (s, 9H), 1,13 (d, 18H). 3. 699,68 (M+H)

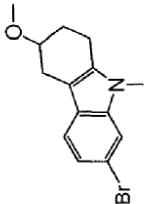
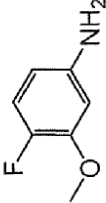
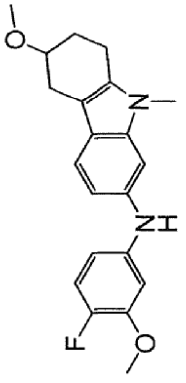
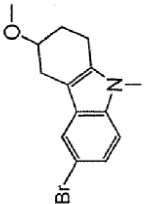
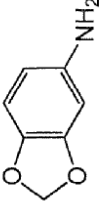
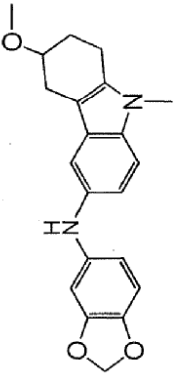
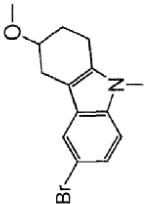
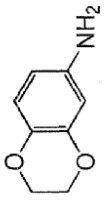
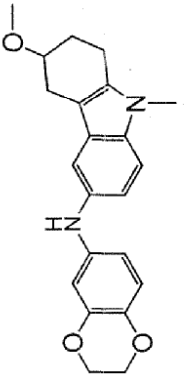
(continuación)

Derivado de bromo	Amina	Ejemplo preparativo de producto	1. Rendimiento 2. RMN ¹ H (CDCl ₃) 3. EM (ESI) m/z
			1. 46 % 3. 752,7 (M+H)
			1. 84 % 2. (CDCl ₃): δ = 7,45 (d, 2H), 7,07 (s, 2H), 6,96 (d, 2H), 6,88 (s, 2H), 5,63 (s a 1H), 3,07-3,05 (m, 4H), 2,83-2,80 (m, 2H) 2,42 (s, 6H), 2,26-2,21 (m, 4H), 1,95-1,92 (m, 4H), 1,61-1,57 (m, 6H), 1,11 (d, 36H). 3. 754,7 (M+H).
			1. 75 % 2. (CDCl ₃) δ 7,86 (d, 1H), 7,24 (d, 1H), 6,92 - 6,90 (m, 1H), 6,82 (d, 1H), 6,77 (d, 1H), 6,67 (dd, 1H), 5,59 (s, 1H), 4,52 - 4,32 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 3,25 (dd, 1H), 3,11 - 2,98 (m, 1H), 2,87 (s, 3H), 2,83-2,60 (m, 3H), 2,05- 1,86 (m, 2H), 1,60 (s, 9H), 1,51 (s, 9H). 3. 552,67 (M+H)

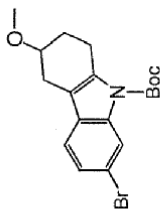
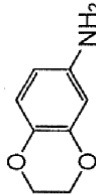
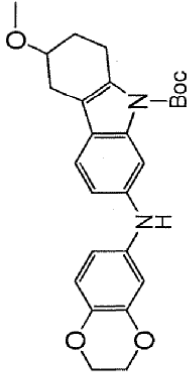
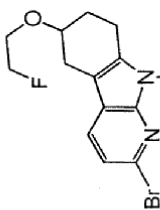
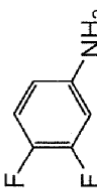
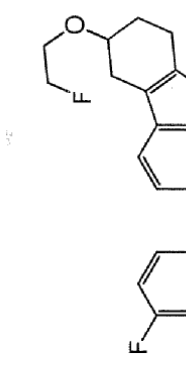
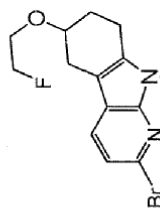
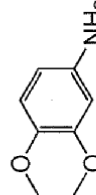
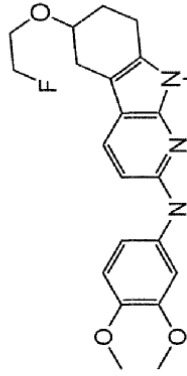
(continuación)

Derivado de bromo	Amina	Ejemplo preparativo de producto	1. Rendimiento 2. RMN ¹ H (CDCl ₃) 3. EM (ESI) m/z
		 119	1. 88 % 2. (DMSO-d ₆) δ 7.26 (d, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.01 - 6.89 (m, 1H), 6.86 (d, 1H), 6.64 (d, 1H), 6.39 (d, 1H), 3.82 - 3.58 (m, 3H), 3.55 (s, 3H), 3.31 (s, 3H), 2.91 (dd, 1H), 2.85 - 2.61 (m, 3H), 2.09 - 2.05 (m, 1H), 1.88-1.82 (m, 1H). 3. 355,72 (M+H)
		 120	1. 60 % 2. (DMSO-d ₆) δ 7.26 (d, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.01 - 6.89 (m, 1H), 6.86 (d, 1H), 6.64 (d, 1H), 6.39 (d, 1H), 3.82 - 3.58 (m, 3H), 3.55 (s, 3H), 3.31 (s, 3H), 2.91 (dd, 1H), 2.85 - 2.61 (m, 3H), 2.09 - 2.05 (m, 1H), 1.88-1.82 (m, 1H). 3. 355,72 (M+H)
		 121	1. 66 % 2. (CDCl ₃): δ 7.37 (d, 1H), 6.96 (d, 1H), 6.84-6.79 (m, 2H), 6.71 (d, 1H), 6.60 (dd, 1H), 5.57-5.55 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.82 (s, 2H), 3.77-3.69 (m, 1H), 3.13 (dd, 1H), 2.89-2.86 (m, 1H), 2.76-2.70 (m, 2H), 2.22-2.18 (m, 1H), 2.05-2.02 (m, 1H). 3.

(continuación)

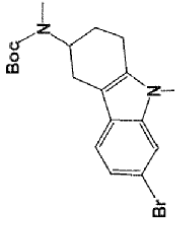
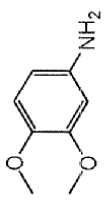
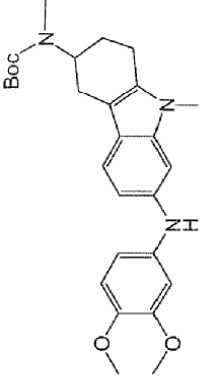
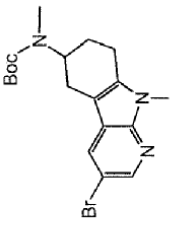
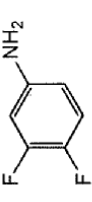
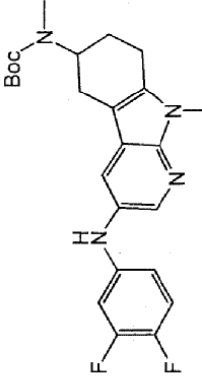
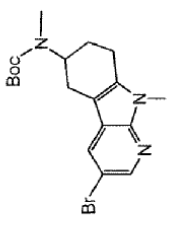
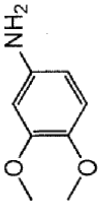
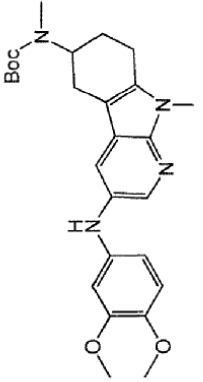
Derivado de bromo	Amina	Ejemplo preparativo de producto	1. Rendimiento 2. RMN ¹ H (CDCl ₃) 3. EM (ESI) m/z
		 122	1. 79 % 2. (400 MHz, CDCl ₃): δ=7,41 (d, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,95 (dd, 1H), 6,87 (dd, 1H), 6,67 (dd, 1H), 6,55-6,41 (m, 1H), 5,62 (s, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,79-3,77 (m, 1H), 3,56 (s, 3H), 3,50 (s, 3H), 3,13 (dd, 1H), 2,91-2,86 (m, 1H), 2,80 - 2,72 (m, 2H), 2,23-2,19 (m, 1H), 2,08-2,03 (m, 1H).
		 123	1. 48 % 2. (CDCl ₃) 8,7,20 (s, 1H), 7,17 (s, 1H), 6,95 (m, 1H), 6,71 (d, 1H), 6,57 (s a, 1H), 6,39 (s a, 1H), 5,91 (s a, 2H), 3,79-3,74 (m, 1H), 3,66 (s a, 2H), 3,48 (s, 3H), 3,09-3,06 (m, 1H), 2,92-2,86 (m, 1H), 2,80-2,69 (m, 2H), 2,23-2,17 (m, 1H), 2,09-2,00 (m, 1H).
		 124	1. 48 %

(continuación)

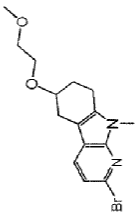
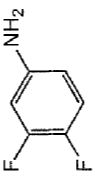
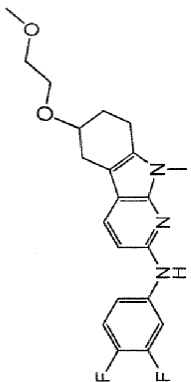
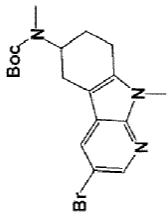
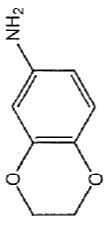
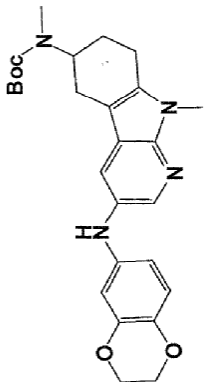
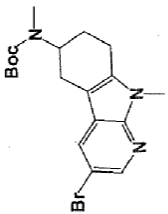
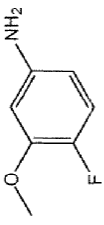
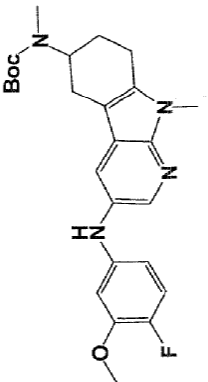
Derivado de bromo	Amina	Ejemplo preparativo de producto	1. Rendimiento 2. RMN ¹ H (CDCl ₃) 3. EM (ESI) m/z
		 125	1. 78 % 2. (DMSO-d ₆) δ 7.85 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.24 (d, 1H), 6.86 (dd, 1H), 6.75 (d, 1H), 6.68 - 6.48 (m, 2H), 4.20 (dd, 4H), 3.68 (m, 1H), 3.33 (s, 4H), 3.02-2.90 (m, 2H), 2.03-2.0 (m, 1H), 1.84-1.83 (m, 1H), 1.57 (s, 9H).
		 126	1. 98 % 2. (CDCl ₃) δ 7.81 - 7.67 (m, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.15 - 6.95 (m, 2H), 6.51 (d, 1H), 6.35 (s, 1H), 4.68 (s, 1H), 4.56 (s, 1H), 3.91 (s, 2H), 3.83 (s, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.10 (d, 1H), 2.94-2.92 (m, 1H), 2.86-2.63 (m, 2H), 2.25-2.19 (m, 1H), 2.09- 1.96 (m, 1H).
		 127	1. 70 %

(continuación)					
Derivado de bromo	Amina	Ejemplo preparativo de producto	1. Rendimiento 2. RMN ¹ H (CDCl ₃) 3. EM (ESI) m/z		
			1. 52 % 2. (CDCl ₃) δ 7,55 (d, 1H), 7,15 (d, 1H), 6,89 - 6,78 (m, 2H), 6,55 (d, 1H), 6,24 (s, 1H), 4,68 (t, 1H), 4,56 (t, 1H), 4,37-4,23 (m, 4H), 3,91-3,88 (m, 2H), 3,84-3,81 (m, 1H), 3,66 (s, 3H), 3,08 (dd, 1H), 2,89 (dt, 1H), 2,85-2,61 (m, 2H), 2,31-2,17 (m, 1H), 2,11 - 1,93 (m, 2H).	128	
			1. 82 % 2. (CDCl ₃) δ 7,56 (d, 1H), 7,33 (s, 1H), 6,87 (m, 2H), 6,51 (d, 1H), 6,30 (s, 1H), 3,91 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,05 - 3,01 (m, 1H), 2,87-2,76 (m, 1H), 2,62-2,58 (m, 1H), 2,19-2,17 (m, 1H), 1,94 (m, 1H), 1,24 (s, 3H), 1,23 (s, 3H).	129	
			1. 68 % 2. (CDCl ₃) δ 7,80 (d, 1H), 7,22 (d, 1H), 6,93 (dd, 1H), 6,79 (d, 1H), 6,69 (d, 1H), 6,61 (dd, 1H), 5,55 (s, 1H), 4,51 (s, 1H), 4,35 - 4,17 (m, 4H), 3,27-3,23 (m, 1H), 3,06-3,04 (m, 1H), 2,87 (s, 3H), 2,78-2,64 (m, 2H), 2,04 - 1,84 (m, 2H), 1,62 (s, 9H), 1,50 (s, 9H).	130	

(continuación)

Derivado de bromo	Amina	Ejemplo preparativo de producto	1. Rendimiento 2. RMN ¹ H (CDCl ₃) 3. EM (ESI) m/z
		 131	1. 77 % 2. (CDCl ₃) δ 7,35 (d, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,86 - 6,78 (m, 2H), 6,72 (d, 1H), 6,61 (dd, 1H), 5,57 (s, 1H), 4,54-4,33 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 3,54 (s, 3H), 2,93 - 2,80 (m, 7H), 2,13 - 2,00 (m, 1H), 1,74 (s, 1H), 1,51 (s, 9H).
		 132	1. 80 % 2. (CDCl ₃) δ 8,10 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 6,98 (dd, 1H), 6,61 (ddd, 1H), 6,59-6,49 (m, 1H), 5,62 (s, 1H), 4,44-4,36 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 2,93 - 2,75 (m, 7H), 2,08 (s, 2H), 1,50 (s, 9H).
		 133	1. 62 % 2. (CDCl ₃) δ 8,10 (d, 1H), 7,49 (s, 1H), 6,77 (d, 1H), 6,55 (d, 1H), 6,46 (dd, 1H), 5,45 (s, 1H), 4,42-4,33 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 2,91-2,58 (m, 7H), 2,10-2,06 (s, 1H), 1,87-1,80 (m, 1H), 1,50 (s, 9H).

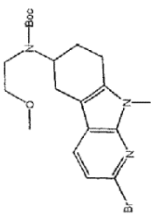
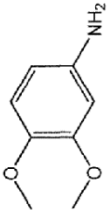
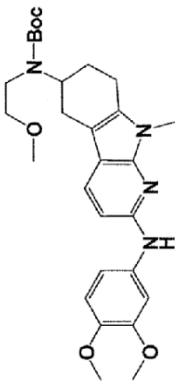
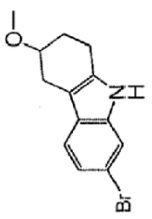
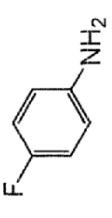
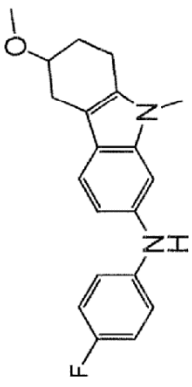
(continuación)

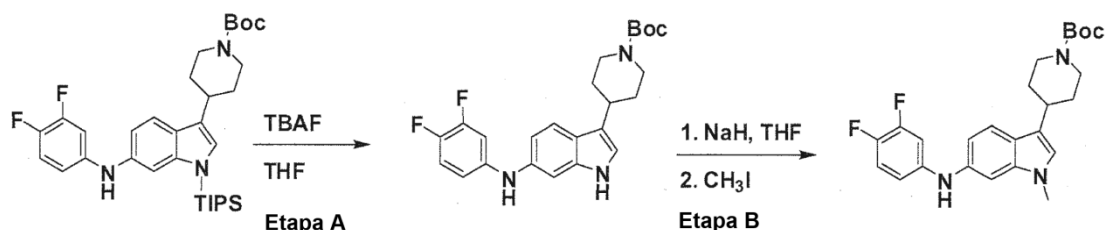
Derivado de bromo	Amina	Ejemplo preparativo de producto	1. Rendimiento 2. RMN ¹ H (CDCl ₃) 3. EM (ESI) m/z
		 134	1. 98 %
		 135	1. 94 % 2. (CDCl ₃) δ 8,17 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 6,85 (d, 1H), 6,63 - 6,46 (m, 3H), 5,47 (s a, 1H), 4,61 (s a, 1H), 4,41 - 4,27 (m, 5H), 3,82 (s, 3H), 3,01 - 2,84 (m, 9H), 1,60 (s, 9H).
		 136	1. 74 %

(continuación)

Derivado de bromo	Amina	Ejemplo preparativo de producto	1. Rendimiento 2. RMN ¹ H (CDCl ₃) 3. EM (ESI) m/z
			1. 90 % 2. (CDCl ₃) δ 7.43 (d, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.93-6.87 (m, 2H), 6.73 - 6.63 (m, 2H), 4.37-4.35 (m, 4H), 3.65 (s, 4H), 3.04-2.89 (m, 8H), 2.15-2.13 (m, 1H), 2.02-1.91 (m, 2H), 1.60 (s, 9H)
			1. 74 % 2. (CDCl ₃) δ 7.39 (d, 1H), 7.04-6.9 (m, 2H), 6.87 (d, 1H), 6.79 (ddd, 1H), 6.67-6.53 (m, 1H), 5.64 (s, 1H), 4.54-4.36 (m, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.06 - 2.65 (m, 8H), 2.06 (d, 2H), 1.51 (s, 9H).
			1. 89 % 2. RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.78 (ddd, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.07 (dd, 1H), 7.02 - 6.93 (m, 1H), 6.51 (d, 1H), 6.40 (s, 1H), 4.57 - 4.23 (m, 3H), 3.74 (s, 2H), 3.51 (s, 2H), 3.38-3.35 (m, 3H), 2.94 - 2.75 (m, 8H), 2.05-2.03 (m, 2H), 1.51 (s, 9H).

(continuación)

Derivado de bromo	Amina	Ejemplo preparativo de producto	1. Rendimiento 2. RMN ¹ H (CDCl ₃) 3. EM (ESI) m/z
		 140	1. 73 % 2. (CDCl₃) δ 7,55-7,53 (m, 1H), 7,40 (s, 1H), 6,86 (s, 2H), 6,52-6,50 (m, 1H), 6,28 (s, 1H), 4,35-4,21 (m, 3H), 3,92 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 3,70 (s, 2H), 3,51 (s, 2H), 3,32 (s, 3H), 2,92-2,78 (m, 6H), 2,07-2,04 (m, 2H), 1,51 (s, 9H).
		 141	1. 98 % 2. (CDCl₃): δ 7,37 (d, 2H), 6,94-6,86 (m, 5H), 3,80-3,73 (m, 1H), 3,56 (s, 3H), 3,49 (s, 3H), 3,11-2,75 (m, 4H), 2,22-2,19 (m, 1H), 2,17-1,99 (m, 1H).

Ejemplo preparativo 142**5 Etapa A**

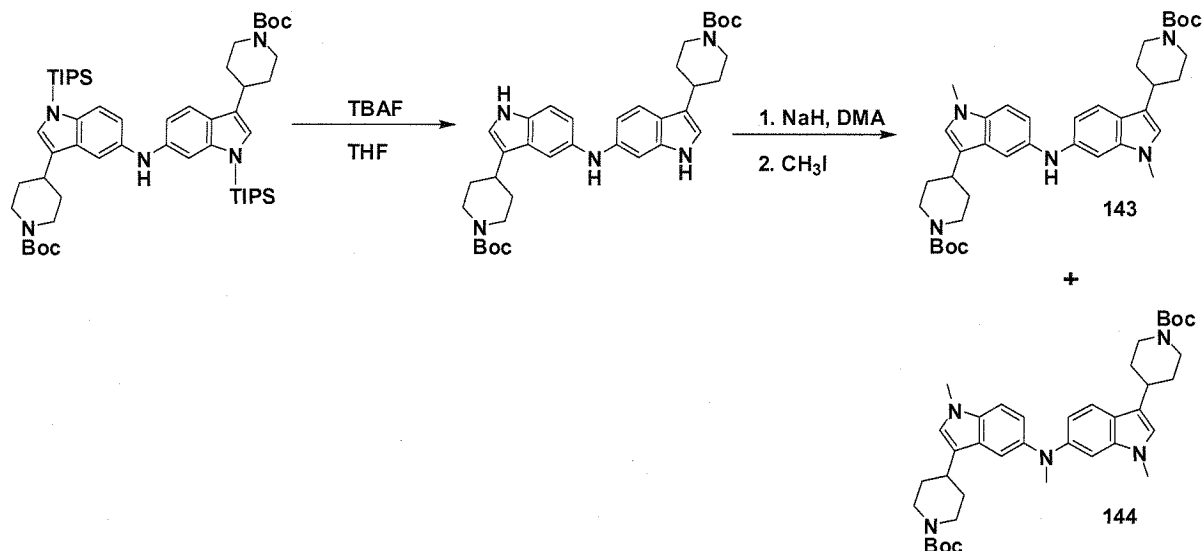
A una solución del compuesto del título del Ejemplo preparativo 75 (0,120 g, 0,2 mmoles) en THF (1 ml) se añadió tetra-butilamonio (0,052 g, 0,2 mmoles). Se agitó la mezcla de reacción durante 1 h. Entonces se concentró la mezcla de reacción. Se purificó el producto en bruto usando una columna de gel de sílice (1:1, EtOAc:heptano) proporcionando el compuesto del título (0,08 g, 94 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,48 (s, 9H), 1,68-1,71 (m, 2H), 2,01-2,17 (m, 2H), 2,89-2,95 (m, 3H), 4,23-4,25 (m, 2H), 6,65 (m, 1H), 6,83-6,89 (m, 2H), 6,98-6,99 (m, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,91 (s, 1H)

Etapa B

A una solución del compuesto del título de la Etapa A anterior (0,08 g, 0,187 mmoles) en THF (3 ml) se añadió hidruro de sodio (0,007 g, 0,28 mmoles), seguido por la adición de yoduro de metilo (0,026 g, 0,187 mmoles) y se agitó la mezcla de reacción resultante durante 1 h. Entonces, se inactivó la mezcla de reacción con agua y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Se lavó la fase orgánica con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄ y se retiró el disolvente a presión reducida. Se purificó el producto en bruto sobre una columna de gel de sílice (EtOAc:heptano; 40:60) proporcionando el compuesto del título (0,025 g, 30 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,51 (s, 9H), 1,66-1,72 (m, 2H), 2,02-2,05 (m, 2H), 2,88-2,99 (m, 3H), 3,70 (s, 3H), 4,24-4,27 (m, 2H), 6,66 (d, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,81-6,88 (m, 2H), 6,99-7,06 (m, 2H), 7,54 (d, 1H)

25 Ejemplos preparativos 143 y 144**Etapa A**

A una solución del compuesto del título del Ejemplo preparativo 69 (0,3 g, 0,323 mmoles) en THF (3 ml) se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (0,08 g, 0,323 mmoles) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 h. Se retiró el disolvente y se purificó el residuo sobre una columna de gel de sílice (EtOAc a heptano; 20-100 %) proporcionando el compuesto del título (0,127 g, 64 %).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,49 (s, 9H), 1,51 (s, 9H), 1,66 (m, 4H), 2,06 (m, 4H), 2,90 (m, 4H), 4,23 (m, 4H), 6,80 (d, 1H), 6,83 (dd, 1H), 6,94 (d, 1H), 6,96 (d, 1H), 7,07 (dd, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,99 (s, 1H)

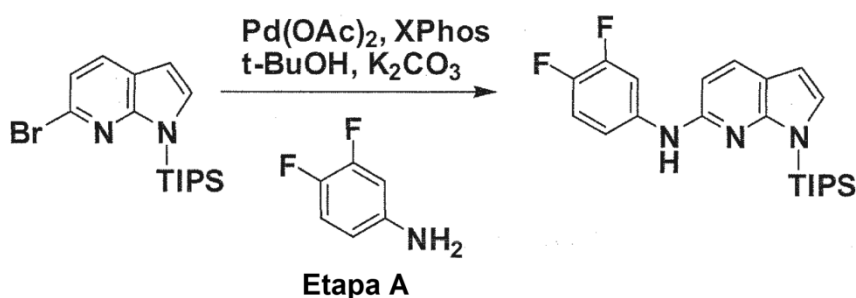
ESI EM (MH): 614

Etapa B

A una solución del compuesto del título de la Etapa A anterior (0,05 g, 0,081 mmoles) en THF (5 ml) se añadió hidruro de sodio (0,004 g, 0,16 mmoles), seguido por yoduro de metilo (0,022 g, 0,15 mmoles). Se agitó la mezcla de reacción durante la noche a temperatura ambiente. Entonces se inactivó la mezcla de reacción con una gota de metanol, y se retiraron los disolventes. Se purificó la mezcla en bruto sobre una columna de gel de sílice proporcionando el compuesto dimetilado del título (0,021 g) y el compuesto trimetilado del título (0,010 g).

Compuesto dimetilado **143**, ESI EM (MH): 642 (M+H), 643 (M+2H), 644 (M+3H)

Compuesto trimetilado **144**, ESI EM (MH): 656 (M+H), 657 (M+2H), 658 (M+3H)

Ejemplo preparativo 145**Etapa A**

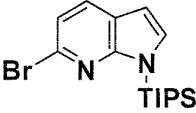
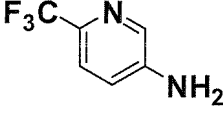
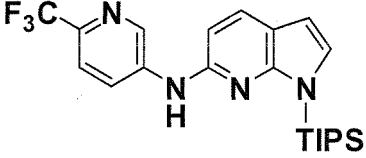
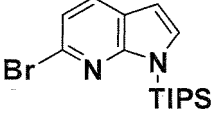
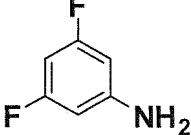
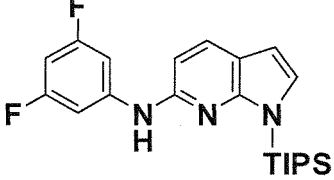
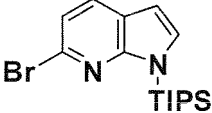
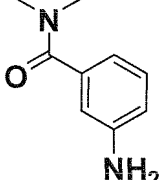
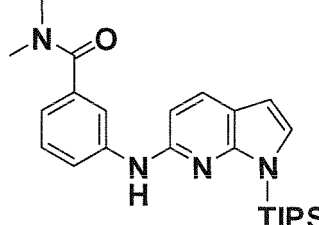
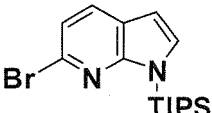
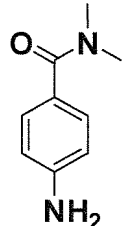
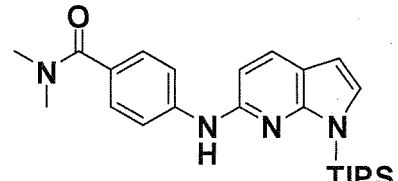
Se desgasificó *tert*-butanol (2 ml) por sonicación durante 1 min mientras que se pasó una corriente de argón a través de la solución. Al *tert*-butanol desgasificado (1 ml) se añadió acetato de paladio (II) (0,003 g, 0,0127 mmoles) y 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo (XPhos, 0,018 g, 0,038 mmoles). Esta mezcla se calentó a ~100 °C en un baño de arena durante 1 min para generar el catalizador. A la solución de catalizador débilmente roja se añadió entonces una solución del compuesto del título del Ejemplo preparativo 1, Etapa D (0,045 g, 0,127 mmoles) y 3,4-difluoroanilina comercialmente disponible (0,019 g, 0,15 mmoles) en *tert*-butanol desgasificado (1 ml). Después de la adición de carbonato de potasio (0,039 g, 0,28 mmoles), se calentó la mezcla en un baño de arena a ~110 °C durante 3 h. Se diluyó la mezcla con acetato de etilo (30 ml), agua (10 ml) y salmuera (10 ml). Se separó la fase orgánica, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se retiraron los disolventes. Se purificó el residuo por cromatografía sobre sílice usando acetato de etilo/n-heptano (20/80) proporcionando el compuesto del título como un sólido blanquecino (0,045 g, 87 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,12-1,16 (m, 18H), 1,80-1,90 (m, 3H), 6,22 (s a, 1H), 6,47 (d, 1H), 6,53 (d, 1H), 6,90-6,94 (m, 1H), 7,06 (t, 1H), 7,10 (d, 1H), 7,60-7,67 (m, 1H), 7,75 (d, 1H)

Ejemplos preparativos 146 a 256

Siguiendo el procedimiento de acoplamiento de Pd como se describe en el Ejemplo preparativo 145, excepto que se usaron los derivados de bromo y amina indicados en la siguiente tabla, se prepararon los siguientes compuestos.

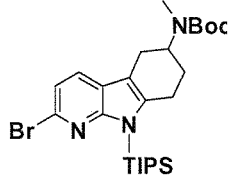
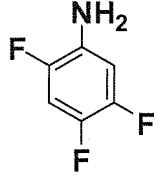
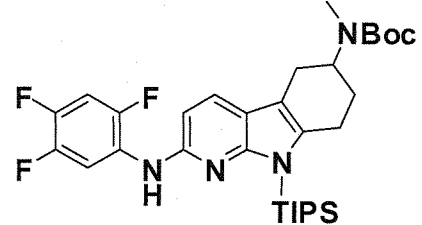
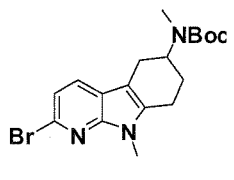
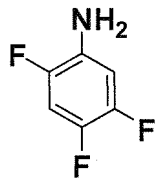
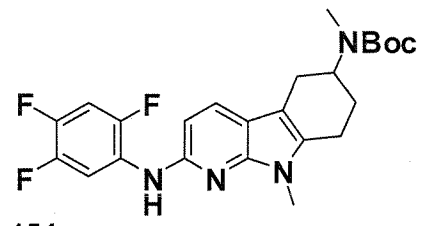
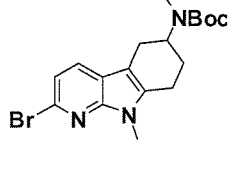
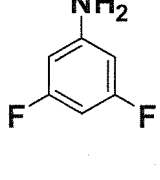
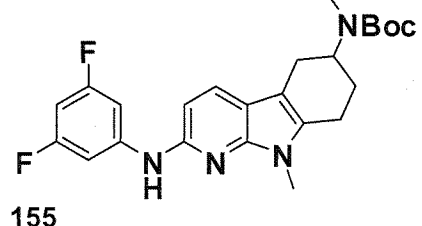
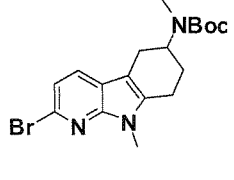
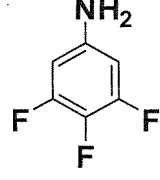
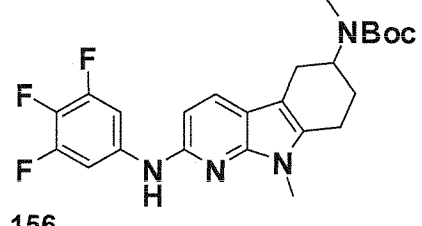
Tabla 2:

Derivado de bromo	Derivado de amina	Ejemplo preparativo de producto	1. Rendimiento 2. RMN ¹ H (CDCl ₃) 3. MH ⁺ (ESI)
		 146	1. 77 % 2. δ = 1,13-1,16 (m, 18H), 1,80-1,88 (m, 3H), 6,52 (d, 1H), 6,55 (s a, 1H), 6,66 (d, 1H), 7,17 (d, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,83 (d, 1H), 8,32-8,37 (m, 1H), 8,51 (d, 1H)
		 147	1. 91 % 2. δ = 1,13-1,17 (m, 18H), 1,84-1,93 (m, 3H), 6,37-6,42 (m, 2H), 6,49 (d, 1H), 6,57 (d, 1H), 7,07-7,12 (m, 2H), 7,15 (d, 1H), 7,79 (d, 1H)
		 148	1. 90 % 2. δ = 1,12-1,16 (m, 18H), 1,80-1,88 (m, 3H), 3,00 (s, 3H), 3,12 (s, 3H), 6,35 (s a, 1H), 6,47 (d, 1H), 6,63 (d, 1H), 6,99 (d, 1H), 7,10 (d, 1H), 7,32 (t, 1H), 7,41-7,44 (m, 1H), 7,52-7,56 (m, 1H), 7,76 (d, 1H)
		 149	1. 83 % 2. δ = 1,12-1,17 (m, 18H), 1,84-1,92 (m, 3H), 3,10 (s, 6H), 6,43 (s a, 1H), 6,49 (d, 1H), 6,64 (d, 1H), 7,11 (d, 1H), 7,39-7,51 (m, 4H), 7,77 (d, 1H)

(continuación)

Derivado de bromo	Derivado de amina	Ejemplo preparativo de producto	1. Rendimiento 2. RMN ^1H (CDCl_3) 3. MH^+ (ESI)
		 150	1. 66 % 2. δ = 1,08-1,15 (m, 18H), 1,50 (s, 9H), 1,91-2,03 (m, 5H), 2,70-2,88 (m, 5H), 2,93-3,05 (m, 2H), 4,25-4,56 (m, 1H), 6,07 (s, 1H), 6,54 (d, 1H), 6,88-6,92 (m, 1H), 7,08 (q, 1H), 7,25-7,31 (m, 1H), 7,55 (d, 1H)
		 151	1. 61 % 2. δ = 1,10-1,15 (m, 18H), 1,51 (s, 9H), 1,93-2,04 (m, 5H), 2,70-2,88 (m, 5H), 2,96-3,04 (m, 2H), 4,25-4,54 (m, 1H), 6,40 (s, 1H), 6,68 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,97-8,02 (m, 1H), 8,50 (d, 1H)
		 152	1. 96 % 2. δ = 1,51 (s, 9H), 2,04-2,11 (m, 2H), 2,70-2,91 (m, 7H), 3,66 (s, 3H), 4,25-4,55 (m, 1H), 6,38 (s, 1H), 6,51 (d, 1H), 6,98-7,03 (m, 1H), 7,10 (q, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,71-7,77 (m, 1H)

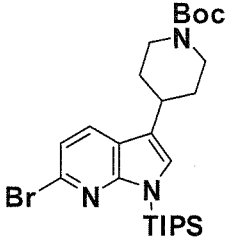
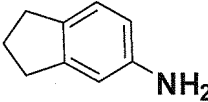
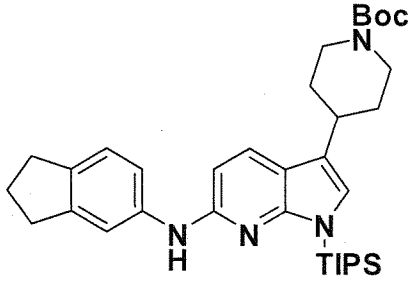
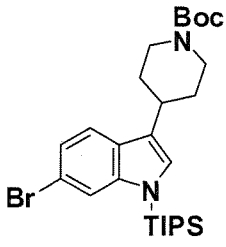
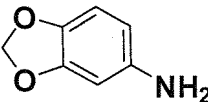
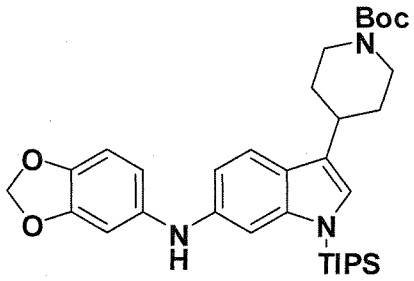
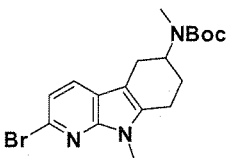
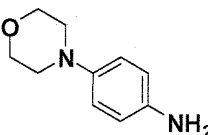
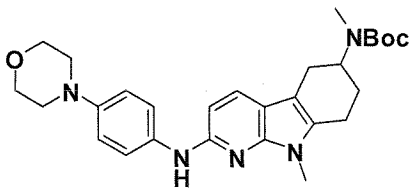
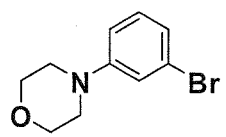
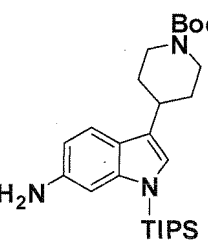
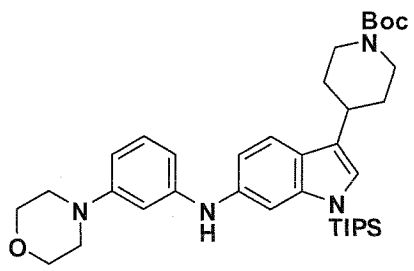
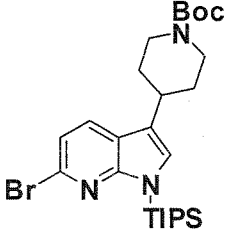
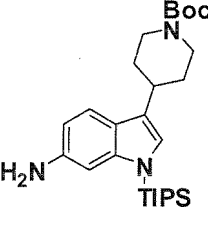
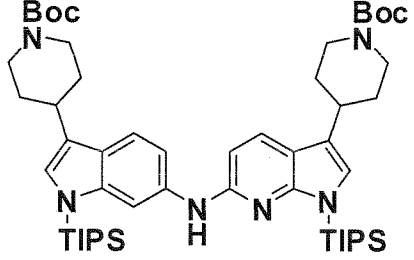
(continuación)

Derivado de bromo	Derivado de amina	Ejemplo preparativo de producto	1. Rendimiento 2. RMN ^1H (CDCl_3) 3. MH^+ (ESI)
		 153	1. 62 % 2. δ = 1,11-1,15 (m, 18H), 1,52 (s, 9H), 1,95-2,02 (m, 5H), 2,70-2,80 (m, 2H), 2,87 (s, 3H), 2,94-3,03 (m, 2H), 4,25-4,55 (m, 1H), 6,15 (s a, 1H), 6,54 (d, 1H), 6,96-7,02 (m, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,77-7,84 (m, 1H)
		 154	1. 94 % 2. δ = 1,53 (s, 9H), 2,00-2,06 (m, 2H), 2,75-2,90 (m, 7H), 3,72 (s, 3H), 4,25-4,55 (m, 1H), 6,48-6,51 (m, 2H), 6,95-7,01 (m, 1H), 7,64 (d, 1H), 8,62-8,68 (m, 1H)
		 155	1. 96 % 2. δ = 1,51 (s, 9H), 2,00-2,04 (m, 2H), 2,72-2,90 (m, 7H), 3,65 (s, 3H), 4,25-4,50 (m, 1H), 6,36 (t, 1H), 6,51-6,54 (m, 2H), 7,13-7,17 (m, 2H), 7,60 (d, 1H)
		 156	1. 96 % 2. δ = 1,51 (s, 9H), 1,97-2,04 (m, 2H), 2,68-2,90 (m, 7H), 3,65 (s, 3H), 4,25-4,50 (m, 1H), 6,38 (s a, 1H), 6,45 (d, 1H), 7,26-7,30 (m, 2H), 7,60 (d, 1H)

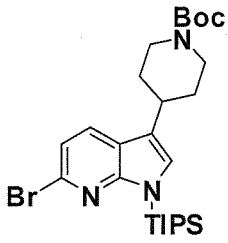
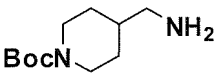
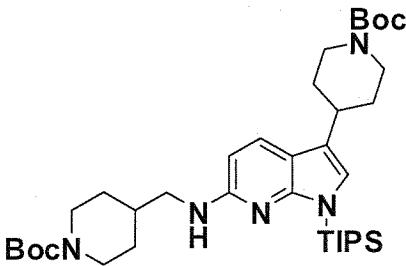
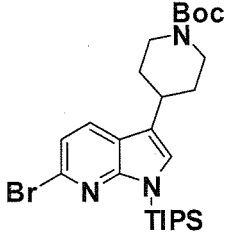
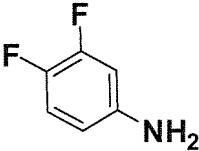
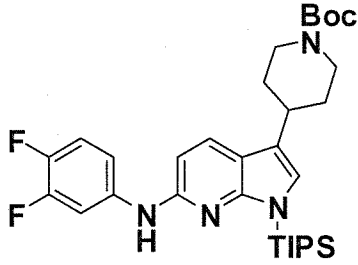
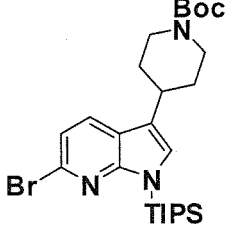
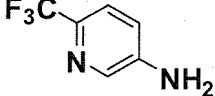
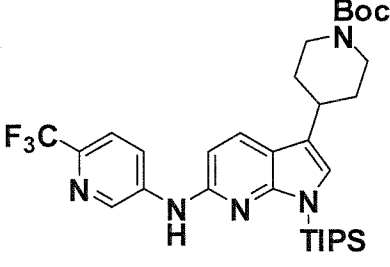
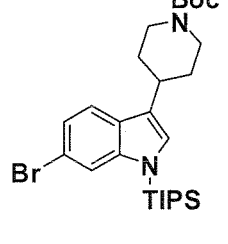
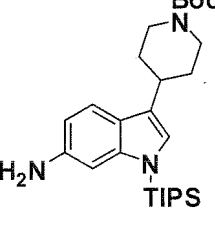
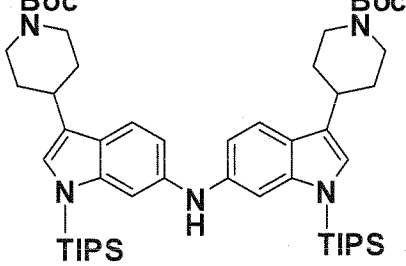
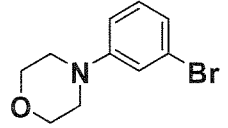
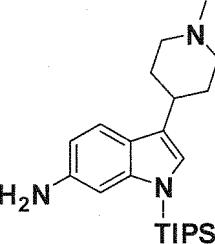
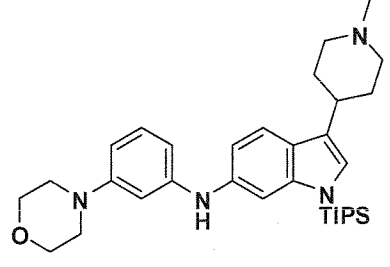
(continuación)

Derivado de bromo	Derivado de amina	Ejemplo preparativo de producto	1. Rendimiento 2. RMN ^1H (CDCl_3) 3. MH^+ (ESI)
		 157	1. 79 % 2. δ = 1,12-1,18 (m, 36H), 1,51 (s, 18 H), 6,3-1,72 (m, 2H), 1,90-2,00 (m, 6H), 2,04-2,12 (m, 2H), 2,75-3,06 (m, 12H), 4,18-4,53 (m, 3H), 6,15 (s, 1H), 6,68 (d, 1H), 6,93 (s, 1H), 7,02 (d, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,55 (d, 1H)
		 158	1. 22 % 3. 802
		 159	1. 76 % 3. 688
		 160	1. 92 % 3. 593

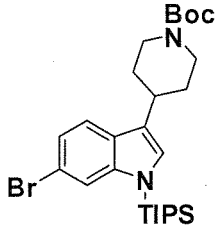
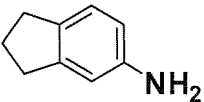
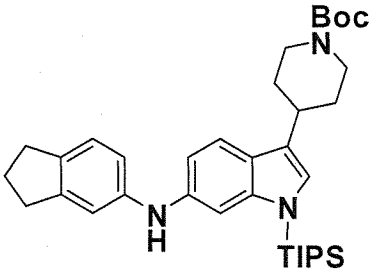
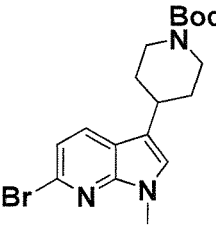
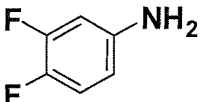
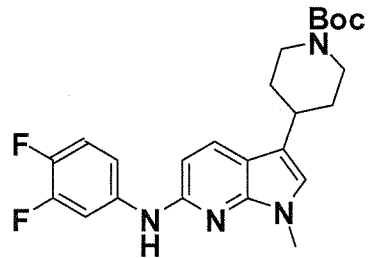
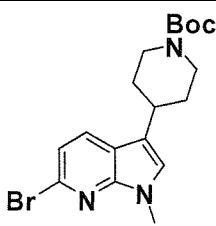
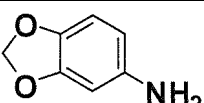
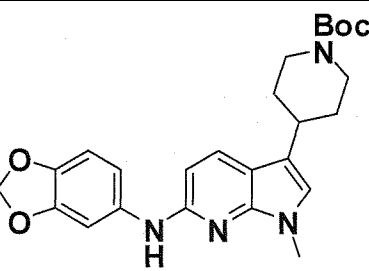
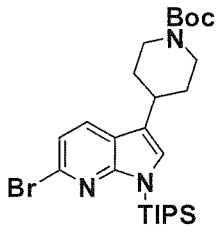
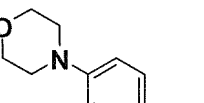
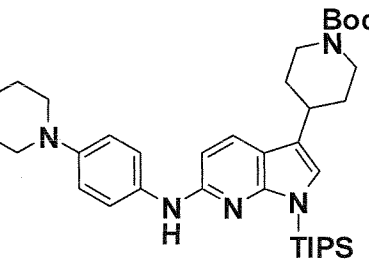
(continuación)

Derivado de bromo	Derivado de amina	Ejemplo preparativo de producto	1. Rendimiento 2. RMN ^1H (CDCl ₃) 3. MH ⁺ (ESI)
		 161	1. 66 % 3. 589
		 162	1. 32 % 3. 592
		 163	1. 72 % 3. 492
		 164	1. 42 % 3. 633
		 165	1. 99 % 3. 927

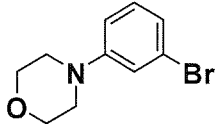
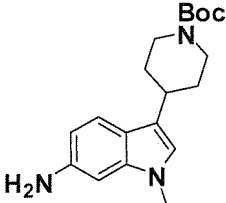
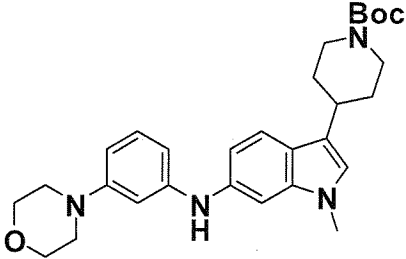
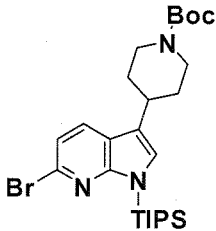
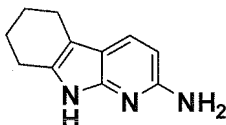
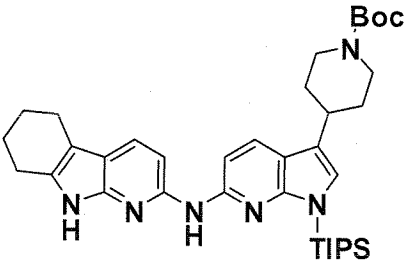
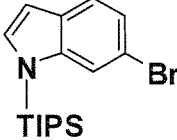
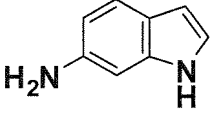
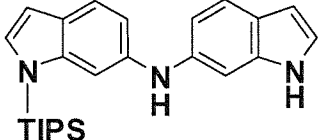
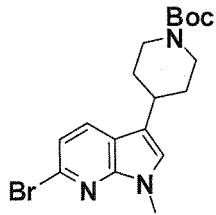
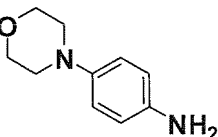
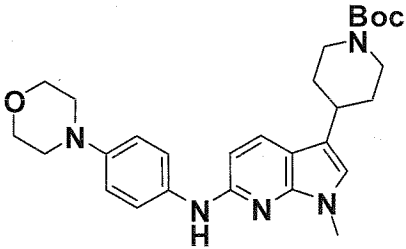
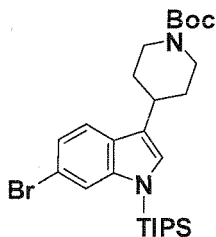
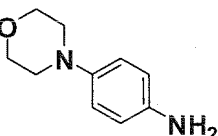
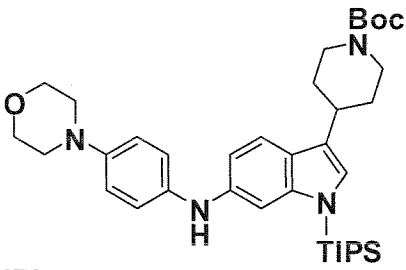
(continuación)

Derivado de bromo	Derivado de amina	Ejemplo preparativo de producto	1. Rendimiento 2. RMN ^1H (CDCl_3) 3. MH^+ (ESI)
		 166	1. 92 % 2. 670
		 167	1. 61 % 3. 585
		 168	1. 58 % 3. 618
		 169	1. 55 % 3. 926
		 170	1. 70 % 3. 547

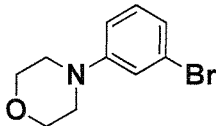
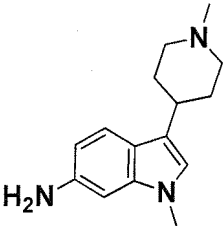
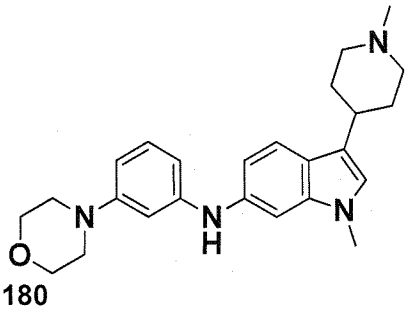
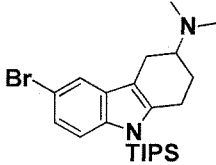
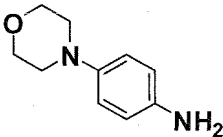
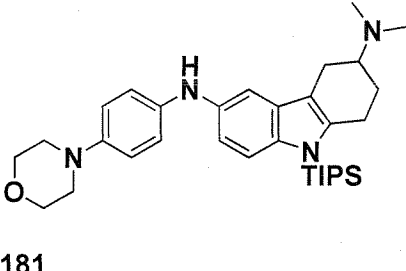
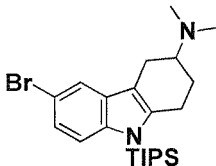
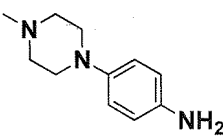
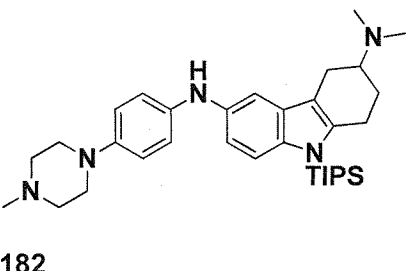
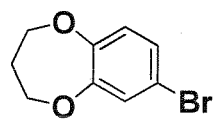
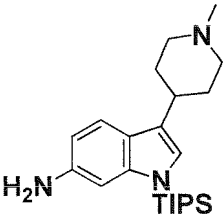
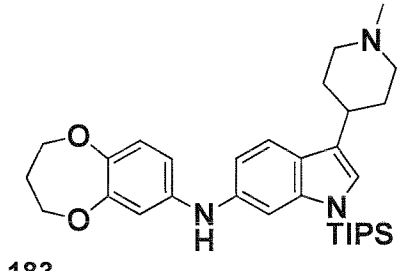
(continuación)

Derivado de bromo	Derivado de amina	Ejemplo preparativo de producto	1. Rendimiento 2. RMN ^1H (CDCl ₃) 3. MH ⁺ (ESI)
		 171	1. 90 % 3. 588
		 172	1. 98 % 3. 443
		 173	1. 98 % 3. 450,99
		 174	1. 67 % 3. 633, 634

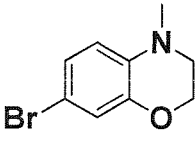
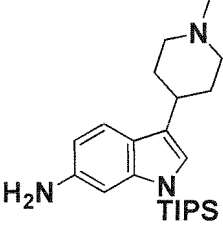
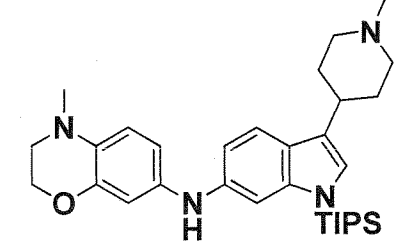
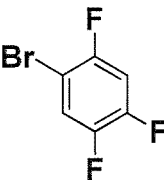
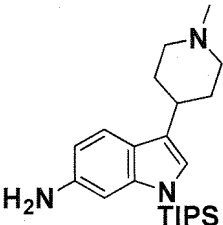
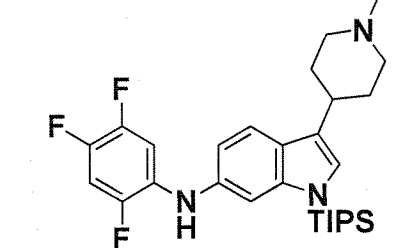
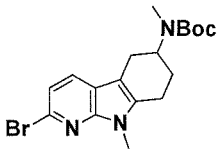
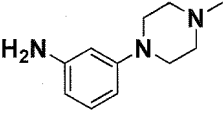
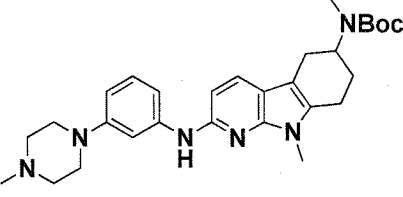
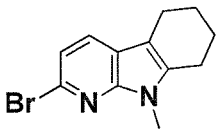
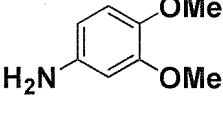
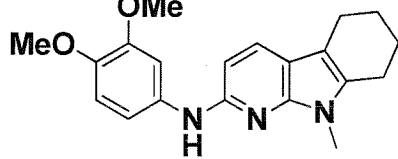
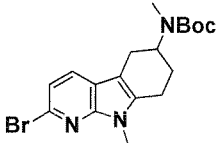
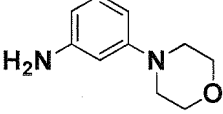
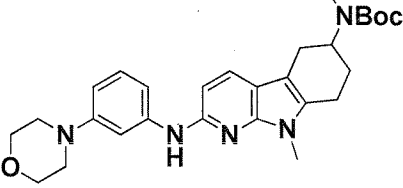
(continuación)

Derivado de bromo	Derivado de amina	Ejemplo preparativo de producto	1. Rendimiento 2. RMN ^1H (CDCl_3) 3. MH^+ (ESI)
		 175	1. 48 % 2. $\delta = 1,50$ (s, 9H), 1,66 (m, 2H), 2,02 (m, 2H), 2,86-2,97 (m, 3H), 3,12 (m, 4H), 3,64 (s, 3H), 3,82 (m, 4H), 4,23 (s a, 2H), 6,44 (dd, 1H), 6,56 (dd, 1H), 6,61 (m, 1H), 6,71 (s, 1H), 6,89 (dd, 1H), 7,06 (m, 1H), 7,14 (t, 1H), 7,51 (d, 1H). 3. 492
		 176	1. 33 % 3. 643,25
		 177	1. 77 % 2. 404
		 178	1. 28 % 2. 492
		 179	1. 82 % 2. 633

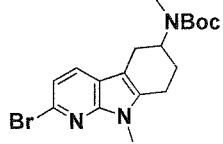
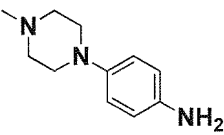
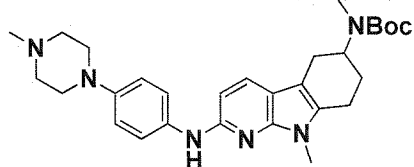
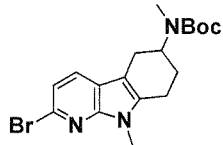
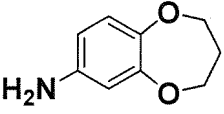
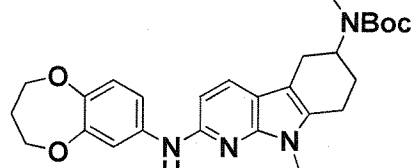
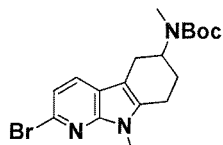
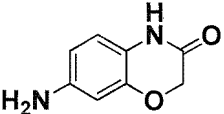
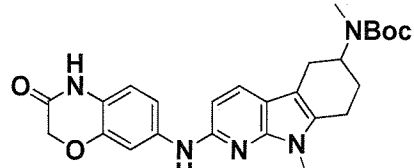
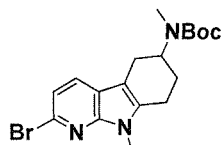
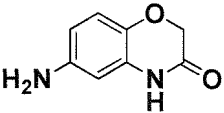
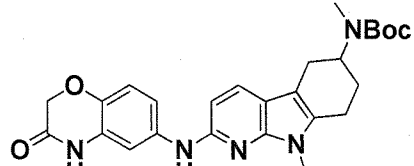
(continuación)

Derivado de bromo	Derivado de amina	Ejemplo preparativo de producto	1. Rendimiento 2. RMN ^1H (CDCl_3) 3. MH^+ (ESI)
		 180	1. 25 % 2. (MeOD) δ = 1,78-1,87 (m, 2H), 2,01-2,05 (m, 2H), 2,40-2,45 (m, 5H), 2,80 (m, 1H), 2,99 (s a, 4H), 3,08-3,10 (m, 2H), 3,56 (s, 3H), 3,72 (s a, 4H), 6,37 (d, 1H), 6,57 (d, 1H), 6,62 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,83 (d, 1H), 7,01-7,05 (m, 2H), 7,41 (d, 1H). 3. 405,75
		 181	1. 61 % 3. 547
		 182	1. 66 % 3. 560
		 183	1. 61 % 3. 534

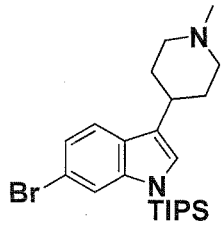
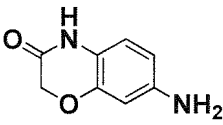
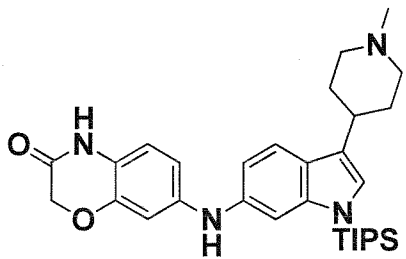
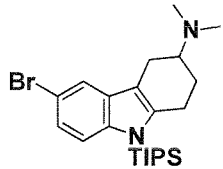
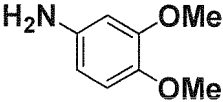
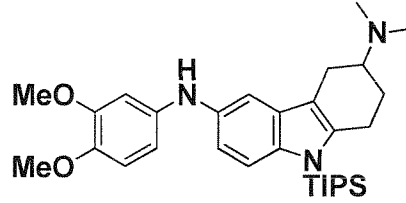
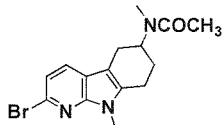
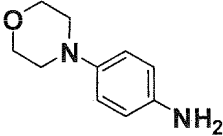
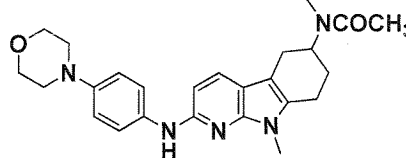
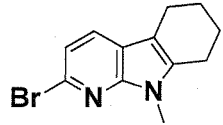
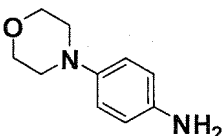
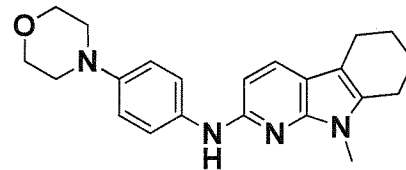
(continuación)

Derivado de bromo	Derivado de amina	Ejemplo preparativo de producto	1. Rendimiento 2. RMN ¹ H (CDCl ₃) 3. MH ⁺ (ESI)
		 184	1. 48 % 3. 533
		 185	1. 52 %
		 186	1. 83 % 3. 505
		 187	1. 91 % 2. (CD ₂ Cl ₂) δ = 1,80 (m, 2H), 1,90 (m, 2H), 2,57-2,62 (m, 4H), 3,80 (s, 3H), 3,84 (s, 6H), 6,47-6,48 (s, 1H), 6,82 (s a, 1H), 6,88 (m, 2H), 7,76-7,77 (m, 1H), 9,59 (s, H). 3. 338
		 188	1. 45 % 3. 492

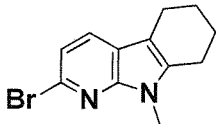
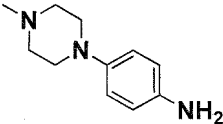
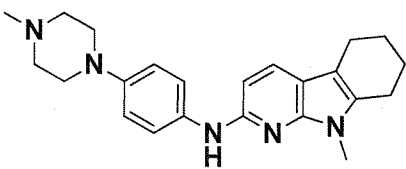
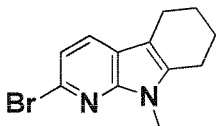
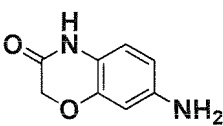
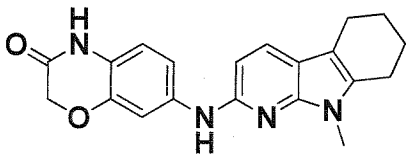
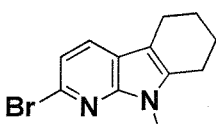
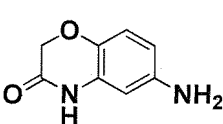
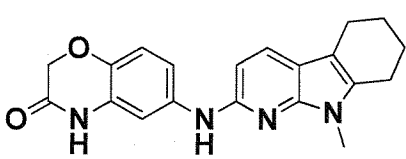
(continuación)

Derivado de bromo	Derivado de amina	Ejemplo preparativo de producto	1. Rendimiento 2. RMN ^1H (CDCl_3) 3. MH^+ (ESI)
		 189	1. 69 % 2. (CD_2Cl_2) δ = 1,44 (s, 9H), 1,96-1,98 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,53-2,56 (m, 5H), 2,86-2,88 (m, 2H), 2,80 (m, 4H), 3,10 (m, 4H), 3,56 (s, 3H), 6,41-6,43 (d, 2H), 6,86-6,88 (d, 2H), 7,37-7,39 (d, 2H), 7,47-7,49 (d, 1H). 3. 505
		 190	1. 92 % 2. δ = 1,48 (s, 9H), 2,02-2,03 (m, 2H), 2,18 (m, 2H), 2,76 (m, 2H), 2,85 (s, 3H), 3,64 (s, 3H), 4,16-4,21 (m, 5H), 6,54 (d, 1H), 6,93 (m, 1H), 6,98 (m, 1H), 7,17 (s a, 1H), 7,52 (s a, 1H). 3. 479
		 191	1. 45 % 3. 478
		 192	1. 53 % 3. 478

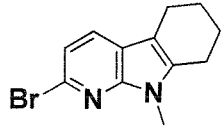
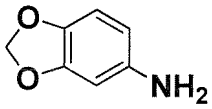
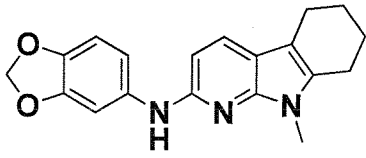
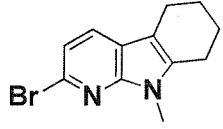
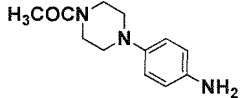
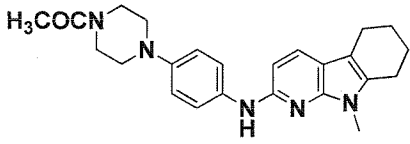
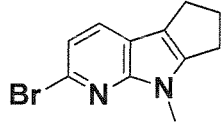
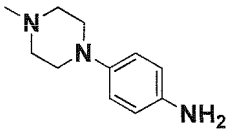
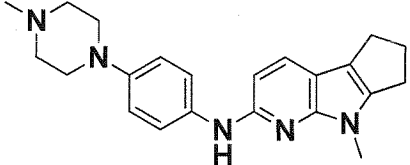
(continuación)

Derivado de bromo	Derivado de amina	Ejemplo preparativo de producto	1. Rendimiento 2. RMN ^1H (CDCl ₃) 3. MH ⁺ (ESI)
		 193	1. 98 % 3. 533
		 194	1. 60 %
		 195	1. 93 % 3. 434
		 196	1. 70 % 2. (DMSO-d ₆) δ = 1,75-1,76 (m, 2H), 1,83-1,85 (m, 2H), 2,55-2,56 (m, 2H), 2,65-2,66 (m, 2H), 2,99-3,01 (m, 4H), 3,57 (s, 3H), 3,72-2,74 (m, 4H), 6,45 (d, 1H), 6,87-6,90 (m, 2H), 7,52 (d, 1H), 7,66 (m, 2H), 8,58 (s, 1H). 3. 363

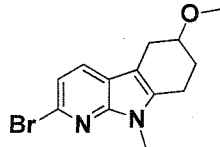
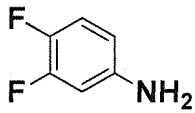
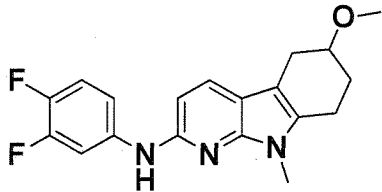
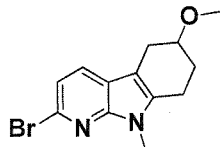
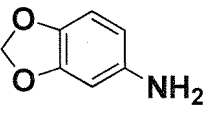
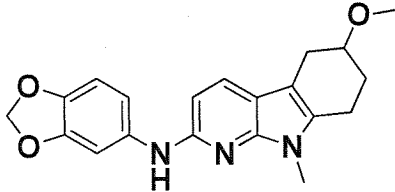
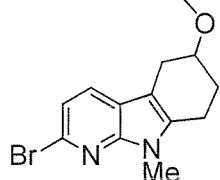
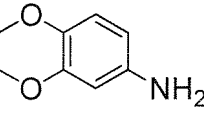
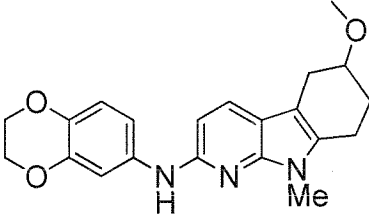
(continuación)

Derivado de bromo	Derivado de amina	Ejemplo preparativo de producto	1. Rendimiento 2. RMN ^1H (CDCl_3) 3. MH^+ (ESI)
		 197	1. 75 % 2. (DMSO-d_6) δ = 1,75-1,76 (m, 2H), 1,83-1,84 (m, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,54-2,56 (m, 2H), 2,66 (m, 2H), 3,03 (m, 4H), 3,56 (s, 3H), 6,45 (d, 1H), 6,86-6,88 (m, 2H), 7,51 (d, 1H), 7,63-7,65 (m, 2H), 8,56 (s, 1H). 3. 376
		 198	1. 95 % 2. (DMSO-d_6) δ = 1,75-1,78 (m, 2H), 1,85-1,87 (m, 2H), 2,55-2,58 (m, 2H), 2,67-2,70 (m, 2H), 3,59 (s, 3H), 4,53 (s, 2H), 6,49 (d, 1H), 6,79 (d, 1H), 7,22 (dd, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,73 (d, 1H), 8,82 (s, 1H), 10,5 (s, 1H). 3. 349
		 199	1. 78 % 2. (DMSO-d_6) δ = 1,75-1,78 (m, 2H), 1,84-1,87 (m, 2H), 2,55-2,57 (m, 2H), 2,67-2,70 (m, 2H), 3,63 (s, 3H), 4,48 (s, 2H), 6,48 (d, 1H), 6,84 (d, 1H), 7,09 (dd, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,74 (d, 1H), 8,76 (s, 1H), 10,83 (s, 1H). 3. 349

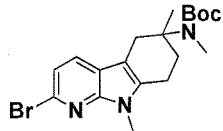
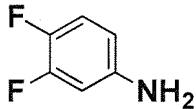
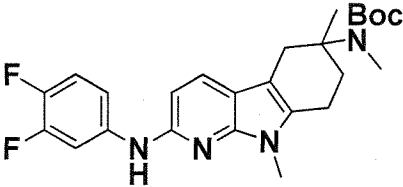
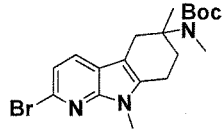
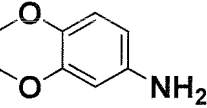
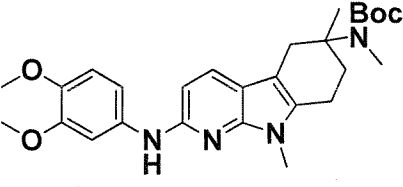
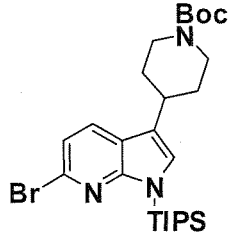
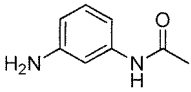
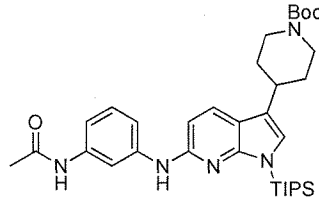
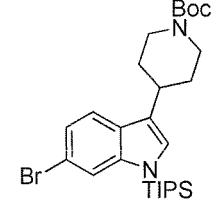
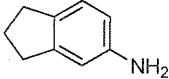
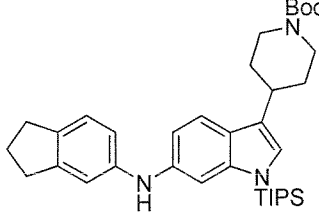
(continuación)

Derivado de bromo	Derivado de amina	Ejemplo preparativo de producto	1. Rendimiento 2. RMN ¹ H (CDCl ₃) 3. MH ⁺ (ESI)
		 200	1. 71 % 2. (DMSO-d ₆) δ = 1,74-1,78 (m, 2H), 1,84-1,86 (m, 2H), 2,54-2,57 (m, 2H), 2,66-2,68 (m, 2H), 3,57 (s, 3H), 5,93 (s, 2H), 6,47 (d, 1H), 6,81 (d, 1H), 7,08 (dd, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,66 (d, 1H), 8,73 (s, 1H). 3. 322
		 201	1. 78 % 2. (DMSO-d ₆) δ = 1,76-1,77 (m, 2H), 1,84-1,85 (m, 2H), 2,04 (s, 3H), 2,55-2,57 (m, 2H), 2,66-2,68 (m, 2H), 2,96-2,98 (m, 2H), 3,03-3,05 (m, 2H), 3,55-3,59 (m, 7H), 6,46 (d, 1H), 6,91 (d, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,67 (d, 1H), 8,59 (s, 1H). 3. 404
		 202	1. 67 % 2. (DMSO-d ₆) δ = 2,22 (s, 3H), 2,35-2,42 (m, 2H), 2,45-2,47 (m, 4H), 2,70-2,73 (m, 2H), 2,82-2,85 (m, 2H), 3,02-3,04 (m, 4H), 3,63 (s, 3H), 6,47 (d, 1H), 6,88 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,63 (d, 2H), 8,55 (s, 1H). 3. 362

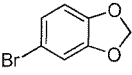
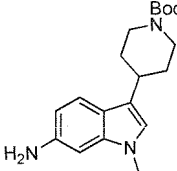
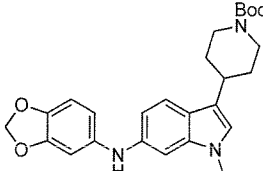
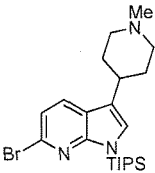
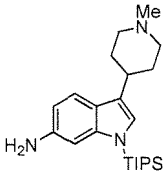
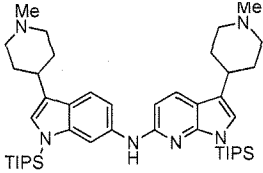
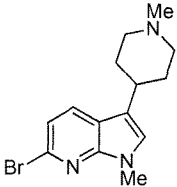
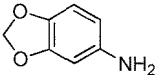
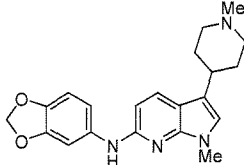
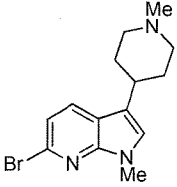
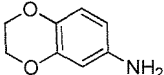
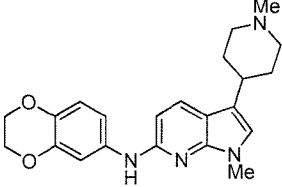
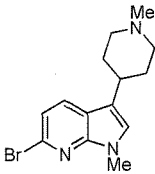
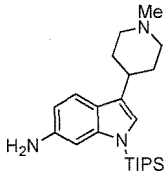
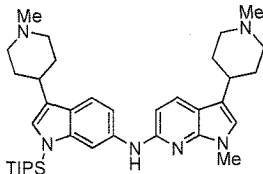
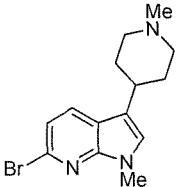
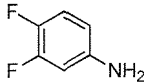
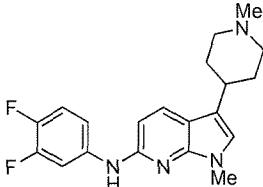
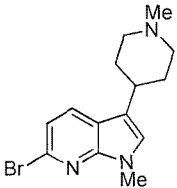
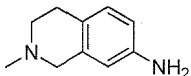
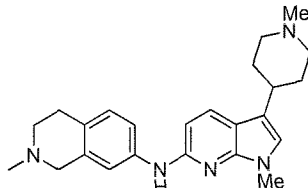
(continuación)

Derivado de bromo	Derivado de amina	Ejemplo preparativo de producto	1. Rendimiento 2. RMN ^1H (CDCl_3) 3. MH^+ (ESI)
		 203	1. 74 % 2. δ = 2,02-2,10 (m, 1H), 2,17-2,22 (m, 1H), 2,65-2,79 (m, 2H), 2,86-2,94 (m, 1H), 3,03 (dd, 1H), 3,48 (s, 3H), 3,67 (s, 3H), 3,75-3,78 (m, 1H), 6,36 (s a, 1H), 6,51 (d, 1H), 6,90-7,11 (m, 2H), 7,62 (d, 1H), 7,71 (ddd, 1H)
		 204	No caracterizada como base libre
		 205	1. 40 % 2. δ = 1,96-2,23 (m, 2H); 2,59-2,77 (m, 2H); 2,77-2,90 (m, 1H); 2,92-3,05 (d, J=14,4Hz, 1H); 3,45 (s, 3H); 3,66-3,82 (m, 4H); 4,26 (s, 4H); 6,52 (d, J=7,6Hz, 1H); 6,82 (sl, 2H); 7,01 (s, 1H); 7,61 (d, J=7,2Hz, 1H) 3. 366,70

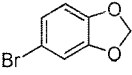
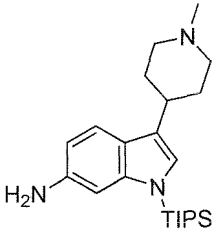
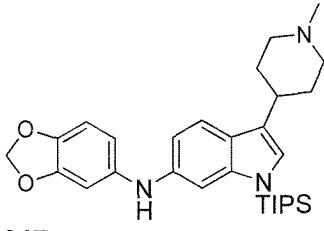
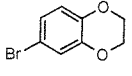
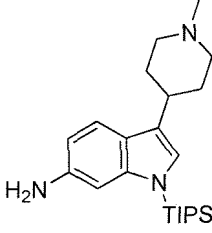
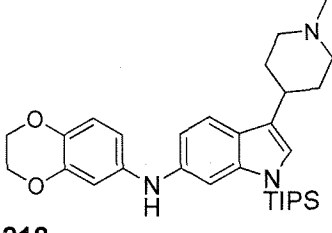
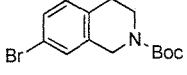
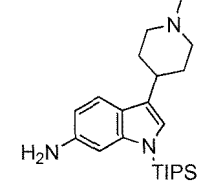
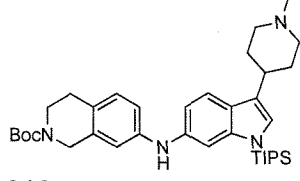
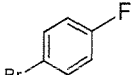
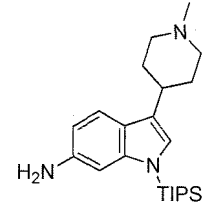
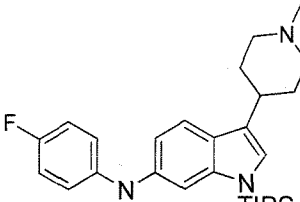
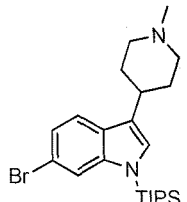
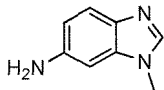
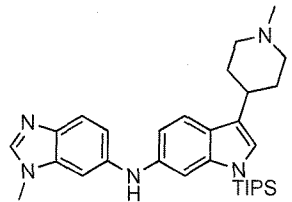
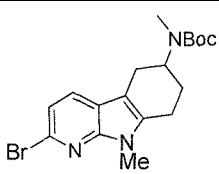
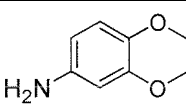
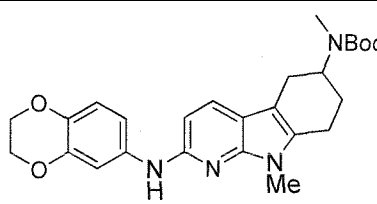
(continuación)

Derivado de bromo	Derivado de amina	Ejemplo preparativo de producto	1. Rendimiento 2. RMN ¹ H (CDCl ₃) 3. MH ⁺ (ESI)
		 206	1. 91 % 2. δ = 1,46 (s, 3H), 1,48 (s, 9H), 1,85-1,92 (m, 1H), 2,65-2,73 (m, 3H), 2,73 (s, 3H), 3,01-3,04 (m, 1H), 3,13 (d, 1H), 3,66 (s, 3H), 6,30 (s a, 1H), 6,48 (d, 1H), 6,96-7,08 (m, 2H), 7,58 (d, 1H), 7,70 (ddd, 1H)
		 207	1. 78 % 2. δ = 1,48 (s, 3H), 1,50 (s, 9H), 1,85-1,92 (m, 1H), 2,66-2,73 (m, 3H), 2,75 (s, 3H), 3,02-3,08 (m, 1H), 3,13 (d, 1H), 3,66 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 6,25 (s a, 1H), 6,52 (d, 1H), 6,83-6,90 (m, 2H), 7,34 (dd, 1H), 7,54 (d, 1H)
		 208	1. 99 % 2. 606,17
		 209	1. 90 % 2. 588,17

(continuación)

Derivado de bromo	Derivado de amina	Ejemplo preparativo de producto	1. Rendimiento 2. RMN ^1H (CDCl ₃) 3. MH ⁺ (ESI)
		 210	1. 48 % 2. 449,98
		 211	1. 75 % 2. 755,77
		 212	1. 2. 365,71
		 213	1. 2. 379,74
		 214	1. 89 % 2. 613,76
		 215	1. 2. 357,73
		 216	1. 2. 390,75

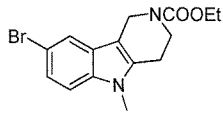
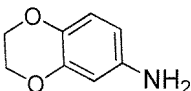
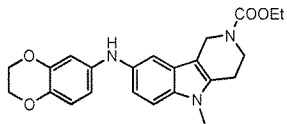
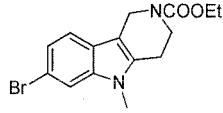
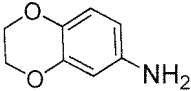
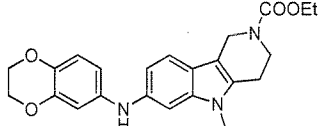
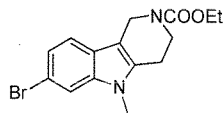
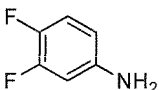
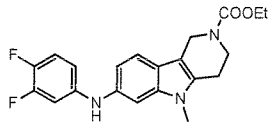
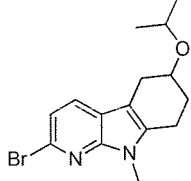
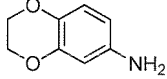
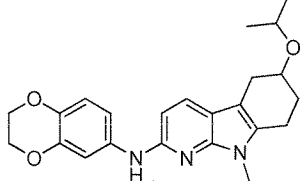
(continuación)

Derivado de bromo	Derivado de amina	Ejemplo preparativo de producto	1. Rendimiento 2. RMN ^1H (CDCl ₃) 3. MH ⁺ (ESI)
		 217	1. 82 % 2. 506,72
		 218	1. 82 % 2. 520,74
		 219	1. 88 % 2. 617,70
		 220	1. 71 % 2. 480,73
		 221	1. 67 % 2. 516,73
		 222	1. 109 % 2. 464,56

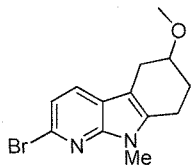
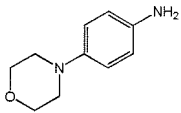
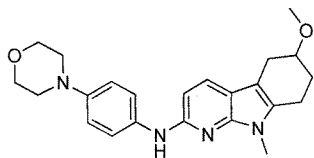
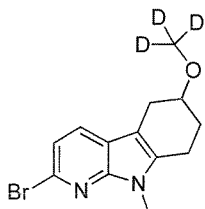
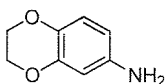
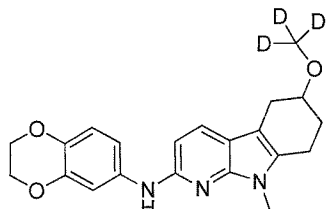
(continuación)

Derivado de bromo	Derivado de amina	Ejemplo preparativo de producto	1. Rendimiento 2. RMN ^1H (CDCl ₃) 3. MH ⁺ (ESI)
		 223	1. 95 % 2. 451,60
		 224	1. 85 % 2. 476,71
		 225	1. 92 % 2. 461,73
		 226	1. 97 % 2. 451,71
		 227	1. 29 % 2. 1,31 (t, J=7,2Hz, 3H); 2,86 (t, J=6,0Hz, 2H); 3,65 (s, 3H); 3,89 (t, J=6,0Hz, 2H); 4,20 (q, J=7,2Hz, 2H); 4,63 (s, 2H); 6,58-6,67 (m, 1H); 6,67-6,78 (m, 1H); 6,92-7,07 (m, 2H); 7,16 (d, J=1,6Hz, 1H); 7,30 (d, J=8,8Hz, 1H) 3. 386,70

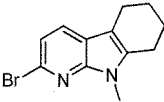
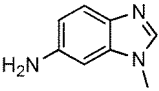
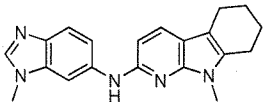
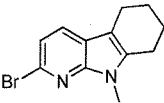
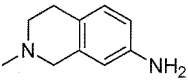
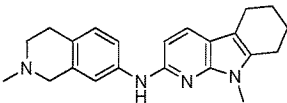
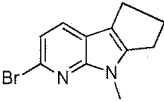
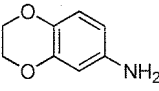
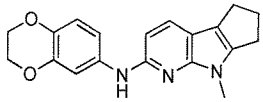
(continuación)

Derivado de bromo	Derivado de amina	Ejemplo preparativo de producto	1. Rendimiento 2. RMN ^1H (CDCl_3) 3. MH^+ (ESI)
		 228	1. 69 % 2. 408,75
		 229	1. 44 % 2. 408,70
		 230	1. 66 % 2. 386,76
		 232	1. 79 % 2. 1,22 (s, 3H); 1,24 (s, 3H); 1,87-2,03 (m, 1H); 2,12-2,24 (m, 1H); 2,61 (dd, $J_1=8,0\text{Hz}$, $J_2=14,8\text{Hz}$, 1H); 2,69-2,83 (m, 1H); 2,89 (dt, $J_1=5,2\text{Hz}$, $J_2=16,4\text{Hz}$, 1H); 3,04 (dd, $J_1=4,8\text{Hz}$, $J_2=14,8\text{Hz}$, 1H); 3,65 (s, 3H); 3,79-3,93 (m, 2H); 4,23-4,36 (m, 4H); 6,22 (sl, 1H); 6,54 (d, $J=8,0\text{Hz}$, 1H); 6,78-6,90 (m, 2H); 7,10-7,19 (m, 1H); 7,55 (d, $J=8,4\text{Hz}$, 1H) 3. 394,70

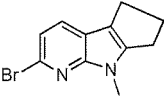
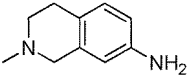
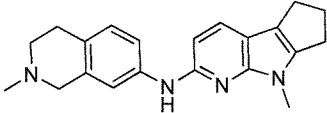
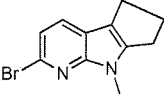
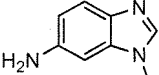
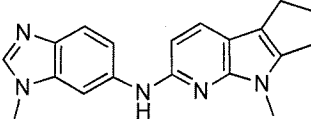
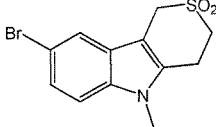
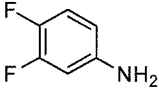
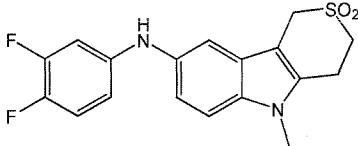
(continuación)

Derivado de bromo	Derivado de amina	Ejemplo preparativo de producto	1. Rendimiento 2. RMN ¹ H (CDCl ₃) 3. MH ⁺ (ESI)
		 233	1. 93 % 2. 1,75-1,91 (m, 1H); 2,02-2,16 (m, 1H); 2,42-2,50 (m, 1H); 2,63-2,84 (m, 2H); 2,93 (dd, J ₁ =4,8Hz, J ₂ =15,2Hz, 1H); 3,01 (t, J=4,4Hz, 4H); 3,33 (s, 3H); 3,57 (s, 3H); 3,60-3,69 (m, 1H); 3,73 (t, J=4,4Hz, 4H); 6,47 (d, J=8,4Hz, 1H); 6,89 (d, J=8,8Hz, 2H); 7,54 (d, J=8,4Hz, 1H); 7,66 (d, J=8,8Hz, 2H); 8,60 (s, 1H) 3. 393,70
		 234	1. 56 % 2. 1,95-2,06 (m, 1H); 2,12-2,25 (m, 1H); 2,60-2,80 (m, 2H); 2,81-2,93 (m, 1H); 3,04 (dd, J ₁ =4,8Hz, J ₂ =14,8Hz, 1H); 3,65 (s, 3H); 3,69-3,79 (m, 1H); 4,21-4,34 (m, 4H); 6,22 (s, 1H); 6,54 (d, J=8,4Hz, 1H); 6,77-6,89 (m, 2H); 7,13 (d, J=2,0Hz, 1H); 7,55 (d, J=8,4Hz, 1H) 3. 369,70

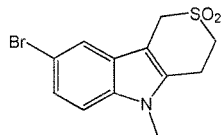
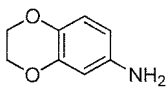
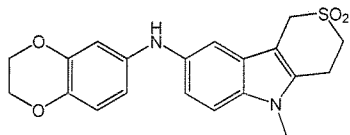
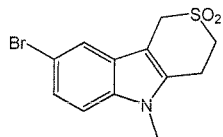
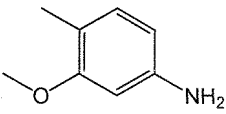
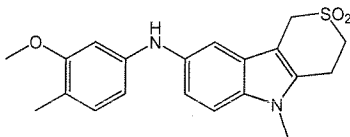
(continuación)

Derivado de bromo	Derivado de amina	Ejemplo preparativo de producto	1. Rendimiento 2. RMN ¹ H (CDCl ₃) 3. MH ⁺ (ESI)
		 235	1. 62 % 2. 1,70-1,94 (m, 4H); 2,54-2,62 (m, 2H); 2,64-2,75 (m, 2H); 3,65 (s, 3H); 3,80 (s, 3H); 6,57 (d, J=8,4Hz, 1H); 7,20 (dd, J1=2,0Hz, J2=8,8Hz, 1H); 7,49 (d, J=8,4Hz, 1H); 7,58 (d, J=8,0Hz, 1H); 7,99 (s, 1H); 8,59 (d, J=2,0Hz, 1H); 8,95 (s, 1H) 3. 332,74
		 236	1. 80 % 2. 1,79-2,03 (m, 4H); 2,49 (s, 3H); 2,62-2,77 (m, 5H); 2,91 (t, J=6,0Hz, 2H); 3,47 (s, 1H); 3,60 (s, 2H); 3,65 (s, 3H); 6,35 (sl, 1H); 6,60 (d, J=8,4Hz, 1H); 7,05 (d, J=8,0Hz, 1H); 7,13-7,24 (m, 2H); 7,58 (d, J=8,0Hz, 1H) 3. 347,77
		 237	1. 48 % 2. 2,33-2,52 (m, 2H); 2,72-2,93 (m, 4H); 3,67 (s, 3H); 4,15-4,33 (m, 4H); 6,17 (s, 1H); 6,62 (d, J=8,4Hz, 1H); 6,73-6,86 (m, 2H); 7,10 (d, J=2,0Hz, 1H); 7,50 (d, J=8,4Hz, 1H) 3. 322,73

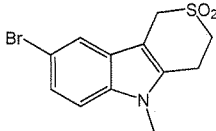
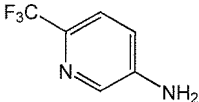
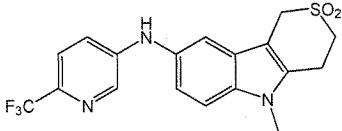
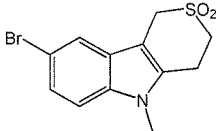
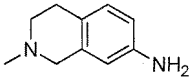
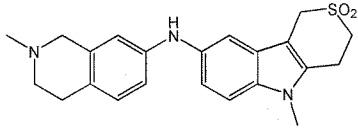
(continuación)

Derivado de bromo	Derivado de amina	Ejemplo preparativo de producto	1. Rendimiento 2. RMN ¹ H (CDCl ₃) 3. MH ⁺ (ESI)
		 238	1. 33 % 2. 2,44-2,54 (m, 5H); 2,72 (t, J=6,0Hz, 2H); 2,80-2,86 (m, 2H); 2,86-2,94 (m, 4H); 3,60 (s, 2H); 3,71 (s, 3H); 6,31 (sl, 1H); 6,60 (d, J=8,4hz, 1H); 7,06 (d, J=8,4Hz, 1H); 7,14-7,25 (m, 2H); 7,56 (d, J=8,4hz, 1H) 3. 333,77
		 239	1. 28 % 2. 2,49 (p, J=6,8Hz, 2H); 2,82 (t, J=6,8Hz, 2H); 2,90 (t, J=6,8hz, 2H); 3,76 (s, 3H); 3,90 (s, 3H); 6,61 (d, J=8,4Hz, 1H); 7,27 (dd, J1 = 1,2Hz, J2=8,4Hz, 1H); 7,56 (t, J=8,0Hz, 2H); 8,03 (sl, 1H); 8,44 (sl, 1H) 3. 318,73
		 240	1. 28 % 2. 3,30 (sl, 2H); 3,50 (sl, 2H); 3,65 (s, 3H); 4,45 (s, 2H); 6,60-6,71 (m, 1H); 6,73-6,86 (m, 1H); 6,95 (d, J=7,6Hz, 1H); 7,17 (q, J=9,2Hz, 1H); 7,21 (s, 1H); 7,40 (d, J=7,6Hz, 1H); 7,98 (sl, 1H) 3. 363,73

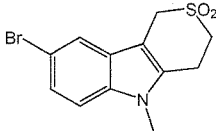
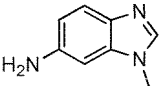
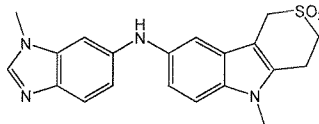
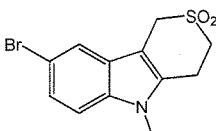
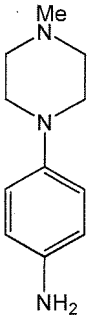
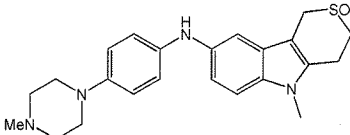
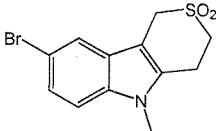
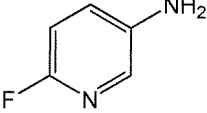
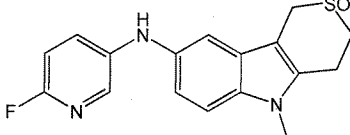
(continuación)

Derivado de bromo	Derivado de amina	Ejemplo preparativo de producto	1. Rendimiento 2. RMN ¹ H (CDCl ₃) 3. MH ⁺ (ESI)
		 241	1. 45 % 2. 3,28 (t, J=6,4Hz, 2H); 3,49 (t, J=6,4Hz, 2H); 3,63 (s, 3H); 4,14 (d, J=5,2Hz, 2H); 4,17 (d, J=5,2Hz, 2H); 4,39 (s, 2H); 6,41-6,50 (m, 2H); 6,67 (d, J=9,2Hz, 1H); 6,88 (dd, J1=2,0hz, J2=8,8Hz, 1H); 7,07 (d, J=2,0hz, 1H); 7,32 (d, J=8,8hz, 1H); 7,50 (sl, 1H) 3. 385,71
		 242	1. 69 % 2. 2,03 (s, 3H); 3,28 (t, J=6,4Hz, 2H); 3,49 (t, J=6,4Hz, 2H); 3,64 (s, 3H); 3,69 (s, 3H); 4,40 (s, 2H); 6,44 (dd, J1=2,0Hz, J2=8,0Hz, 1H); 6,55 (d, J=2,0Hz, 1H); 6,87 (d, J=8,0Hz, 1H); 6,94 (dd, J1=2,0hz, J2=8,8Hz, 1H); 7,17 (d, J=2,0Hz, 1H); 7,34 (d, J=8,4Hz, 1H); 7,71 (s, 1H) 3. 371,72

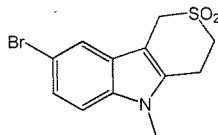
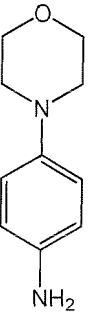
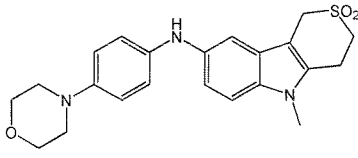
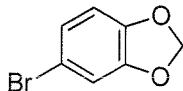
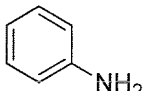
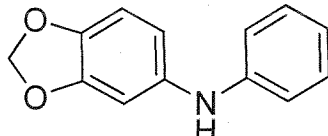
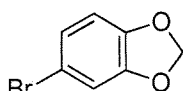
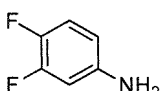
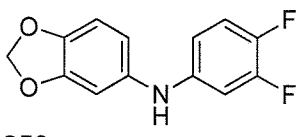
(continuación)

Derivado de bromo	Derivado de amina	Ejemplo preparativo de producto	1. Rendimiento 2. RMN ¹ H (CDCl ₃) 3. MH ⁺ (ESI)
		 243	1. 71 % 2. 3,42 (t, J=6,0Hz, 2H); 3,48 (t, J=6,0Hz, 2H); 3,72 (s, 3H); 4,40 (s, 2H); 7,11 (dd, J1=2,0Hz, J2=8,4Hz, 1H); 7,27-7,36 (m, 2H); 7,40 (d, J=8,8Hz, 1H); 7,49 (d, J=8,8Hz, 1H); 8,20 (d, J=2,8Hz, 1H) 3. 396,67
		 244	1. 67 % 2. 2,43 (s, 3H); 2,73 (t, J=6,0Hz, 2H); 2,85 (t, J=6,0Hz, 2H); 3,37 (t, J=6,0Hz, 2H); 3,45 (t, J=6,0Hz, 2H); 3,51 (s, 2H); 3,66 (s, 3H); 4,33 (s, 2H); 6,66 (s, 1H); 6,80 (dd, J1=2,0Hz, J2=8,0Hz, 1H); 6,94 (d, J=8,4Hz, 1H); 7,01 (dd, J1 = 1,6Hz, J2=8,4Hz, 1H); 7,08-7,15 (m, 1H); 7,27 (d, J=8,8Hz, 1H) 3. 396,74

(continuación)

Derivado de bromo	Derivado de amina	Ejemplo preparativo de producto	1. Rendimiento 2. RMN ¹ H (CDCl ₃) 3. MH ⁺ (ESI)
		 245	1. 14 % 2. 3,40 (t, J=6,0Hz, 2H); 3,48 (t, J=6,0Hz, 2H); 3,71 (s, 3H); 3,94 (s, 3H); 4,39 (s, 2H); 7,05-7,16 (m, 2H); 7,23 (d, J=8,8Hz, 1H); 7,32 (s, 1H); 7,39 (d, J=8,4Hz, 1H); 7,58 (d, J=8,8Hz, 1H); 8,07 (s, 1H) 3. 381,70
		 246	1. 67 % 2. 2,22 (s, 3H); 2,45 (t, J=4,8Hz, 4H); 2,99 (t, J=4,8Hz, 4H); 3,27 (t, J=6,4Hz, 2H); 3,49 (t, J=6,4Hz, 2H); 3,62 (s, 3H); 4,38 (s, 2H); 6,78-6,84 (m, 2H); 6,84-6,94 (m, 3H); 7,05 (sl, 1H); 7,30 (d, J=8,4Hz, 1H); 7,46 (sl, 1H) 3. 425,72
		 247	1. 45 % 2. 3,29 (t, J=6,0Hz, 2H); 3,50 (t, J=6,0Hz, 2H); 3,65 (s, 3H); 4,43 (s, 2H); 6,90-7,00 (m, 2H); 7,19 (d, J=1,6hz, 1H); 7,39 (d, J=8,8Hz, 1H); 7,44-7,52 (m, 1H); 7,79 (sl, 1H); 8,03 (s, 1H) 3. 346,77

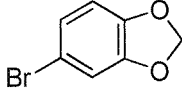
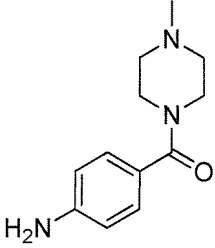
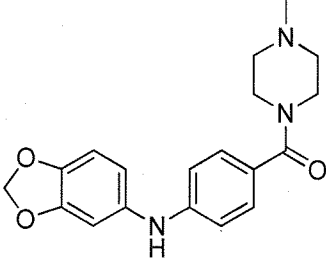
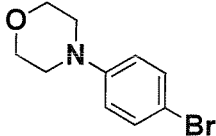
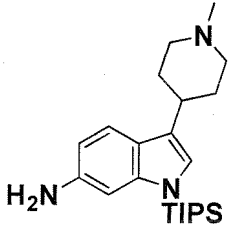
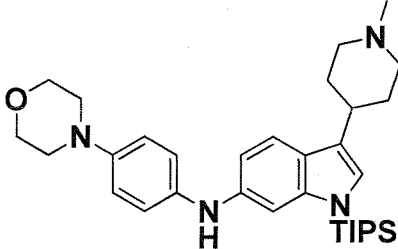
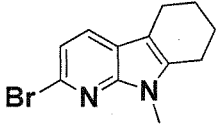
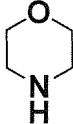
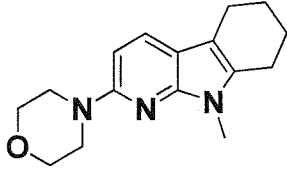
(continuación)

Derivado de bromo	Derivado de amina	Ejemplo preparativo de producto	1. Rendimiento 2. RMN ¹ H (CDCl ₃) 3. MH ⁺ (ESI)
		 248	1. 74 % 2. 2,96 (t, J=4,4Hz, 4H); 3,27 (t, J=6,0Hz, 2H); 3,48 (t, J=6,0Hz, 2H); 3,62 (s, 3H); 3,72 (t, J=4,4Hz, 4H); 4,37 (s, 2H); 6,78-6,95 (m, 5H); 7,06 (sl, 1H); 7,30 (d, J=8,8Hz, 1H); 7,48 (sl, 1H) 3. 412,69
		 249	1. 73 % 2. 5,95 (s, 2H); 6,55 (dd, J1=2,0Hz, J2=8,4Hz, 1H); 6,69 (d, J=2,0Hz, 1H); 6,74 (t, J=7,2Hz, 1H); 6,81 (d, J=8,4Hz, 1H); 6,90-6,99 (m, 2H); 7,12-7,23 (m, 2H); 7,91 (sl, 1H) 3. 214,82
		 250	1. 54 % 2. 5,95 (s, 2H); 6,52 (dd, J1=2,0Hz, J2=8,0Hz, 1H); 6,54-6,59 (m, 1H); 6,63 (d, J=2,0Hz, 1H); 6,68-6,75 (m, 1H); 6,75 (d, J=6,0Hz, 1H); 6,99 (q, J=8,0Hz, 1H) 3. 250,69

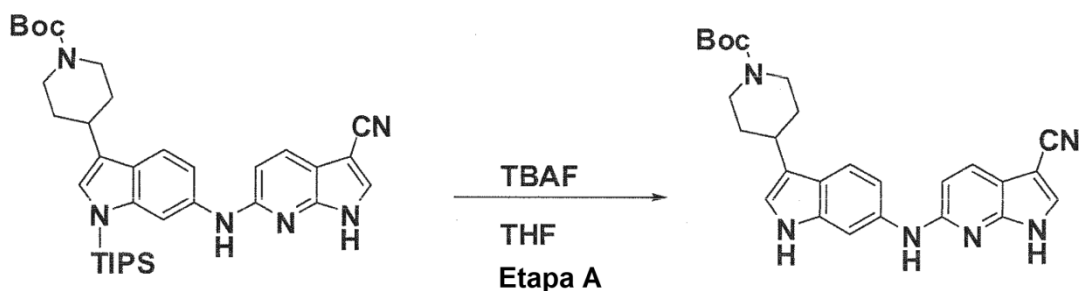
(continuación)

Derivado de bromo	Derivado de amina	Ejemplo preparativo de producto	1. Rendimiento 2. RMN ^1H (CDCl_3) 3. MH^+ (ESI)
		 251	1. 60 % 2. 5,92 (s, 4H); 6,42 (dd, $J_1=2,0\text{Hz}$, $J_2=8,4\text{Hz}$, 2H); 6,58 (d, $J=2,0\text{Hz}$, 2H); 6,77 (d, $J=8,4\text{Hz}$, 2H) (solapamiento 2d); 7,67 (sl, 1H) 3. 258,71
		 252	1. 66 % 2. 2,99 (t, $J=4,8\text{Hz}$, 4H); 3,72 (t, $J=4,8\text{Hz}$, 4H); 5,91 (s, 2H); 6,40 (dd, $J_1=2,0\text{Hz}$, $J_2=8,0\text{Hz}$, 1H); 6,55 (d, $J=2,0\text{Hz}$, 1H); 6,74 (d, $J=8,0\text{Hz}$, 1H); 6,85 (d, $J=9,2\text{Hz}$, 2H); 6,92 (d, $J=9,2\text{Hz}$, 2H); 7,58 (s, 1H) 3. 299,71
		 253	1. 69 % 2. 2,35 (s, 3H); 2,43-2,55 (m, 4H); 3,60-3,75 (m, 4H); 6,98-7,09 (m, 4H); 7,12-7,21 (m, 2H); 7,32 (dt, $J_1=2,2\text{Hz}$, $J_2=8,8\text{Hz}$, 2H) 3. 314,75

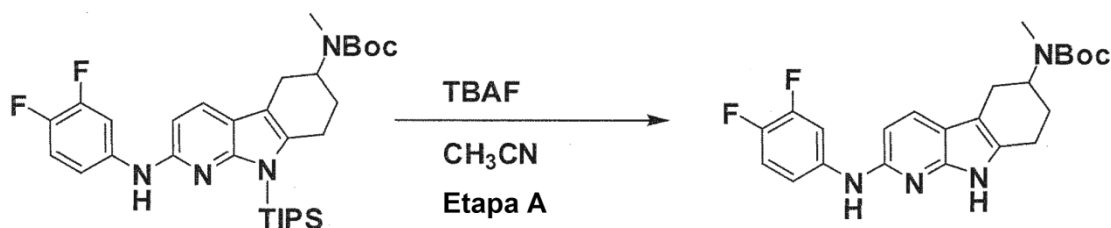
(continuación)

Derivado de bromo	Derivado de amina	Ejemplo preparativo de producto	1. Rendimiento 2. RMN ¹ H (CDCl ₃) 3. MH ⁺ (ESI)
		 254	1. 76 % 2. 2,34 (s, 3H); 2,42-2,54 (m, 4H); 3,58-3,76 (m, 4H); 5,93 (s, 2H); 6,64 (dd, J1=2,0Hz, J2=8,0Hz, 1H); 6,72 (d, J=2,4Hz, 1H); 6,77 (d, J=8,4Hz, 1H); 6,95 (d, J=8,8Hz, 2H); 7,29 (d, J=8,8Hz, 2H) 3. 340,70
		 255	1. 56 % 2. 1,10 (d, 18H); 1,57-1,60 (m, 3H); 1,86-1,92 (m, 2H); 2,05-2,08 (m, 2H); 2,13-2,19 (m, 2H); 2,37 (s, 3H); 2,74-2,80 (m, 1H); 2,99-3,08 (m, 6H); 3,87 (s a, 4H); 6,81-6,87 (m, 4H); 6,99 (m a, 2H); 7,14 (s a, 1H); 7,48 (d, 1H). 3. 547,66
		 256	1. 49 % 2. 1,82-1,86 (m, 2H); 1,90-1,94 (m, 2H); 2,63-2,69 (m, 4H); 3,50-3,52 (m, 4H); 3,61 (s, 3H); 3,88-3,90 (m, 4H); 6,46 (d, 1H); 7,59 (d, 1H).

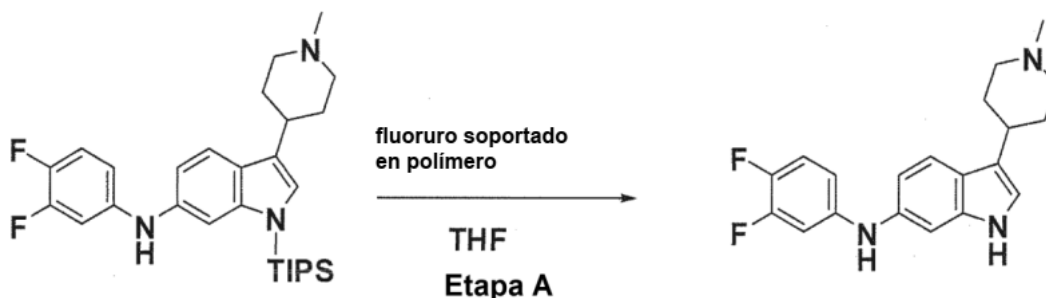
Ejemplo preparativo 258

Etapa A

- 5 A una solución del compuesto del título del Ejemplo preparativo 66 (0,056 g, 0,091 mmoles) en THF (1 ml) se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (0,024 g, 0,091 mmoles) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se concentró la mezcla de reacción y se purificó el residuo sobre una columna de gel de sílice (25 %-100 % de EtOAc/heptanos: mezcla isocrática) proporcionando el compuesto del título (0,026 g, 63 %).
- 10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,40 (s, 9H), 1,50 (m, 2H), 1,94 (m, 2H), 2,89 (m, 2H), 4,1 (m, 2H), 6,76 (d, 1H), 6,96 (d, 1H), 7,16 (dd, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,94 (d, 1H), 8,96 (s, 1H), 10,5 (s, 1H), 12,2 (s, 1H)

Ejemplo preparativo 259Etapa A

- 15 Se disolvió el compuesto del título del Ejemplo preparativo 150 (0,049 g, 0,08 mmoles) en acetonitrilo (1 ml) y diclorometano (1 ml) y se trató con una solución 1 M de fluoruro de tetrabutilamonio (0,1 ml, 0,1 mmoles, 1,25 eq. por grupo TIPS) en tetrahidrofurano. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 h y se retiraron los disolventes.
- 20 Se purificó el residuo por cromatografía sobre sílice usando diclorometano/acetona (95/5) proporcionando el compuesto del título como un vidrio amarillo pálido (0,029 g, 82 %).
- 25 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,49 (s, 3H), 1,94-2,08 (m, 2H), 2,70-2,95 (m, 7H), 4,25-4,56 (m, 1H), 6,33 (s, 1H), 6,56 (d, 1H), 6,92-7,03 (m, 1H), 7,06 (q, 1H), 7,55-7,66 (m, 2H), 8,04 (s, 1H)

Ejemplo preparativo 260Etapa A

- 30 A una solución del compuesto del título del Ejemplo preparativo 82 (0,150 g, 0,3 mmoles) en THF (5 ml) se añadió fluoruro, soportado en polímero (Aldrich 387789) (0,4 g). Se agitó la mezcla durante la noche, se filtró y se evaporó el disolvente. Se separó el disolvente por filtración y se concentró, y se purificó el residuo sobre una columna de gel de sílice (metanol a diclorometano; 5 a 15 %) proporcionando el compuesto del título (0,075 g, 73 %).
- 35

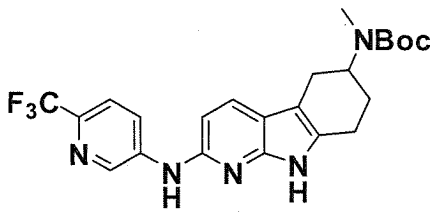
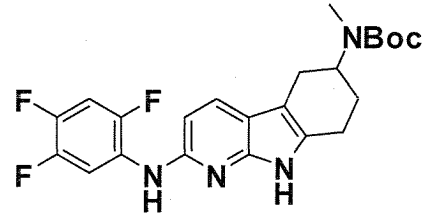
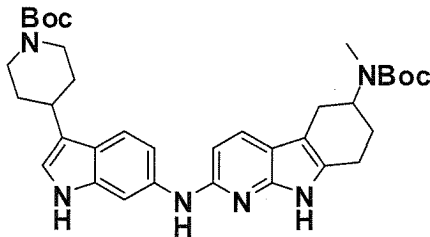
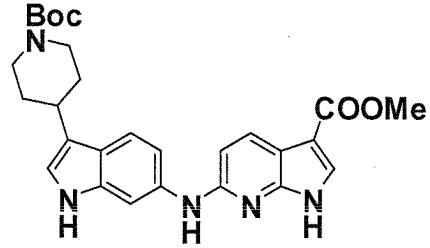
RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 1,66-1,69 (m, 2H), 1,89-1,92 (m, 2H), 1,99-2,04 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 2,63-2,69 (m, 1H), 2,84- 2,87 (m, 2H), 6,72-6,77 (m, 2H), 6,85-6,90 (m, 1H), 6,96 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 7,20 (abq, 1H), 7,44 (d, 1H), 8,09 (s, 1H), 10,5 (s, 1H)

5 Ejemplos preparativos 261 a 330

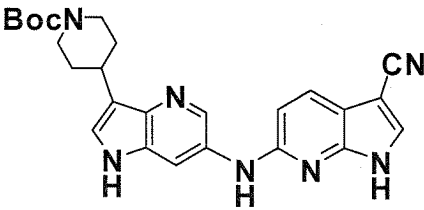
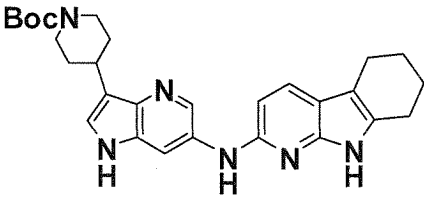
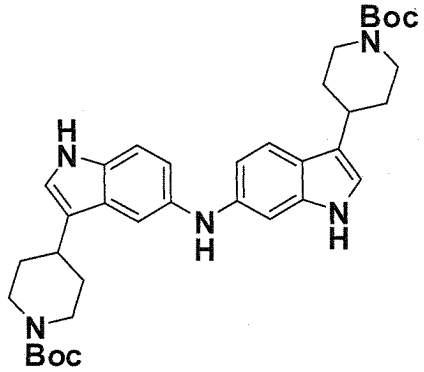
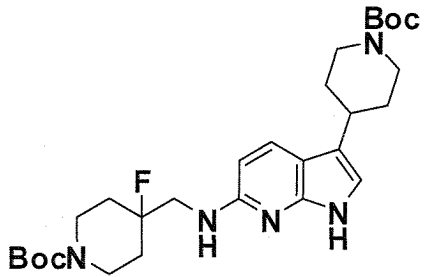
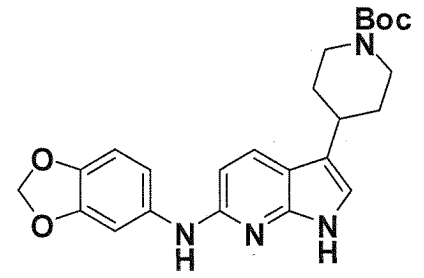
Siguiendo un procedimiento similar al descrito en los Ejemplos preparativos 258 (A), 259 (B), 260 (C), excepto que se usaron los compuestos de los Ejemplos preparativos indicados en la siguiente tabla, se prepararon los siguientes compuestos.

10

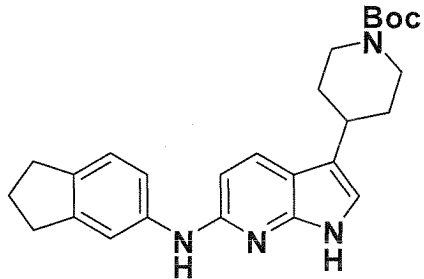
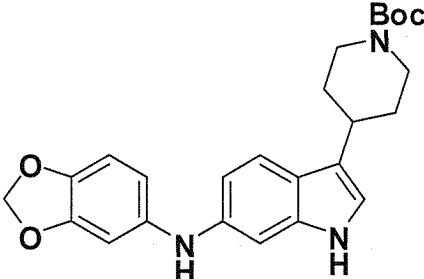
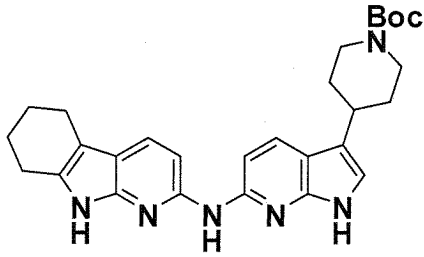
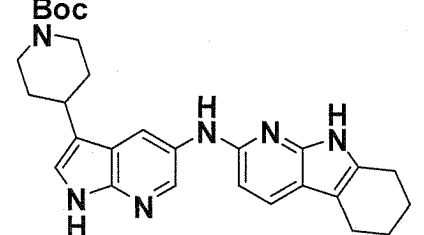
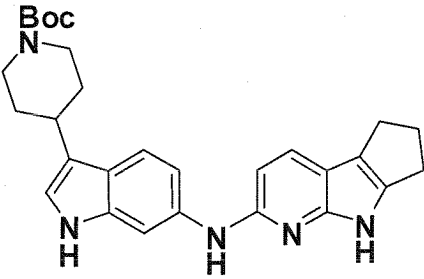
Tabla 3:

Ejemplo preparativo de material de partida	Ejemplo preparativo de producto	1. Rendimiento 2. RMN ^1H (CDCl_3) 3. MH^+ (ESI) 4. Desprotección
151	 261	1. 84 % 2. δ = 1,50 (s, 9H), 1,96-2,05 (m, 2H), 2,70-2,95 (m, 7H), 4,25-4,55 (m a, 1H), 6,60 (d, 1H), 6,70-6,76 (s a, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,63-7,67 (m, 1H), 8,11 (s a, 1H), 8,29 (d, 1H), 8,72 (s, 1H) 4. B
153	 262	1. 83 % 2. δ = 1,56 (s, 9H), 2,08-2,17 (m, 2H), 2,79-3,03 (m, 7H), 4,41-4,65 (m, 1H), 6,54 (s a, 1H), 6,62 (d, 1H), 7,03-7,11 (m, 1H), 7,70 (d, 1H), 8,16 (s a, 1H), 8,53-8,59 (m, 1H) 4. B
157	 263	1. 69 % 2. δ = 1,51 (s, 18H), 1,94-2,07 (m, 4H), 2,65-3,00 (m, 12H), 4,15-4,55 (m a, 3H), 6,50 (s a, 1H), 6,63 (d, 1H), 6,89 (s, 1H), 7,00 (d, 1H), 7,52-7,57 (m, 2H), 7,95 (s a, 1H), 8,22 (s a, 1H) 4. B
158	 264	1. 74 % 2. (CD_3OD) δ = 1,50 (s, 9H); 1,64 (dq, 3H); 2,05 (d, 2H); 2,9-3,1 (m, 3H); 3,88 (s, 3H); 4,20 (d, 2H); 6,74 (d, 1H); 6,93 (s, 1H); 7,09 (dd, 1H); 7,49 (d, 1H); 7,71 (s, 1H); 7,81 (d, 1H); 8,10 (d, 1H) 3. 490 4. B

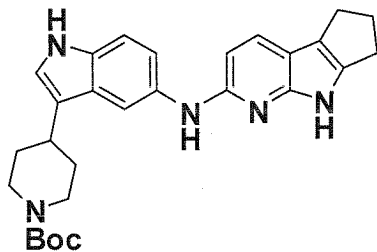
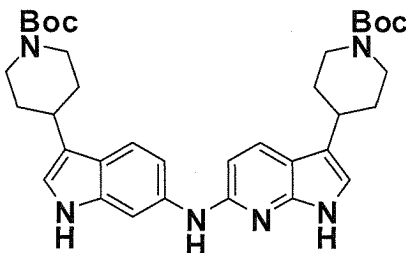
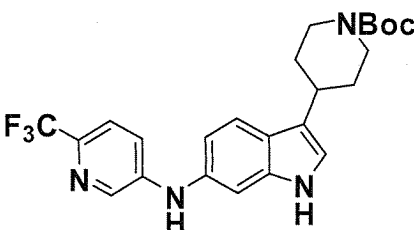
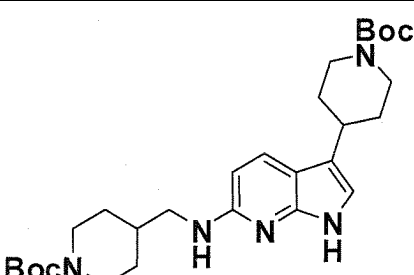
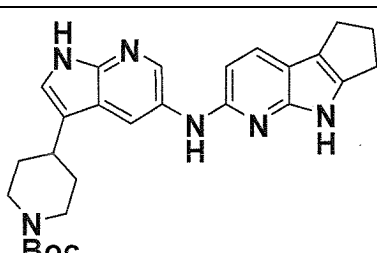
(continuación)

Ejemplo preparativo de material de partida	Ejemplo preparativo de producto	1. Rendimiento 2. RMN ^1H (CDCl_3) 3. MH^+ (ESI) 4. Desprotección
67	 265	1. 83 % 2. δ = 8,41 (d, 1H), 8,13 (d, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,66 (d, 1H), 6,45 (d, 1H), 4,12-4,15 (m, 2H), 3,10-3,15 (s, 2H), 2,86-2,91 (m, 2H), 1,99-2,07 (m, 2H), 1,54-1,63 (m, 2H), 1,42 (s, 9H). 4. A
68	 266	1. 63 % 3. 487 4. A
69	 267	1. 64 % 2. ($\text{DMSO}-d_6$): δ = 7,99 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,07 (dd, 1H), 6,96 (d, 1H), 6,94 (d, 1H), 6,83 (dd, 1H), 6,80 (d, 1H), 4,23 (m, 4H), 2,90 (m, 4H), 2,06 (m, 4H), 1,66 (m, 4H), 1,51 (s, 9H), 1,49 (s, 9H). 3. 614 4. A
159	 268	1. 72 % 4. B
160	 269	1. 57 % 3. 437 4. B

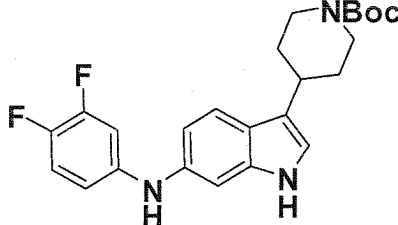
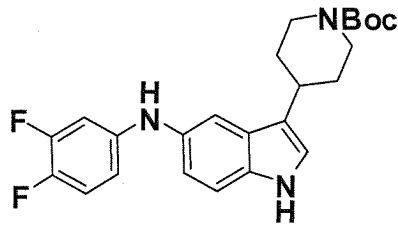
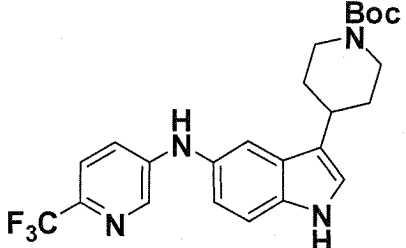
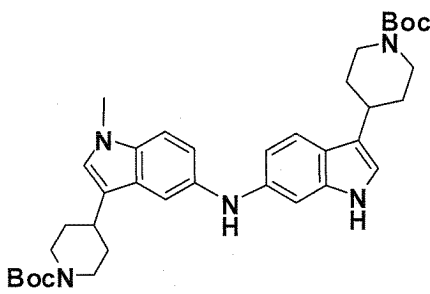
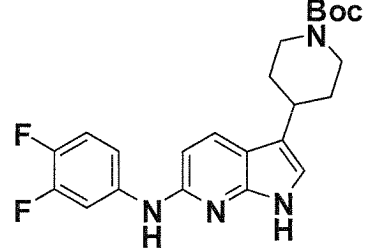
(continuación)

Ejemplo preparativo de material de partida	Ejemplo preparativo de producto	1. Rendimiento 2. RMN ^1H (CDCl_3) 3. MH^+ (ESI) 4. Desprotección
161	 270	1. 74 % 2. 433 3. B
162	 271	1. 58 % 2. 436 3. B
176	 272	1. 97 % 2. 487 3. B
70	 273	1. 35 % 2. 387 3. A
71	 274	1. 59 % 2. δ = 8,56 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,53-7,58 (m, 2H), 6,98 (d, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,64 (d, 1H), 6,53 (s, 1H), 4,24-4,25 (m 2H), 2,91-2,96 (m 4H), 2,77-2,85 (m, 4H), 2,45-2,48 (m, 2H), 1,67-1,69 (m 2H), 1,51 (s, 9H). 3. A

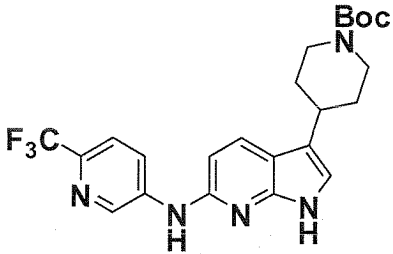
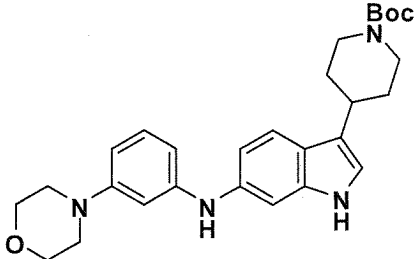
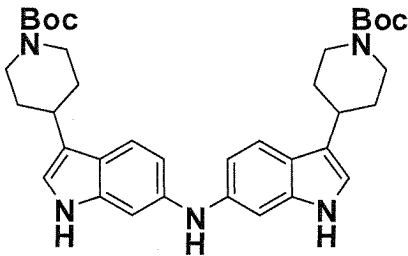
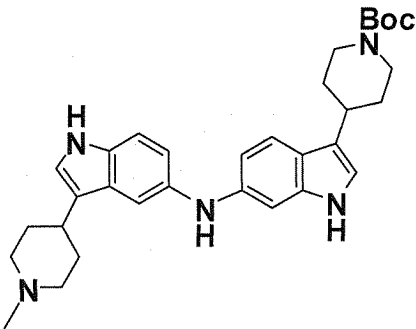
(continuación)

Ejemplo preparativo de material de partida	Ejemplo preparativo de producto	1. Rendimiento 2. RMN ^1H (CDCl_3) 3. MH^+ (ESI) 4. Desprotección
72	 275	1. 36 % 2. δ = 8,38 (s a, 1H), 7,97 (s a, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,15 (d, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,54 (d, 1H), 6,37 (s, 1H), 4,23-4,25 (m, 2H), 2,78-2,94 (m, 7H), 2,45-2,49 (m, 2H), 2,01-2,04 (m, 2H), 1,76-1,79 (m, 2H), 1,49 (s, 9H). 4. A
165	 276	1. 67 % 3. 615 4. B
73	 277	1. 86 % 2. δ = 8,63 (d, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,31 (d, 1H), 6,95-6,99 (m, 2H), 6,1 (s a, 1H), 4,25-4,28 (m, 2H), 2,89-2,99 (m, 3H), 2,04-2,08 (m, 2H), 1,67-1,71 (m, 2H), 1,51 (s, 9H). 4. A
166	 278	1. 52 % 3. 514 4. B
74	 279	1. 86 % 2. δ = 9,51 (s a, 1H), 9,34 (s a, 1H), 8,3 (s a, 1H), 7,57 (d, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,49 (s, 1H), 6,47 (s, 1H), 4,11-4,18 (m, 2H), 2,76-2,85 (m, 9H), 2,44-2,47 (m, 2H) 1,86-1,89 (m, 2H), 1,48 (s, 9H). 4. A

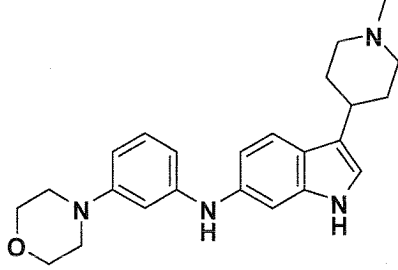
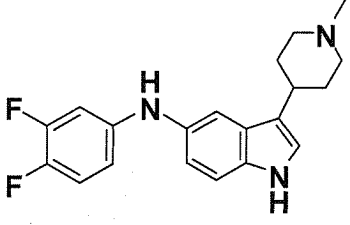
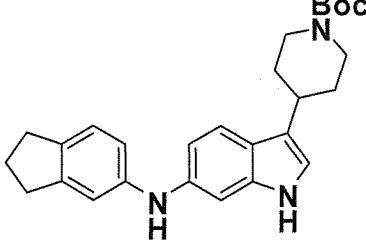
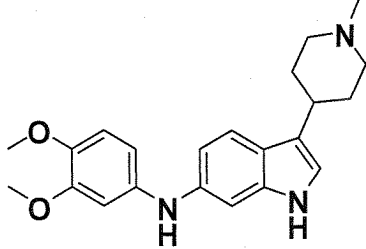
(continuación)

Ejemplo preparativo de material de partida	Ejemplo preparativo de producto	1. Rendimiento 2. RMN ^1H (CDCl_3) 3. MH^+ (ESI) 4. Desprotección
75	 280	1. 70 % 2. δ = 7,91 (s, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,98-6,99 (m, 1H), 6,83-6,89 (m, 2H), 6,65 (m, 1H), 4,23-4,25 (m, 2H), 2,89-2,95 (m, 3H), 2,01-2,17 (m, 2H), 1,68-1,71 (m, 2H), 1,48 (s, 9H). 3. A 4. A
76	 281	1. 90 % 2. δ = 7,99 (s a, 1H), 7,39 (s a, 1H), 7,34 (d, 1H), 6,98-7,03 (m, 4H), 6,69-6,72 (m, 1H), 6,55-6,57 (m, 1H), 4,22-4,26 (m, 2H), 2,86-2,93 (m, 3H), 2,01-2,05 (m, 2H), 1,58-1,70 (m, 2H), 1,50 (s, 9H). 3. 430 4. A
77	 282	1. 90 % 2. δ = 8,47 (s a, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,41-7,44 (m, 2H), 7,35 (d, 1H), 7,14 (d, 1H), 7,00-7,04 (m, 2H), 6,12 (s, 1H), 4,21-4,22 (m, 2H), 2,87-2,91 (m, 3H), 1,97-12,0 (m, 2H), 1,61-1,64 (m, 2H), 1,48 (s, 9H). 3. A 4. A
79	 283	1. 60 % 2. δ = 7,74 (s a, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,24 (d, 1H), 7,09 (d, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,81-6,84 (m, 2H), 4,22-4,23 (m, 4H), 3,73 (s, 3H), 2,87-2,94 (m, 6H), 1,99-2,07 (m, 4H), 1,61-1,71 (m, 6H), 1,51 (s, 9H), 1,49 (s, 9H). 3. 628 4. A
167	 284	1. 68 % 3. 429 4. B

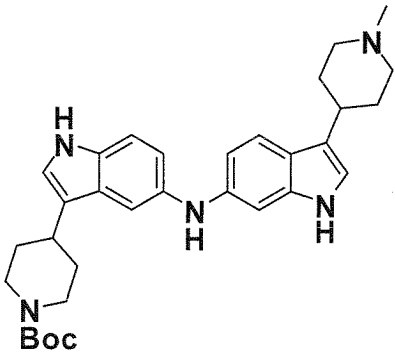
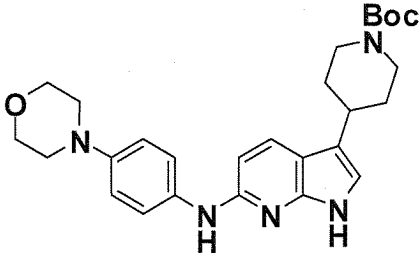
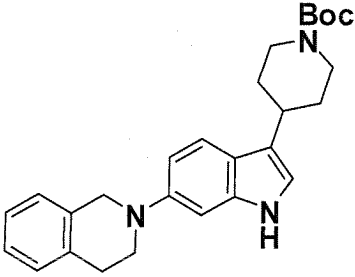
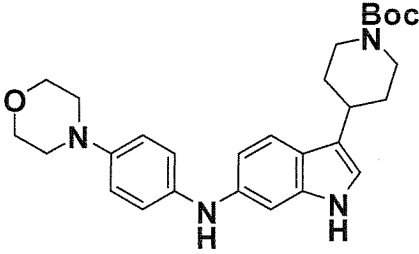
(continuación)

Ejemplo preparativo de material de partida	Ejemplo preparativo de producto	1. Rendimiento 2. RMN ^1H (CDCl_3) 3. MH^+ (ESI) 4. Desprotección
168	 285	1. 72 % 2. 462 3. 462 4. B
164	 286	1. 84 % 2. δ = 1,49 (s, 9H), 1,65 (m, 2H), 2,01-2,04 (m, 2H), 2,86-2,96 (m, 3H), 3,1 (m, 4H), 3,81 (M, 4H), 4,22 (s a, 2H), 6,44 (d, 1H), 6,55 (d, 1H), 6,60 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,89 (d, 1H), 7,10-7,14 (m, 2H), 7,51 (d, 1H), 8,04 (s a, 1H). 3. 477 4. B
169	 287	1. 61 % 3. 614 4. B
83	 288	1. 92 % 3. 528 4. C

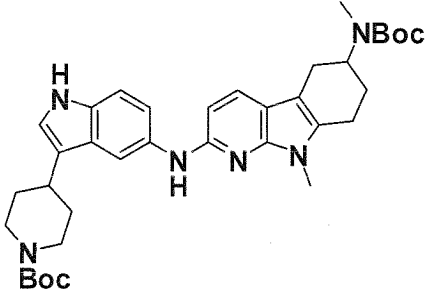
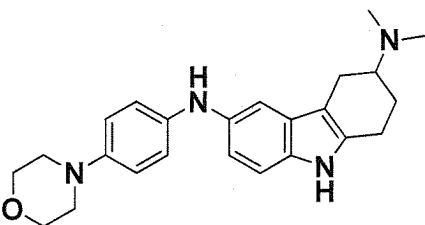
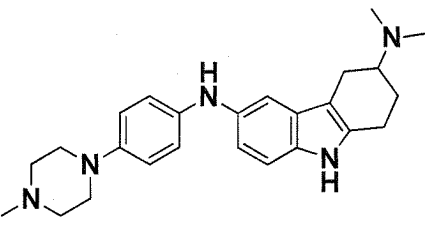
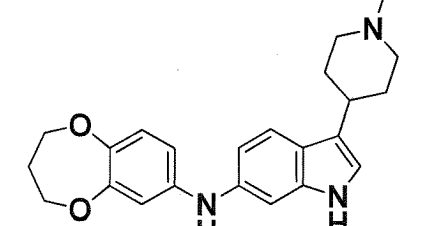
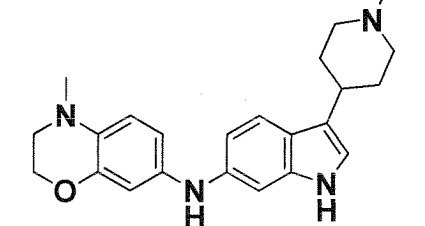
(continuación)

Ejemplo preparativo de material de partida	Ejemplo preparativo de producto	1. Rendimiento 2. RMN ^1H (CDCl_3) 3. MH^+ (ESI) 4. Desprotección
170	 289	1. 98 % 2. 391 4. C
81	 290	1. 92 % 2. δ = 8,23 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,32 (d, 1H), 6,94-7,01 (m, 3H), 6,68 (ddd, 1H), 6,52-6,54 (m, 1H), 5,58 (s, 1H), 2,99 (d, 2H), 2,74-2,80 (m, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,14 (t, 2H), 2,03 (d, 2H), 1,84-1,91 (m 2H). 4. C
171	 291	1. 83 % 3. 433 4. B
85	 292	1. 73 % 2. δ = 8,00 (s, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,01 (d, 1H), 6,86 (d, 1H), 6,83 (d, 1H), 6,79 (d, 1H), 6,71 (d, 1H), 6,63 (dd, 1H), 5,55 (s, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 3,06 (m, 2H), 2,82 (ttt, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,32-2,87 (t, 2H), 2,07-2,10 (m, 2H), 1,93-2,00 (m, 2H). 3. 366 4. C

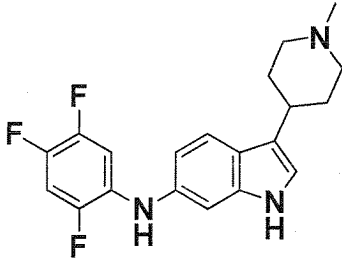
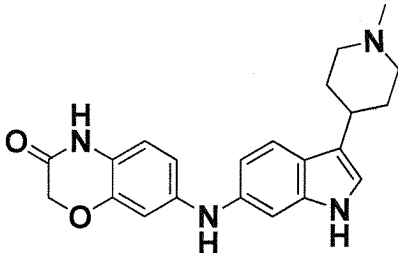
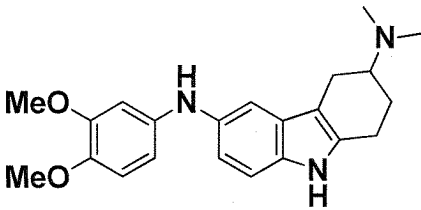
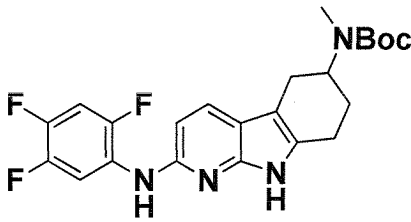
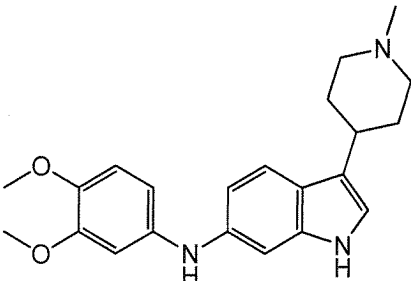
(continuación)

Ejemplo preparativo de material de partida	Ejemplo preparativo de producto	1. Rendimiento 2. RMN ^1H (CDCl_3) 3. MH^+ (ESI) 4. Desprotección
84	 293	1. 43 % 2. 528 3. C
174	 294	1. 81 % 2. 478 3. A
87	 295	1. 41 % 2. 433 3. A
179	 296	1,56 % 2. 477 3. A

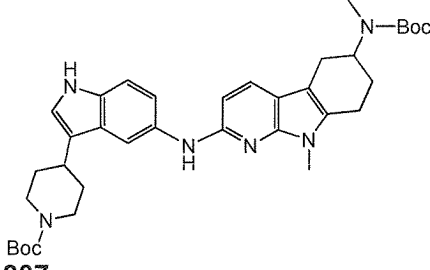
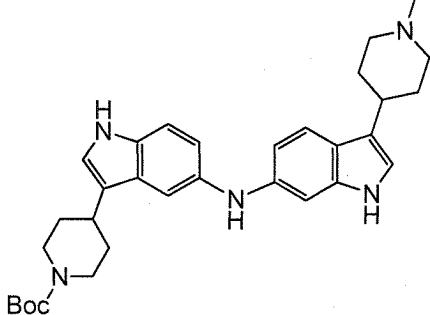
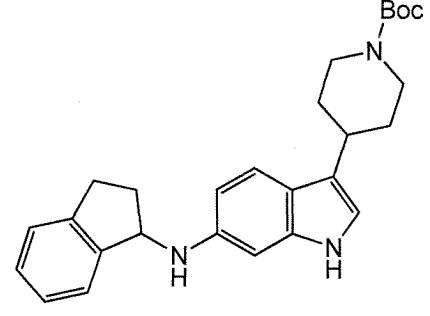
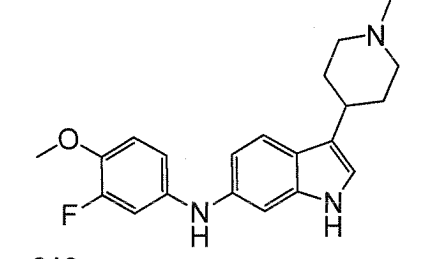
(continuación)

Ejemplo preparativo de material de partida	Ejemplo preparativo de producto	1. Rendimiento 2. RMN ^1H (CDCl_3) 3. MH^+ (ESI) 4. Desprotección
88	 297	1,80 % 2. (DMSO-d_6): δ = 10,55 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,88 (m, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,05 (d, 1H), 7,03 (s, 1H); 6,50 (d, 1H), 4,10-4,12 (m, 3H), 3,64 (s, 3H), 2,67-2,91 (m, 10H), 1,92-1,2,01 (m, 4 H), 1,58-1,64 (m, 2H), 1,42 (s, 18H) 3. 629 4. A
181	 298	1. 56 % 2. (CD_2Cl_2): δ = 1,71-1,82 (m, 1H), 2,14-2,17 (m, 1H), 2,37 (s, 6H), 2,53-2,58 (m, 1H), 2,73-2,84 (m, 4H), 3,01 (m a, 4H), 3,80 (m a, 4H), 5,48 (s, 1H), 6,80-6,82 (m, 3H), 6,90-6,92 (m, 2H), 7,09 (s, 1H), 7,15 (d, 1H), 8,09 (s, 1H). 3. 391,67 4. C
182	 299	1. 70 % 4. C
183	 300	1. 99 % 3. 378 4. C
184	 301	1. 52 % 3. 377 4. C

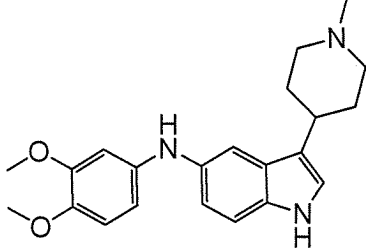
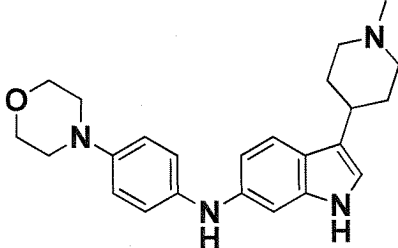
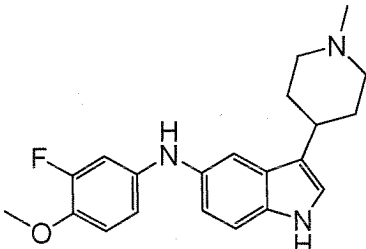
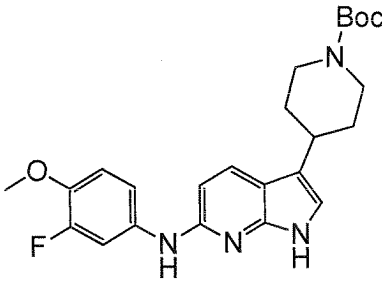
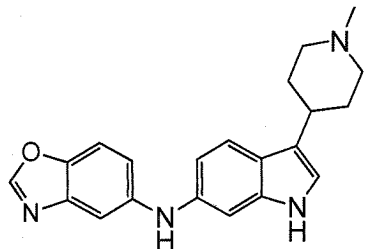
(continuación)

Ejemplo preparativo de material de partida	Ejemplo preparativo de producto	1. Rendimiento 2. RMN ^1H (CDCl_3) 3. MH^+ (ESI) 4. Desprotección
185	 302	1. 86 % 2. ($\text{CD}_2\text{Cl}_2/\text{MeOD}$): δ = 1,19 (s, 3H), 1,93-2,02 (m, 2H), 2,19-2,22 (m, 2H), 2,35-2,40 (m, 2H), 2,94-3,00 (m, 1H), 3,14-3,16 (m, 2H), 7,03 (d, 1H), 7,13 (m, 3H), 7,31 (s a, 1H), 7,72 (d, 1H). 3. 360 4. C
193	 303	1. 31 % 4. C
194	 304	1. 67 % 3. 366,78 4. C
153	 305	1. 83 % 2. δ = 1,56 (s, 9H), 2,08-2,17 (m, 2H), 2,79-3,03 (m, 7H), 4,41-4,65 (m, 1H), 6,54 (s a, 1H), 6,62 (d, 1H), 7,03-7,11 (m, 1H), 7,70 (d, 1H), 8,16 (s a, 1H), 8,53-8,59 (m, 1H) 4. B
89	 306	1. 73 % 2. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ = 8,00 (s, 1H), 7,51 (d, J = 8,4Hz, 1H), 7,01 (d, J = 1,6Hz, 1H), 6,86 (d, J = 1,6Hz, 1H), 6,83 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,79 (d, J = 8,4Hz, 1H), 6,71 (d, J = 2,4Hz, 1H), 6,63 (dd, J = 2,4Hz, J = 8,4Hz, 1H), 5,55 (s, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 3,06 (m, 2H), 2,82 (ttt, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,32-2,87 (t, J = 10,4Hz, 2H), 2,07-2,10 (m, 2H), 1,93-2,00 (m, 2H). 4. C

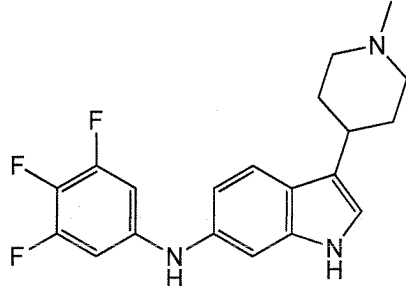
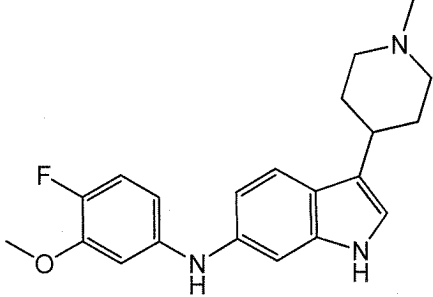
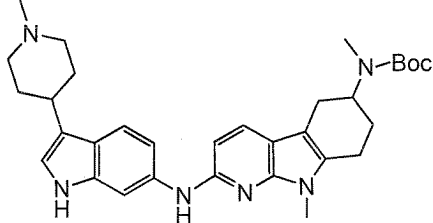
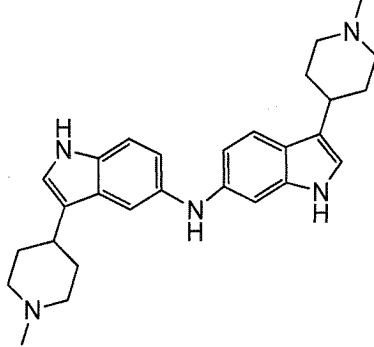
(continuación)

Ejemplo preparativo de material de partida	Ejemplo preparativo de producto	1. Rendimiento 2. RMN ^1H (CDCl_3) 3. MH^+ (ESI) 4. Desprotección
90	 307	1. 80 % 4. C
91	 308	1. 43 % 2. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ = 8,0 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,05 (d, 1H), 6,94 (d, 1H), 6,82 (s, 1H), 5,64 (s, 1H), 4,22-4,24 (m, 2H), 3,26-3,28 (m, 2H), 2,87-2,93 (m, 5H), 2,48-2,58 (m, 5H), 2,15-2,20 (m, 2H), 2,00-2,03 (m, 2H), 1,66-1,69 (m, 2H), 1,49 (s, 9H). 4. C
92	 309	1. 68 % 2. (CDCl_3) δ 7,76 (s, 1H), 7,46 - 7,41 (m, 2H), 7,32 - 7,26 (m, 2H), 7,24-7,21 (m, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,72 (s, 1H), 6,60 (d, 1H), 5,07 (t, 1H), 4,29 - 4,22 (m, 2H), 3,09-3,02 (m, 1H), 2,97-2,89 (m, 4H), 2,68 - 2,58 (m, 1H), 2,09 - 2,02 (m), 1,98 (dd, 1H), 1,77 - 1,62 (m), 1,52 (s). 4. A
97	 310	1. 55 % 2. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,01 (s, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,06 (d, 1H), 6,90-6,81 (m, 2H), 6,79 - 6,69 (m, 1H), 5,56 (s, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,02 (d, 2H), 2,83 - 2,77 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,19-2,06 (m, 2H), 2,13-2,06 (m, 2H), 1,92-1,85 (m, 2H). 4. C

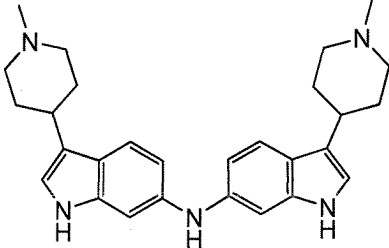
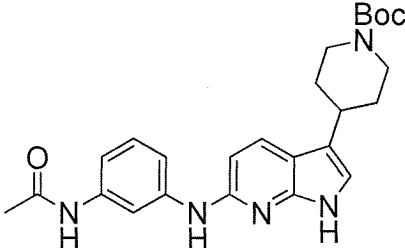
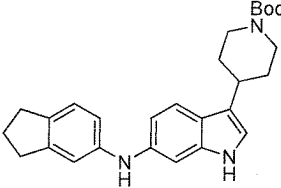
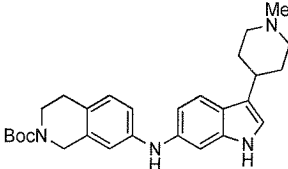
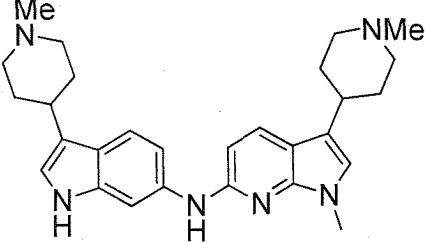
(continuación)

Ejemplo preparativo de material de partida	Ejemplo preparativo de producto	1. Rendimiento 2. RMN ^1H (CDCl_3) 3. MH^+ (ESI) 4. Desprotección
98	 311	1,77 % 2. RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,58 (s), 7,48 (s, 1H), 7,24-7,22 (m, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,83 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,78 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,65 (s, 1H), 6,46 - 6,42 (m, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,67 (s, 3H), 2,85 (d, J = 10,6 Hz, 2H), 2,68-2,59 (m, 1H), 2,20 (s, 3H), 2,04-1,98 (m, 2H), 1,93 - 1,84 (m, 2H), 1,72 - 1,68 (m, 2H). 4. C
256	 312	1,50 % 3. 391 4. A
99	 313	1. 3. 4. C
100	 314	1. 76 % 2. (CDCl_3) δ 8,28 (s, 1H), 7,77 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,47-7,43 (m, 1H), 7,04 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,96-6,92 (m, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,54 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,30 (s, 1H), 4,30 - 4,25 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 2,92-2,86 (m, 3H), 2,01 (d, J = 12,7 Hz, 2H), 1,68-1,66 (m, 2H), 1,51 (m, 9H). 4. A
108	 315	1. 55 % 4. A

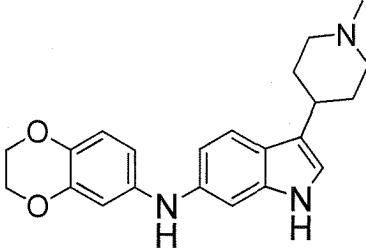
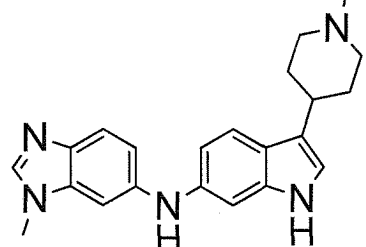
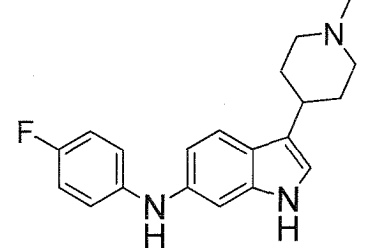
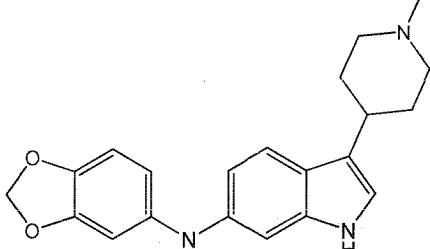
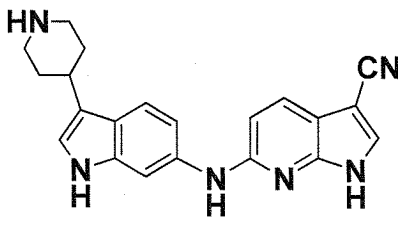
(continuación)

Ejemplo preparativo de material de partida	Ejemplo preparativo de producto	1. Rendimiento 2. RMN ^1H (CDCl_3) 3. MH^+ (ESI) 4. Desprotección
111	 316	1. 80 % 2. (CDCl_3) δ 7,97 (s, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,15 (d, 1H), 6,98 (d, 1H), 6,88 (dd, 1H), 6,53 (dd, 2H), 5,68 (s, 1H), 3,03 (d, 2H), 2,89 - 2,72 (m, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,21-2,07 (m, 4H), 1,93-1,85 (m, 2H). 4. C
112	 317	1. 73 % 2. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,89 (s, 1H), 7,56 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,00 - 6,84 (m, 2H), 6,70 (dd, J = 7,4, 2,6 Hz, 1H), 6,57 - 6,51 (m, 1H), 5,60 (s, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,14-3,11 (m, 2H), 2,88-2,82 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,30 (s, 2H), 2,13-2,10 (m, 2H), 2,04 - 1,98 (m, 2H). 4. C
115	 318	1. 73 % 2. (CDCl_3): δ 8,15 (s, 1H), 7,58-7,56 (m, 2H), 7,04 (d, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,63 (d, J = 8,4Hz, 1H), 6,47 (s, 1H), 3,64 (s, 3H), 3,02 2,99 (m, 2H), 2,87-2,77 (m, 9H), 2,37 (s, 3H), 2,19-2,06 (m, 8H) 1,51 (s, 9H). 4. C
116	 319	1. 68 % 2. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ = 7,48 (d, =8,4Hz, 2H), 7,4 (s, 2H), 6,97 (d, 2H), 6,94 (s, 2H), 6,77 (d, 2H), 3,49-3,46 (m, 4H), 3,13- 3,07 (m, 4H), 2,98-2,97 (m, 2H), 2,12-2,11 (m, 4H), 1,94-1,87 (m, 4H). 4. C

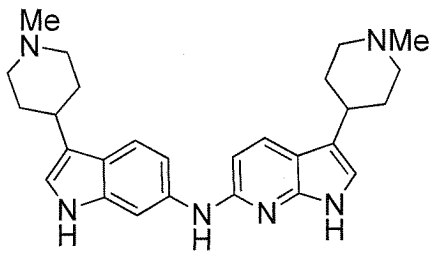
(continuación)

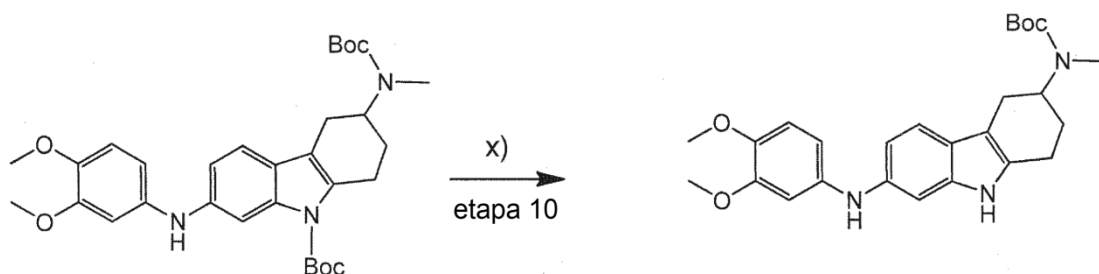
Ejemplo preparativo de material de partida	Ejemplo preparativo de producto	1. Rendimiento 2. RMN ^1H (CDCl_3) 3. MH^+ (ESI) 4. Desprotección
117	 320	1. 80 % 2. (CDCl_3): δ = 8,06 (s a, 2H), 7,52 (d, 2H), 7,06 (s, 2H), 6,85 (d, 2H), 6,78 (s, 2H), 5,68 (s, 2H), 3,00-2,98 (m, 4H), 2,80-2,77 (m, 2H), 2,35 (s, 6H), 2,19-2,03 (m, 8H), 1,89-1,83 (m, 4H). 4. C
208	 321	4. A
209	 322	1. 83 % 2. 432,60 4. A
219	 323	1. 77 % 2. 461,75 4. A
214	 324	1. 71 % 2. δ = 1,97-2,18 (m, 4H); 2,18-2,40 (m, 4H); 2,94 (s, 3H); 2,96 (s, 3H); 3,09-3,31 (m, 6H); 3,64 (t, J=12,4Hz, 4H); 3,89 (s, 3H); 6,73 (d, J=8,8Hz, 1H); 7,06-7,13 (m, 2H); 7,23 (s, 1H); 7,45-7,51 (m, 1H); 7,75-7,82 (m, 1H); 8,33 (d, J=8,8Hz, 1H) 3. 457,79 4. C

(continuación)

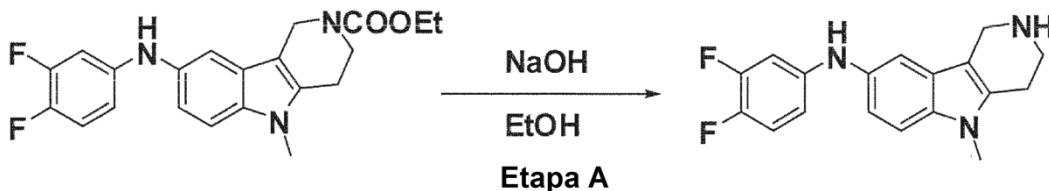
Ejemplo preparativo de material de partida	Ejemplo preparativo de producto	1. Rendimiento 2. RMN ^1H (CDCl_3) 3. MH^+ (ESI) 4. Desprotección
218	 325	1. 51 % 2. δ = 2,07 (dq, $J_1=2,8\text{Hz}$, $J_2=12,8\text{Hz}$, 2H); 2,29 (d, $J=14,0\text{Hz}$, 2H); 2,93 (s, 3H); 3,14-3,28 (m, 3H); 3,63 (d, $J=12,0\text{Hz}$, 2H); 4,28 (s, 4H); 6,88-7,04 (m, 4H); 7,08 (d, $J=8,0\text{Hz}$, 1H); 7,301 (s, 1H); 7,78-7,88 (m, 1H) 3. 364,74 4. C
221	 326	1. 76 % 2. 2,07 (dq, $J_1=3,6\text{Hz}$, $J_2=13,2\text{Hz}$, 2H); 2,32 (d, $J=13,2\text{Hz}$, 2H); 2,93 (s, 3H); 3,10-3,28 (m, 3H); 3,56-3,69 (m, 2H); 3,96 (s, 3H); 6,97 (d, $J=8,4\text{Hz}$, 1H); 7,06 (s, 1H); 7,25 (s, 1H); 7,28 (s, 1H); 7,29 (d, $J=8,8\text{Hz}$, 1H); 7,61 (m, 2H); 9,10 (s, 1H) 3. 360,68 4. C
220	 327	1. 76 % 2. 2,55-2,71 (m, 4H); 3,05 (s, 3H); 3,42-3,55 (m, 1H); 3,55-3,69 (m, 2H); 4,00 (d, $J=11,6\text{Hz}$, 2H); 7,30 (d, $J=8,4\text{Hz}$, 1H); 7,51 (s, 1H); 7,53-7,63 (m, 5H); 8,10 (d, $J=8,4\text{Hz}$, 1H); 11,18 (sl, 2H) 3. 324,73 4. C
217	 328	4. C
66	 329	4. A

(continuación)

Ejemplo preparativo de material partida	Ejemplo preparativo de producto	1. Rendimiento 2. RMN ¹ H (CDCl ₃) 3. MH ⁺ (ESI) 4. Desprotección
211	 330	4.C

Ejemplo preparativo 331

5

Ejemplo preparativo 33210 **Etapa A**

A una solución del compuesto del título del Ejemplo preparativo 227 (0,127 g, 0,330 mmoles) en etanol absoluto (volumen: 10 ml) se añadió hidróxido sódico (0,132 g, 3,30 mmoles). Se calentó la mezcla resultante por microondas hasta 180 °C durante 20 min. Se concentró a sequedad la solución. Se extrajo el producto con acetato de etilo y salmuera. Se recogieron las fases orgánicas, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a sequedad. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida en DCM/MeOH proporcionando el compuesto del título como un sólido rojizo (0,070 g, 68 %).

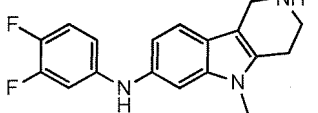
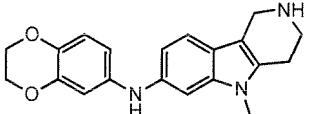
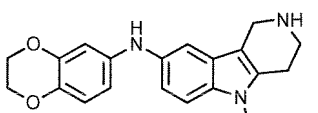
EM (ESI); m/z = 314,71 (MH⁺)

20 **Ejemplos preparativos 333 a 335**

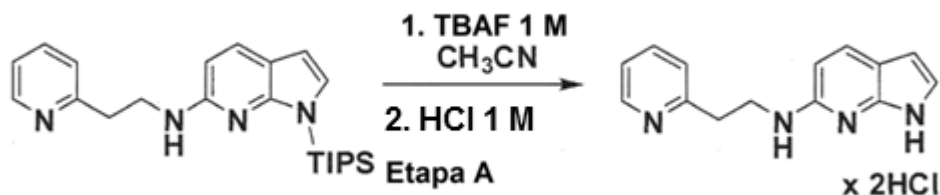
Siguiendo el procedimiento de desprotección descrito en el Ejemplo preparativo 332, excepto que se usaron los derivados de carbamato indicados en la siguiente tabla, se prepararon los siguientes compuestos.

25

Tabla 4:

Ejemplo preparativo de material de partida	Ejemplo preparativo de producto	1. Rendimiento (%) 2. EM ESI (MeOH) 3. RMN ¹ H (CDCl ₃)
230	 333	1. 94 % 2. 314,81
229	 334	1. 97 % 2. 336,82 3. 2,74 (t, J=6,0Hz, 2H); 3,27 (t, J=6,0Hz, 2H); 3,54 (s, 3H); 4,06 (s, 2H); 4,20-4,33 (m, 4H); 6,55 (dd, J1=2,8Hz, J2=8,8Hz, 1H); 6,62 (d, J=2,8Hz, 1H); 6,78 (d, J=8,4Hz, 1H); 6,81 (dd, J1 = 1,6Hz, J2=10,0Hz, 1H); 6,98 (d, J=1,6Hz, 1H); 7,30 (d, J=8,4Hz, 1H)
228	 335	1. 90 % 2. 336,81

Ejemplo 1



5

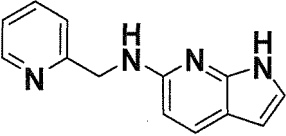
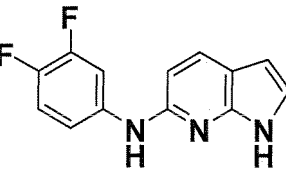
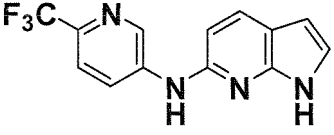
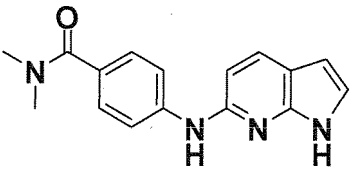
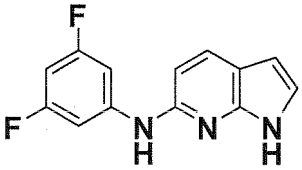
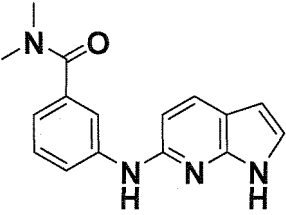
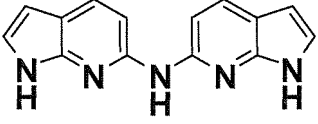
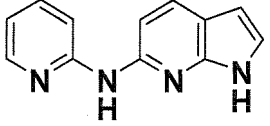
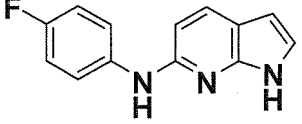
Etapa A

- Se disolvió/suspendió el compuesto del título del Ejemplo preparativo 1 (0,048 g, 0,125 mmoles) en acetonitrilo (1 ml) y se trató con una solución 1 M de fluoruro de tetrabutilamonio (0,15 ml, 0,15 mmoles) en tetrahidrofurano. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 h y se retiraron los disolventes. Se purificó el residuo por CCF-prep usando acetato de etilo proporcionando la base libre como un aceite naranja. Este material se trató con una solución acuosa 1 M de cloruro de hidrógeno (3 ml). Se retiró el disolvente usando un liofilizador proporcionando el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (0,028 g, 73 %).
- RMN ¹H (400 MHz, D₂O): δ = 3,32 (t, 2H), 3,78 (t, 2H), 6,41-6,44 (m, 2H), 7,02 (d, 1H), 7,79 (t, 1H), 7,87 (d, 1H), 8,00 (d, 1H), 8,38 (t, 1H), 8,53 (d, 1H)
EM (ESI); m/z = 239,83 (MH⁺).

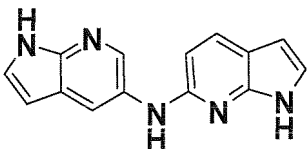
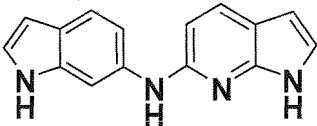
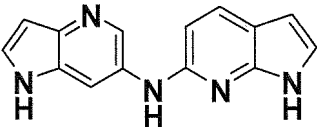
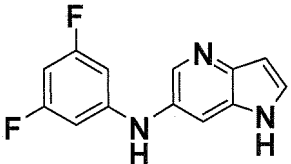
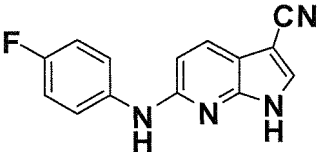
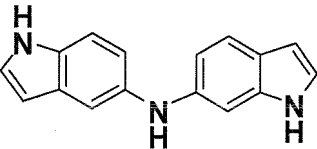
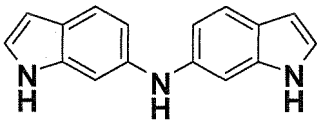
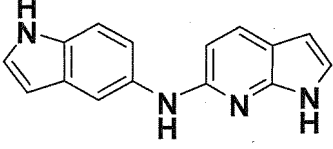
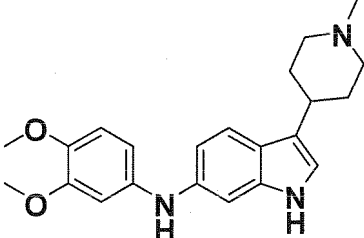
Ejemplos 2 a 23

- Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, excepto que se usaron los compuestos de los Ejemplos preparativos indicados en la siguiente tabla, se prepararon los siguientes compuestos. Para los Ejemplos preparativos sin grupo protector TIPS solo se realizó el tratamiento con cloruro de hidrógeno acuoso. Para los Ejemplos 19 a 23 se usó flúor soportado en polímero para la escisión del grupo protector TIPS.
- Todos los siguientes compuestos de ejemplo se obtuvieron como sus sales de HCl, a menos que se indique lo contrario.

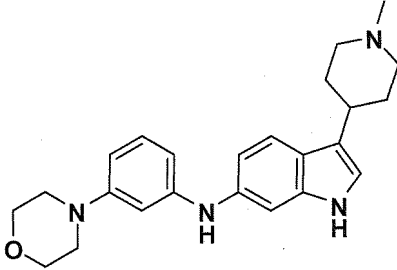
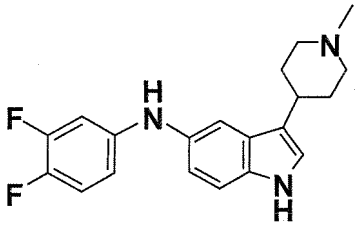
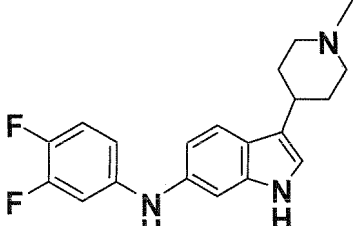
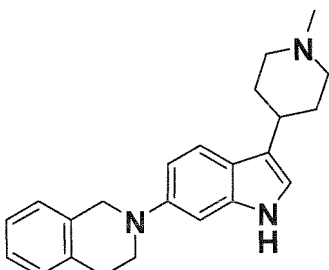
Tabla 5:

Ejemplo	Ejemplo preparativo de compuesto	Producto	1. Rendimiento 2. RMN ^1H (DMSO- d_6 /D $_2$ O) 3. MH $^+$ (ESI)
2	2		1. 67 % 2. δ = 5,07 (s, 2H), 6,50-6,55 (m, 2H), 7,13 (s, 1H), 7,91 (t, 1H), 8,00 (d, 1H), 8,13 (d, 1H), 8,49 (t, 1H), 8,68 (d, 1H) 3. 224,91
3	145		1. 69 % 2. δ = 6,30 (d, 1H), 6,59 (d, 1H), 7,10 (d, 1H), 7,26-7,30 (d, 2H), 7,78 (d, 1H), 8,14-8,21 (m, 1H) 3. 247,86
4	146		1. 66 % 2. δ = 6,34 (d, 1H), 6,70 (d, 1H), 7,17 (d, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,86 (d, 1H), 8,52 (dd, 1H), 8,99 (d, 1H) 3. 279,87
5	149		1. 63 % 2. 2,98 (s, 6H), 6,33 (d, 1H), 6,68 (d, 1H), 7,12-7,14 (m, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,78 (d, 2H), 7,85 (d, 1H) 3. 282,93
6	147		1. 67 % 2. δ = 6,32 (d, 1H), 6,58 (dt, 1H), 6,63 (d, 1H), 7,14 (d, 1H), 7,51-7,56 (m, 2H), 7,82 (d, 1H) 3. 247,87
7	148		1. 57 % 2. δ = 2,93-3,00 (m, 6H), 6,33 (d, 1H), 6,66 (d, 1H), 6,89 (d, 1H), 7,10-7,12 (m, 1H), 7,33 (t, 1H), 7,72 (dd, 1H), 7,79-7,81 (m, 1H), 7,84 (d, 1H)
8	47	 base libre	1. 48 % 2. (CD $_3$ OD) δ = 6,49 (m, 1H); 6,69 (m, 2H); 7,40 (m, 2H); 7,80 (m, 1H); 8,11 (m, 2H) 3. 249,89
9	58		1. 74 % 2. (DMSO- d_6): δ 8,37 (d, 1H), 8,18 (td, 1H), 8,12 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,44 (t, 1H), 7,25 (t, 1H), 7,0 (d, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,48 (dd, 1H).
10	59		1. 64 % 2. (DMSO- d_6): δ = 11,18 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,06-7,10 (m, 3H), 6,55 (d, 1H), 6,26 (m, 1H)

(continuación)

Ejemplo	Ejemplo preparativo de compuesto	Producto	1. Rendimiento 2. RMN ^1H (DMSO- d_6 /D $_2$ O) 3. MH $^+$ (ESI)
11	60		1. 73 % 2. (DMSO- d_6): δ = 12,4 (s, 1H), 11,3 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,66 (t, 1H), 7,14 (t, 1H), 6,71 (d, 1H), 6,67 (m, 1H), 6,63 (dd, 1H) 3. 248,9
12	61		1. 50 % 3. 248,9
13	57		1. 71 % 3. 250
14	63		1. 81 % 2. 246
15	64		1. 73 % 3. 252
16	65		1. 54 % 3. 248
17	177		1. 84 % 2. (DMSO- d_6): δ = 6,30 (s, 2H); 6,80 (dd, 2H); 7,05-7,18 (m, 4H), 7,37 (d, 2H); 7,68 (s, 1H); 10,71 (s, 2H) 3. 248
18	62		1. 58 % 3. 248
19	292		1. 62 % 2. (DMSO- d_6): δ = 10,5 (s, 1H) 7,49 (d, 1H), 7,02 (d, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,82 (d, 1H), 6,75 (dd, 1H), 6,70 (d, 1H), 6,59 (dd, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 3,50-3,57 (m, 2H), 3,13-3,17 (m, 2H), 2,94-2,96 (t, 1H), 2,78 (d, 3H), 2,10-2,13 (m, 2H), 1,97-2,00 (2H). 3. 366

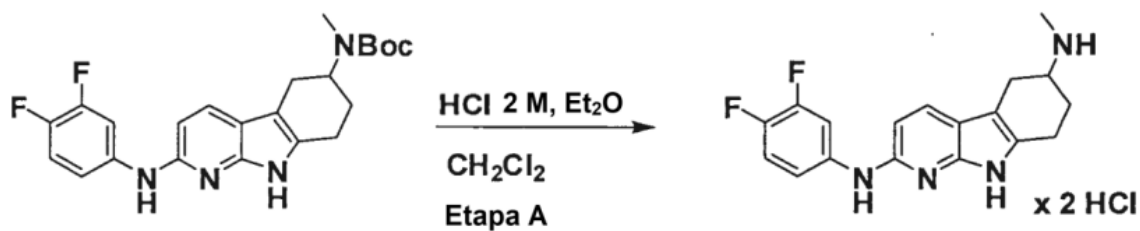
(continuación)

Ejemplo	Ejemplo preparativo de compuesto	Producto	1. Rendimiento 2. RMN ^1H (DMSO- d_6 /D $_2$ O) 3. MH $^+$ (ESI)
20	170		1. 55 % 2. δ = 1,97 (m, 2H), 2,33 (d, 2H), 2,92 (s, 3H), 3,17-3,23 (m, 3H), 3,62-3,64 (m, 6H), 4,08 (m, 4H), 6,99 (d, 2H), 7,13 (m, 2H), 7,19 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,66 (d, 1H). 3. 390,98
21	81		1. 70 % 2. δ = 10,9 (s, 1H), 7,39-7,46 (m, 2H), 7,22-7,29 (m, 2H), 6,98 (m, 1H), 6,79 (ddd, 1H), 6,69 (m, 1H), 3,56 (d, 2H), 3,17-3,26 (m, 2H), 3,05-3,1 (t, 1H), 2,88 (s, 3H), 2,20 (m, 2H), 2,03-2,06 (m, 2H). 3. 341, 342
22	82		1. 83 % 2. (DMSO- d_6): δ = 10,6 (s, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,17 (m, 1H), 7,09 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,89 (ddd, 1H), 6,73-6,79 (m, 1H), 3,44-3,47 (m, 2H), 3,08-3,13 (m, 2H), 2,95-2,97 (m, 1H), 2,75 (d, 3H), 2,07 (m, 4H). 3. 341, 342
23	86		1. 68 % 3,345

Los Ejemplos 43, 109, 163, 185 a 190 son ejemplos de referencia.

Ejemplo 24

5



Etapa A

- 10 Se disolvió el compuesto del título del Ejemplo preparativo 259 (0,03 g, 0,07 mmoles) en diclorometano (1 ml) y se trató con una solución 2 M de cloruro de hidrógeno (1 ml) en dietil éter. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche y se recogió el precipitado por filtración. Se lavaron los sólidos con dietil éter (5 ml) y entonces se

secaron a presión reducida proporcionando el compuesto del título como un sólido blanquecino (0,021 g, 75 %).
 RMN ¹H (400 MHz, D₂O): δ = 1,93-2,05 (m, 1H), 2,20-2,59 (m, 1H), 2,65-2,80 (m, 6 H), 3,10 (dd, 1H), 3,48-3,55 (m, 1H), 6,64 (d, 1H), 6,94-7,02 (m, 1H), 7,15-7,21 (m, 2H), 7,90 (d, 1H)
 EM (ESI); m/z = 328,95 (MH⁺).

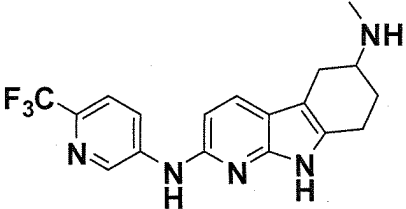
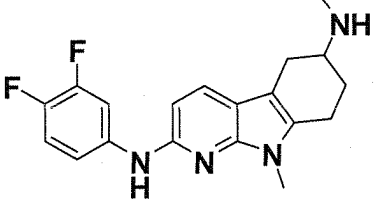
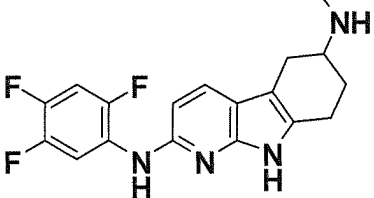
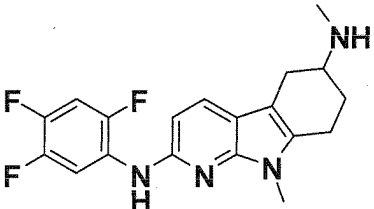
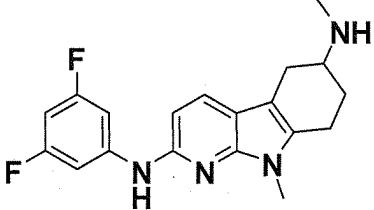
5

Ejemplos 25 a 203

10

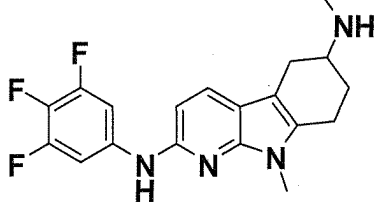
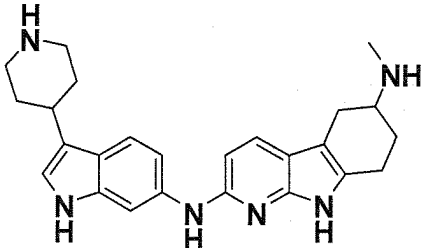
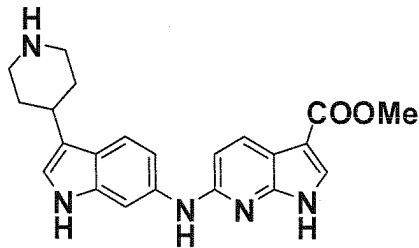
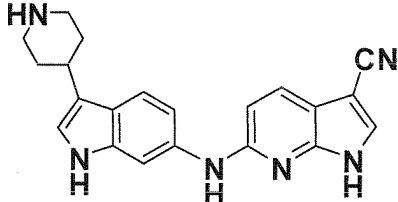
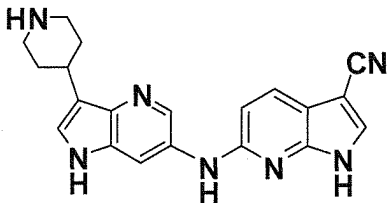
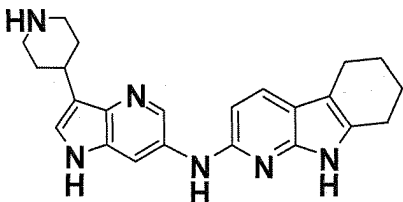
Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 24, excepto que se usaron los compuestos de los Ejemplos preparativos indicados en la siguiente tabla, se prepararon los siguientes compuestos. En caso de que no se formara precipitado, se retiraron los disolventes y se disolvió el residuo en agua (5 ml). La evaporación de la solución acuosa usando un liofilizador proporcionó los compuestos del título. Todos los siguientes compuestos de ejemplo se obtuvieron como sus sales de HCl, excepto que se indique que otro modo.

Tabla 6:

Ejemplo	Ejemplo preparativo de compuesto	Producto	1. Rendimiento 2. RMN ¹ H (D ₂ O) 3. MH ⁺ (ESI)
25	261		1. 78 % 2. δ = 1,88-1,95 (m, 1H), 2,20-2,23 (m, 1H), 2,60-2,75 (m, 6H), 3,03 (dd, 1H), 3,39-3,44 (m, 1H), 6,60 (d, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,72-7,77 (m, 2H), 8,32 (s, 1H) 3. 361,94
26	152		1. 75 % 2. δ = 1,94-2,03 (m, 1H), 2,22-2,30 (m, 1H), 2,65-2,80 (m, 6H), 3,08 (dd, 1H), 4,43-3,50 (m, 4H), 6,55 (d, 1H), 6,91-6,97 (m, 1H), 7,10-7,20 (m, 2H), 7,81 (d, 1H) 3. 342,97
27	262		1. 62 % 2. δ = 1,95-2,02 (m, 1H), 2,22-2,26 (m, 1H), 2,65-2,69 (m, 1H), 2,69 (s, 3H), 2,75-2,80 (m, 2H), 3,10 (dd, 1H), 3,47-3,51 (m, 1H), 6,55 (d, 1H), 7,10-7,16 (m, 1H), 7,40-7,46 (m, 1H), 7,85 (d, 1H) 3. 347,58
28	154		1. 87 % 2. (DMSO-d ₆ /D ₂ O); δ = 1,85-1,91 (m, 1H), 2,20-2,26 (m, 1H), 2,60-2,64 (m, 1H), 2,63 (s, 3H), 2,71-2,80 (m, 2H), 3,10 (dd, 1H), 3,35-3,40 (m, 1H), 3,52 (s, 3H), 6,65 (d, 1H), 7,27-7,35 (m, 1H), 7,65 (d, 1H), 8,53-8,60 (m, 1H) 3. 361,56
29	155		1. 79 % 2. (DMSO-d ₆ /D ₂ O); δ = 1,85-1,91 (m, 1H), 2,22-2,27 (m, 1H), 2,58-2,64 (m, 1H), 2,63 (s, 3H), 2,73-2,87 (m, 2H), 3,10 (dd, 1H), 3,35-3,40 (m, 1H), 3,54 (s, 3H), 6,45-6,51 (m, 1H), 6,55 (d, 1H), 7,40-7,46 (m, 2H), 7,65 (d, 1H) 3. 343,59

15

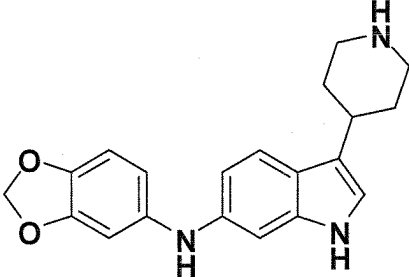
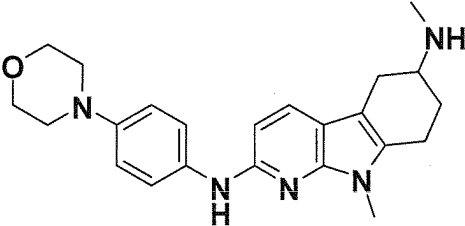
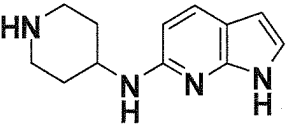
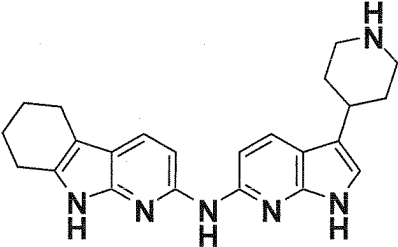
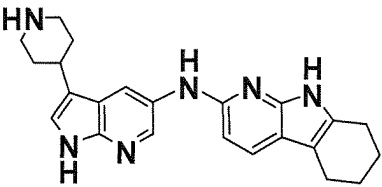
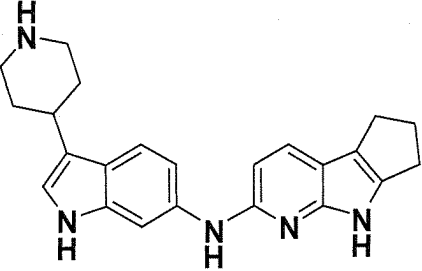
(continuación)

Ejemplo	Ejemplo preparativo de compuesto	Producto	1. Rendimiento 2. RMN ^1H (D_2O) 3. MH^+ (ESI)
30	156		1. 78 % 2. ($\text{DMSO-d}_6/\text{D}_2\text{O}$); δ = 1,85-1,91 (m, 1H), 2,21-2,26 (m, 1H), 2,58-2,64 (m, 1H), 2,63 (s, 3H), 3,08 (dd, 1H), 3,33-3,39 (m, 1H), 3,53 8s, 3H), 6,50 (d, 1H), 7,55-7,60 (m, 2H), 7,65 (d, 1H) 3. 361,56
31	263		1. 68 % 2. δ = 1,81-2,04 (m 3H), 2,18-2,23 (m, 3H), 2,65-2,82 (m, 6H), 3,10-3,17 (m, 4H), 3,42-3,52 (m, 3H), 6,64 (d, 1H), 7,01 (d, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,94 (d, 1H) 3. 415,03
32	264		1. 76 % 2. δ = 1,58-1,77 (m, 2H); 1,94-2,13 (m, 2H); 2,81 (sl, 1H); 3,02 (t, 2H); 3,39 (d, 2H); 3,71 (s, 3H); 6,49 (d, 1H); 6,72 (s, 1H); 6,91 (s, 1H); 7,06 (s, 1H); 7,31 (s, 1H); 7,45 (s, 1H); 7,89 (d, 1H) 3. 389,86
33	339		1. 2. (DMSO-d_6): δ = 12,2 (s, 1H), 10,66 (s, 1H), 8,94 (s a, 2H), 7,95 (d, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,20 (dd, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,79 (d, 1H), 4,7 (m, 2H), 3,37 (m, 2H), 3,02 (m, 2H), 2,07 (m, 2H), 1,94 (m, 2H).
34	265		2. (DMSO-d_6): δ = 8,61 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,97 (d, J= 8,8Hz, 1H), 7,65 (s, H), 7,57 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,31 (d, 1H), 6,62 (d, 1H), 6,42 (d, 1H), 3,55 (m, 2H), 3,2 (m, 2H), 3,1 (m, 1H), 2,26 (m, 2H), 1,84-1,91 (m, 2H).
35	266		1. 91 % 3. 386

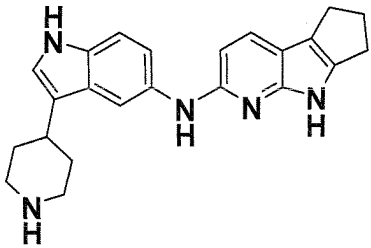
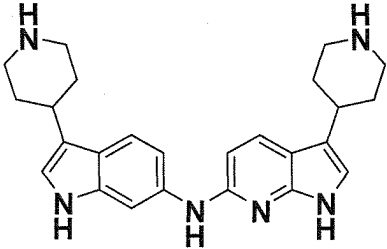
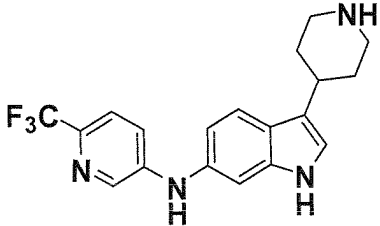
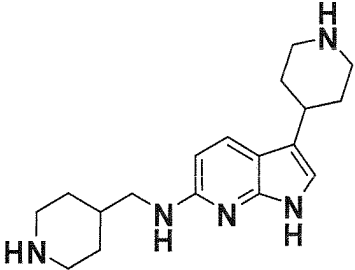
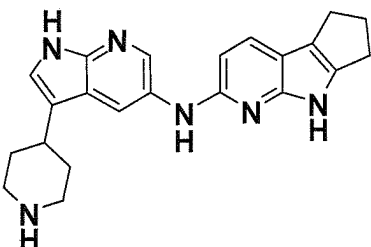
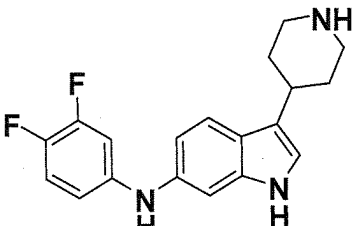
(continuación)

Ejemplo	Ejemplo preparativo de compuesto	Producto	1. Rendimiento 2. RMN ¹ H (D ₂ O) 3. MH ⁺ (ESI)
36	267		1. 71 % 3. 414
37	268		1. 99 % 2. (CD ₃ OD): δ = 1,88-2,36 (m, 8H); 3,12-3,30 (m, 5H); 3,45 (d, 2H); 3,53 (d, 2H); 3,83 (d, 2H); 6,81 (d, 1H); 7,03 (s, 1H); 8,34 (d, 1H)
38	142		1. cuant. 2. (CDCl ₃): δ = 8,86 (s a, 1H), 8,72 (s a, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,20 (ABq, 1H), 7,09 (s, 1H), 7,09 (s, 1h), 6,90-6,98 (m, 1H), 6,81 (d, 1H), 6,77 (d, 1H), 3,66 (s, 3H), 3,34-3,37 (m, 2H), 3,0-3,08 (m, 3H), 2,05-2,08 (m, 2H), 1,84-1,93 (m, 2H).
39	269		1. 70 % 2. (CD ₃ OD): δ = 1,89-2,05 (m, 2H); 2,25 (d, 2H); 3,13-3,28 (m, 3H), 3,52 (d, 2H); 6,08 (s, 2H); 6,76 (d, 1H); 6,87-7,06 (m, 3H); 8,37 (d, 1H)
40	270		1. 98 % 2. (CD ₃ OD): δ = 1,89-2,05 (m, 2H); 2,17 (d, 2H); 2,25 (d, 2H); 2,99 (q, J=7,6Hz, 4H); 3,13-3,28 (m, 3H); 3,52 (d, 2H); 6,79 (d, 1H); 7,03 (s, 1H); 7,16 (d, 1H); 7,28 (s, 1H); 7,39 (d, 1H); 8,36 (d, 1H)

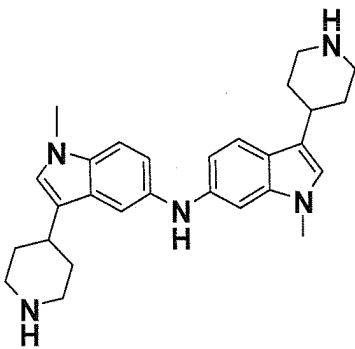
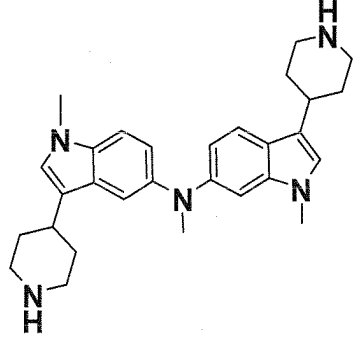
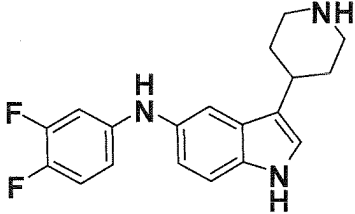
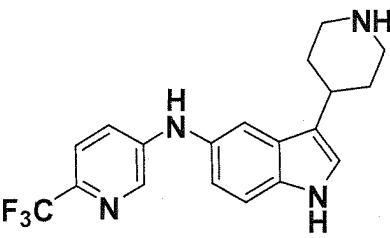
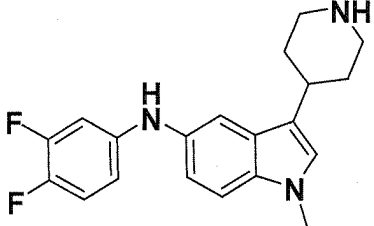
(continuación)

Ejemplo	Ejemplo preparativo de compuesto	Producto	1. Rendimiento 2. RMN ^1H (D_2O) 3. MH^+ (ESI)
41	271		1. 56 % 2. (CD_3OD): δ = 1,93-2,09 (m, 2H); 2,27 (d, 2H); 3,16-3,30 (m, 4H); 3,52 (d, 2H); 6,05 (s, 2H); 6,95 (s, 2H); 7,08 (d, 1H); 7,27 (s, 1H); 7,48 (s, 1H); 7,77-7,85 (m, 2H)
42	163		1. 81 % 2. δ = 2,11-2,13 (m, 1H), 2,36-2,39 (m, 1H), 2,82 (s, 3H), 2,84-2,87 (m, 2H), 3,21 (d, 1H), 3,59-3,64 (m, 5H), 3,74 (s a, 4H), 4,15 (s a, 4H), 6,78 (d, 1H), 7,6 (s a, 4H), 7,98 (d, 1H) 3. 391,95
43	22		1. 70 % 2. ($\text{DMSO}-d_6$): δ = 4,00-4,02 (m, 1H), 3,32-3,35 (m, 2H), 2,97-3,04 (m, 2H), 2,02-2,06 (m, 2H), 1,86-1,92 (m, 2H)
44	272		1. 83 % 2. δ = 1,61 (m, 2H), 1,81-1,92 (m, 4H), 2,19-2,26 (m, 4H), 2,45 (m, 2H), 3,16 (m, 3H), 3,54 (d, 2H), 6,50-6,57 (m, 2H), 7,01 (s, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,94 (d, 1H) 3. 387,00
45	273		1. 61 % 3. 387
46	274		1. 90 % 2. δ = 7,83 (d, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,17 (s, 1H), 6,95 (d, 1H), 6,56 (d, 1H), 3,44-3,47 (m, 2H), 3,08-3,13 (m, 3H), 2,68-2,71 (m, 2H), 2,60-2,63 (m, 2H), 2,33-2,36 (m, 2H), 2,21-2,22 (m, 2H), 1,81-1,89 (m, 2H).

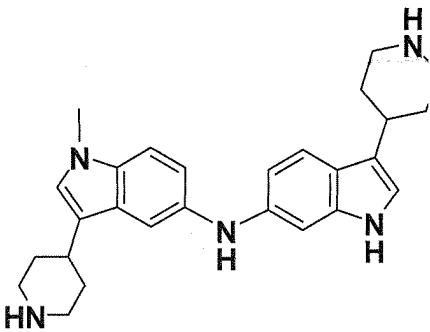
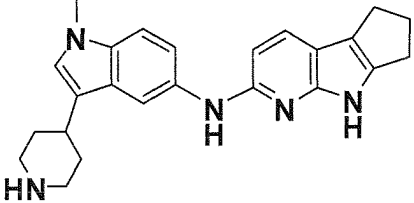
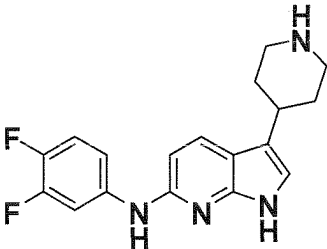
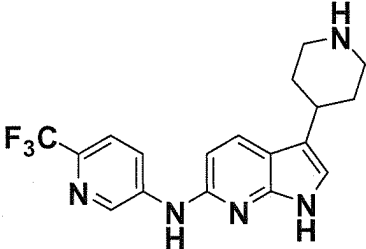
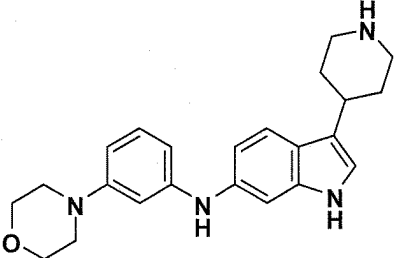
(continuación)

Ejemplo	Ejemplo preparativo de compuesto	Producto	1. Rendimiento 2. RMN ^1H (D_2O) 3. MH^+ (ESI)
47	275		1. 98 % 3. 372
48	276		1. 72 % 2. (DMSO-d_6): δ = 1,86-2,13 (m, 9H); 2,92-3,13 (m, 7H); 3,26-3,43 (m, 5H); 6,69 (d, 1H); 6,89 (s, 1H); 7,08 (s, 1H); 7,12 (d, 1H); 7,64 (d, 1H); 7,65 (s, 1H); 8,02-8,20 (m, 1H); 9,04 (sl, 4H); 10,88 (s, 1H); 11,11 (s, 1H)
49	277		1. 76 % 2. δ = 8,02 (s a, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,24 (s a, 1H), 7,09 (s a, 1H), 7,03 (s a, 1H), 6,79 (s a, 1H), 3,41-3,44 (m, 2H), 2,99-3,09 (m, 3H), 2,11-2,15 (m, 2H), 1,77-1,83 (m, 2H).
50	278		1. 97 % 2. (CD_3OD): δ = 1,58 (q, 2H); 1,97 (dq, 2H); 2,08-2,19 (m, 3H); 2,45 (d, 2H); 3,06 (t, 2H); 3,13-3,27 (m, 3H); 3,39-3,58 (m, 6H); 6,73 (d, 1H); 7,01 (s, 1H); 8,30 (d, 1H)
51	279		1. 71 % 2. δ = 8,33 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,42 (s, 1H), 6,54 (d, 1H) 3,45-3,48 (m, 2H), 3,08-3,14 (m, 3H), 2,71-2,74 (m, 2H), 2,60-2,62 (m, 2H), 2,35-2,38 (m, 2H), 2,18-2,22 (m, 2H), 1,84-1,90 (m, 2H).
52	280		1. 82 % 2. (DMSO-d_6): δ = 10,6 (s, 1H), 8,88 (s a, 1H), 8,72 (s a, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,23 (abq, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,90 (ddd, 1H), 6,74-6,80 (m, 2H), 3,33-3,36 (m, 2H), 3,03-3,17 (m, 3H), 2,06-2,09 (m, 2H), 1,89-1,91 (m, 2H). 3. (M+H): 327

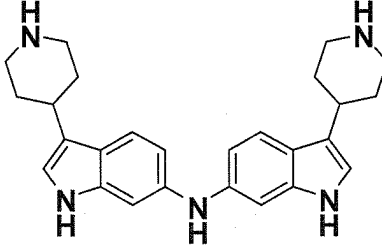
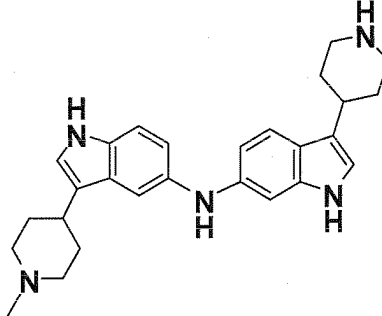
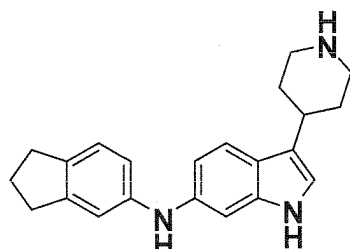
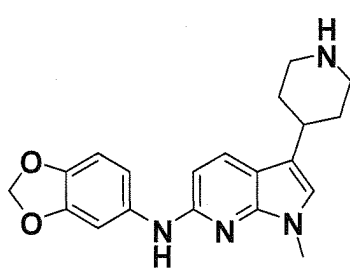
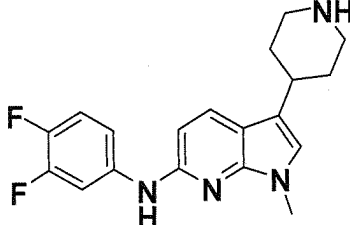
(continuación)

Ejemplo	Ejemplo preparativo de compuesto	Producto	1. Rendimiento 2. RMN ^1H (D_2O) 3. MH^+ (ESI)
53	143		1. 46 % 3. 442, ($\text{M}/2+\text{H}$) 221
54	144		1. 32 % 3. 456, ($\text{M}/2+\text{H}$) 228
55	281		1. 50 % 2. ($\text{DMSO}-d_6/\text{D}_2\text{O}$): δ = 7,32-7,34 (m, 2H), 7,11-7,18 (m, 2H), 6,87 (d, 1H), 6,70 (ddd, 1H), 6,59 (d, 1H) 3,32 (d, 2H), 3,00-3,06 (m, 3H), 2,05 (d, 1H), 1,77-1,87 (m, 2H). 3. ESI EM (MH) 327,93
56	282		1. 76 % 2. δ = 8,02 (s a, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,24 (s a, 1H), 7,09 (s a, 1H), 7,03 (s a, 1H), 6,79 (s a, 1H), 3,41-3,44 (m, 2H), 2,99-3,09 (m, 3H), 2,11-2,15 (m, 2H), 1,77-1,83 (m, 2H).
57	78		1. 80 % 2. ($\text{DMSO}-d_6/\text{D}_2\text{O}$): δ = 7,43-7,46 (m, 2H), 7,22 (ABq, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,02 (d, 1H), 6,81 (ddd, 2H), 6,69 (d, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,41-3,44 (m, 2H), 3,09-3,15 (m, 3H), 2,14-2,17 (m, 2H), 1,86-1,95 (m, 2H)

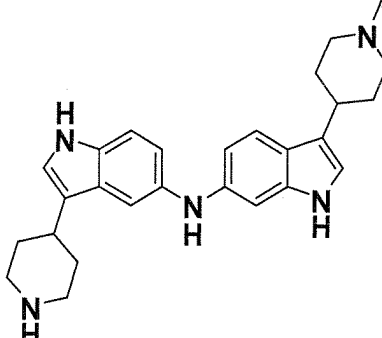
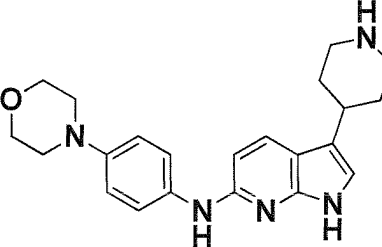
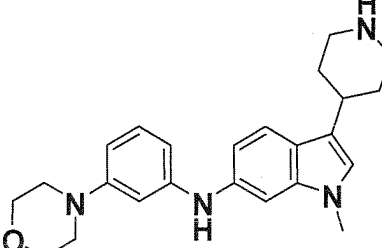
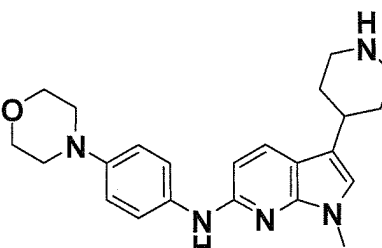
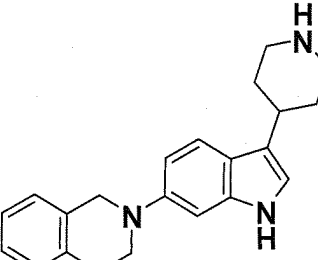
(continuación)

Ejemplo	Ejemplo preparativo de compuesto	Producto	1. Rendimiento 2. RMN ^1H (D_2O) 3. MH^+ (ESI)
58	283		1. 83 % 3. 472,21
59	80		1. 88 % 2. (DMSO-d_6): δ = 7,84 (d, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,12-7,15 (m, 2H), 6,52 (d, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,44-3,49 (m, 2H), 3,06-3,12 (m, 3H), 2,73 (s a, 2H), 2,66 (m, 2H), 2,39 (m, 2H), 2,16 (m, 2H), 1,78-1,85 (m, 2H). 3. 386,01
60	284		1. 78 % 2. (CD_3OD): δ = 1,99 (q, 2H); 2,26 (d, 2H); 3,15-3,29 (m, 3H); 3,53 (d, 2H); 6,83 (d, 1H); 7,10 (s, 1H); 7,25 (d, 1H); 7,42 (q, 1H); 7,47-7,57 (m, 1H); 8,40 (d, 1H)
61	285		1. 81 % 2. (CD_3OD): δ = 1,90-2,10 (m, 2H); 2,85 (d, 2H); 3,14-3,28 (m, 3H); 3,53 (d, 2H); 6,89 (d, 1H); 7,13 (s, 1H); 7,82 (d, 1H); 8,17-8,30 (m, 1H); 8,37 (d, 1H); 8,94 (s, 1H)
62	286		1. 53 % 2. δ = 1,91 (m, 2H), 2,26 (d, 2H), 3,18 (m, 3H), 3,55 (m, 2H), 3,60 (m, 4H), 4,05 (m, 4H), 6,95-6,98 (m, 2H), 7,10 (m, 2H), 7,17 (s a, 1H), 7,27 (s a, 1H), 7,39 (s a, 1H), 7,64 (d, 1H). 3. 376,98

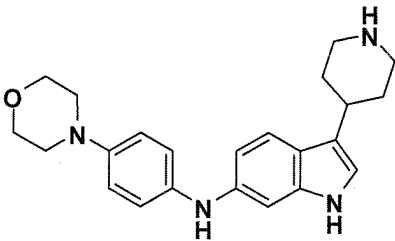
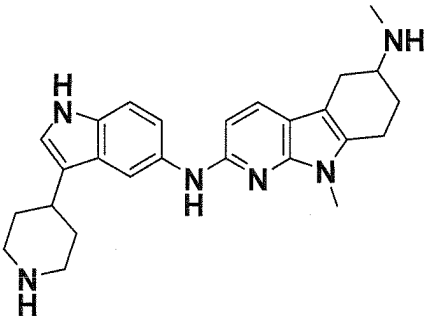
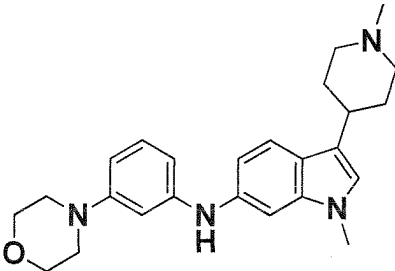
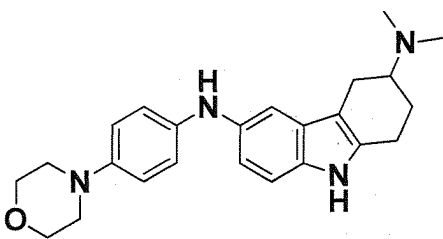
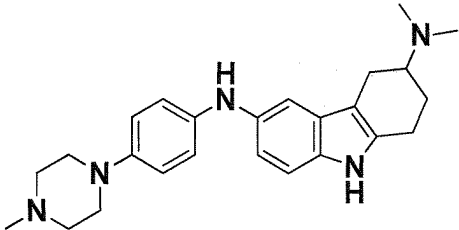
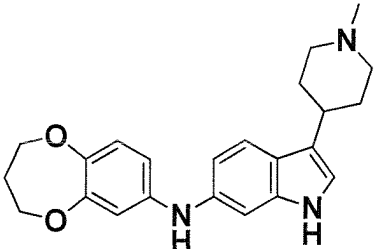
(continuación)

Ejemplo	Ejemplo preparativo de compuesto	Producto	1. Rendimiento 2. RMN ^1H (D_2O) 3. MH^+ (ESI)
63	287		1. 99 % 2. (DMSO-d_6): δ = 1,85-2,00 (m, 4H); 2,07 (d, 4H); 2,92-3,13 (m, 6H); 3,33 (d, 4H); 6,87 (d, 2H); 7,00 (s, 2H); 7,20 (s, 2H); 7,56 (d, 2H); 8,88-9,20 (m, 4H); 10,72 (s, 2H)
64	288		1. 56 % 3. 428,6
65	291		1. 67 % 2. (CD_3OD): δ = 1,93-2,08 (m, 2H); 2,13 (p, 2H); 2,28 (d, 2H); 2,95 (t, 4H); 3,15-3,30 (m, 3H); 3,52 (d, 2H); 7,09 (d, 1H); 7,22 (d, 1H); 7,25-7,33 (m, 2H); 7,37 (d, 1H); 7,50 (sl, 1H); 7,82 (d, 1H)
66	173		1. 78 % 2. (CD_3OD): δ = 1,91-2,09 (m, 2H); 2,21 (d, 2H); 3,09-3,26 (m, 3H); 3,51 (d, 2H); 3,90 (s, 3H); 6,05 (s, 2H); 6,67 (d, 1H); 6,81-6,96 (m, 3H); 7,05 (s, 1H); 8,33 (d, 1H)
67	172		1. 67 % 2. (CD_3OD): δ = 1,91-2,08 (m, 2H); 2,24 (d, 2H); 3,13-3,28 (m, 3H); 3,52 (d, 2H); 3,88 (s, 3H); 6,79 (d, 1H); 7,12 (s, 1H); 7,26 (m, 1H); 7,35 (q, 1H); 7,58 (sl, 1H); 8,32 (m, 1H)

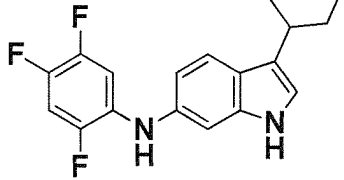
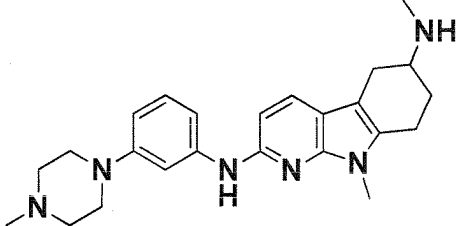
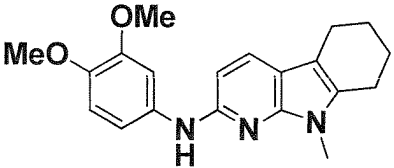
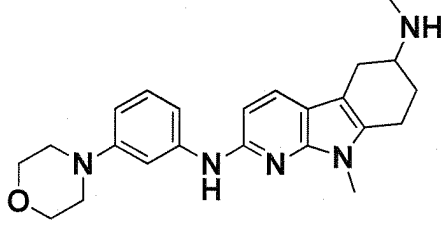
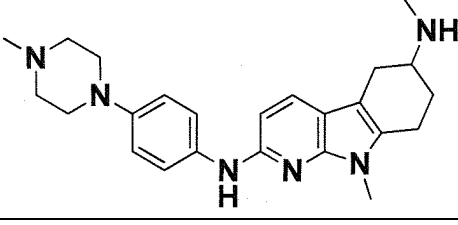
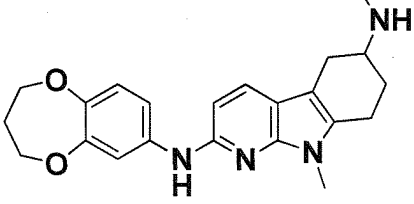
(continuación)

Ejemplo	Ejemplo preparativo de compuesto	Producto	1. Rendimiento 2. RMN ^1H (D_2O) 3. MH^+ (ESI)
68	293		1. 74 % 3. 428
69	294		1. 98 % 2. δ = 1,92 (m, 2H), 2,82 (m, 2H), 3,20 (m, 3H), 3,53 (m, 6H), 4,07 (s a, 4H), 6,82 (d, 1H), 7,09 (s, 1H), 7,50 (m, 4H), 8,22 (d, 1H) 3. 378,66 (MH), 379,68 (M+2)
70	175		1. 96 % 2. δ = 1,90 (m, 2H), 2,25 (m, 2H), 3,21 (m, 3H), 3,53 (m, 2H), 3,60 (m, 4H), 3,67 (s, 3H), 4,06 (m, 4H), 6,97 (m, 2H), 7,08-7,12 (m, 3H), 7,21 (s a, 1H), 7,40 (s a, 1H), 7,64-7,66 (m, 1H) 3. 391,64 (MH), 392,66 (M+2)
71	178		1. 72 % 2. δ = 1,90 (m, 2H), 2,24 (m, 2H), 3,19 (m, 3H), 3,54 (m, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,76 (m, 4H), 4,14 (m, 4H), 6,79 (m, H), 7,05 (s, 1H), 7,63-7,59 (m, 4H), 8,14 (d, 1H). 3. 392,58 (MH)
72	295		1. 78 % 2. 332

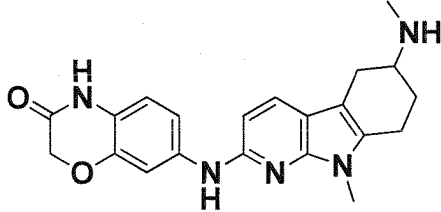
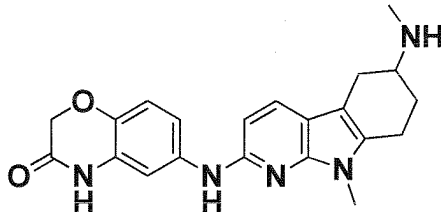
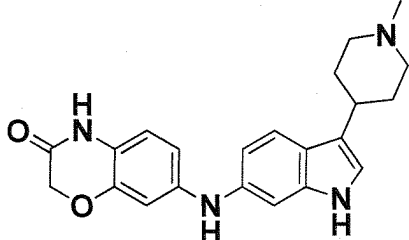
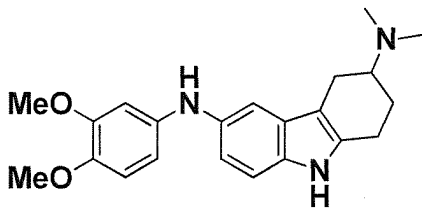
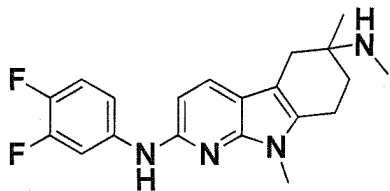
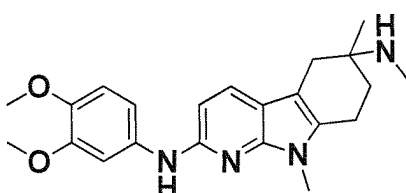
(continuación)

Ejemplo	Ejemplo preparativo de compuesto	Producto	1. Rendimiento 2. RMN ^1H (D_2O) 3. MH^+ (ESI)
73	296		1. 75 % 3. 378
74	297		1. 80 % 2. ($\text{DMSO-d}_6/\text{D}_2\text{O}$): δ = 8,27 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,12 (d, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,50 (s, 1H), 3,59 (s, 3H), 3,35-3,39 (m, 3H), 3,02-3,08 (m, 4H), 2,75-2,80 (m, 3H), 2,62 (s, 3H), 2,18-2,29 (m, 3H), 1,81-1,92 (m, 3H). 3. 429
75	180		1. 94 % 2. δ = 1,90 (m, 2H), 2,25 (m, 2H), 3,21 (m, 3H), 3,53 (m, 2H), 3,60 (m, 4H), 3,67 (s, 3H), 4,06 (m, 4H), 6,97 (m, 2H), 7,08-7,12 (m, 3H), 7,21 (s a, 1H), 7,40 (s a, 1H), 7,64-7,66 (m, 1H) 3. 405
76	298		1. 70 % 3. 391
77	299		1. 77 % 3. 404
78	300		1. 63 % 3. 378

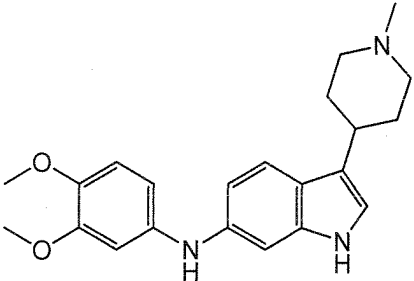
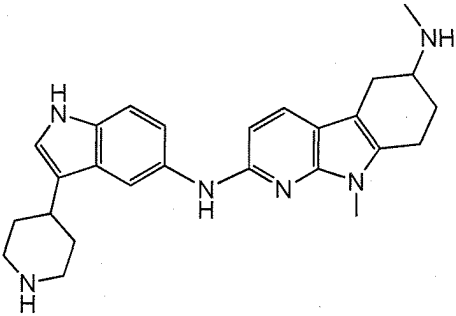
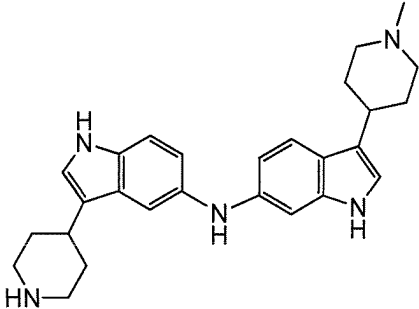
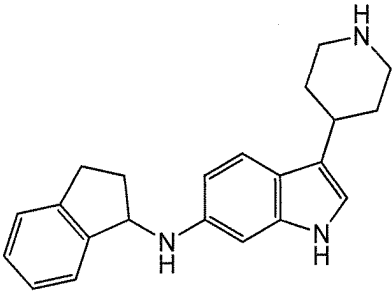
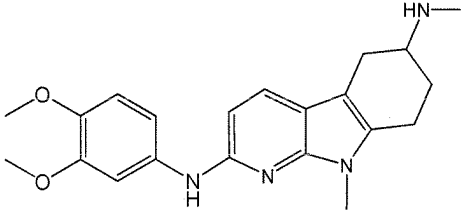
(continuación)

Ejemplo	Ejemplo preparativo de compuesto	Producto	1. Rendimiento 2. RMN ^1H (D_2O) 3. MH^+ (ESI)
79	302		1. 57 % 2. δ = 1,76-1,85 (m, 2H), 2,07-2,11 (m, 2H), 2,76 (s, 3H), 2,84 (m, 3H), 3,43-3,45 (d, 2H), 6,76 (d, 1H), 6,88-6,92 (m, 2H), 7,03 (s a, 2H), 7,39 (d, 1H). 3. 360
80	186		1. 72 % 2. δ = 1,16 (m, 1H), 1,22 (m, 1H), 2,13 (m, 1H), 2,37 (m, 1H), 2,81 (s, 3H), 2,89 (m, 2H), 2,86 (s, 3H), 3,16-3,20 (m, 2H), 3,20-3,27 (m, 2H), 3,54 (m, 1H), 3,64 (m, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,85-3,88 (m, 2H), 6,79-6,81 (m, 1H), 7,01-7,04 (m, 3H), 7,43 (m, 1H), 8,05-8,07 (m, 1H). 3. 360
81	187		1. 56 % 2. (CD_2Cl_2) δ = 1,80 (m, 2H), 1,90 (m, 2H), 2,57-2,62 (m, 4H), 3,80 (s, 3H), 3,84 (s, 6H), 6,47-6,48 (s, 1H), 6,82 (s a, 1H), 6,88 (m, 2H), 7,76-7,77 (m, 1H), 9,59 (s, H). 3. 338
82	188		1. 45 % 3. 392
83	189		1. 99 % 2. δ = 2,12 (m, 1H), 2,36-2,38 (m, 1H), 2,80 (s, 3H), 2,84-2,88 (m, 2H), 2,98 (s, 3H), 3,19-3,23 (m, 3H), 3,30 (m, 2H), 3,54-3,56 (m, 7H), 3,86-3,87 (m, 2H), 6,69 (d, 1H), 7,20 (m, 2H), 7,36 (m, 2H), 8,02 (d, 1H). 3. 405
84	190		1. 38 % 3. 379

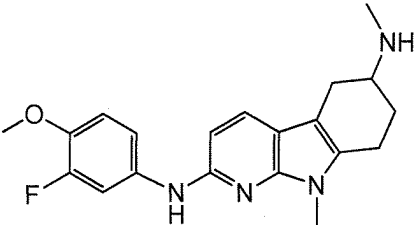
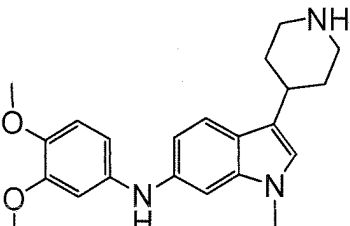
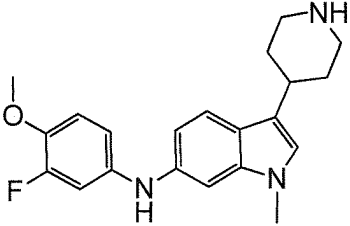
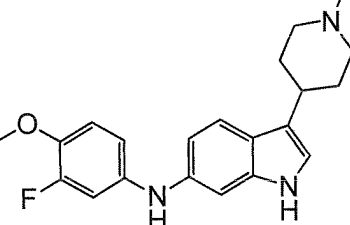
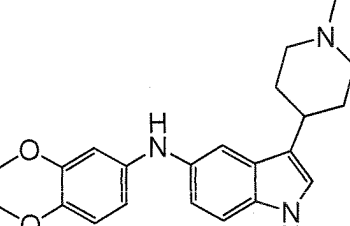
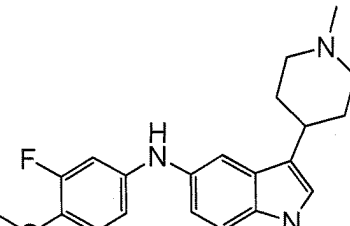
(continuación)

Ejemplo	Ejemplo preparativo de compuesto	Producto	1. Rendimiento 2. RMN ^1H (D_2O) 3. MH^+ (ESI)
85	191		1. 99 % 2. (DMSO-d_6) δ = 1,94-2,01 (m, 1H), 2,23-2,36 (m, 1H), 2,64 (m, 3H), 2,69-2,92 (m, 3H), 3,10 (dd, 1H), 3,39-3,43 (m, 1H), 3,61 (s, 3H), 4,53 (s, 2H), 6,55 (d, 1H), 6,80 (d, 1H), 7,23 (dd, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,73 (d, 1H), 9,13-9,20 (m, 2H), 10,55 (s, 1H). 3. 378
86	192		1. 90 % 3. 378
87	303		1. 20 % 2. ($\text{DMSO-d}_6/\text{MeOD}$) δ = 1,88-1,96 (m, 2H), 2,15-2,18 (m, 2H), 2,92 (s, 3H), 2,99 (m, 1H), 3,05-3,11 (m, 2H), 3,47-3,50 (m, 2H), 6,59 (m, 2H), 6,66-6,72 (m, 2H), 6,88 (s a, 1H), 7,02 (s a, 1H), 7,41 (d, 1H). 3. 377
88	304		1. 36 % 3. 366
89	206		1. 76 % 2. ($\text{DMSO-d}_6/\text{D}_2\text{O}$): δ = 1,29 (s, 3H), 2,00-2,05 (m, 2H), 2,56 (s, 3H), 2,75-2,85 (m, 4H), 3,60 (s, 3H), 6,55 (d, 1H), 7,22-7,36 (m, 2H), 7,65 (d, 1H), 8,13 (ddd, 1H). 3. 357,81
90	207		1. 88 % 2. ($\text{DMSO-d}_6/\text{D}_2\text{O}$): δ = 1,30 (s, 3H), 2,00-2,05 (m, 2H), 2,56 (s, 3H), 2,75-2,85 (m, 4H), 3,57 (s, 3H), 3,66 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 6,50 (d, 1H), 6,85 (d, 1H), 7,08 (dd, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,75 (d, 1H). 3. 382,83

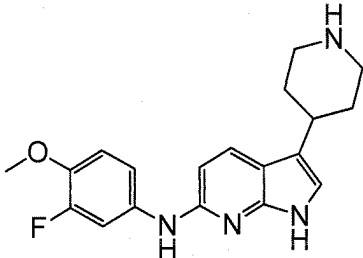
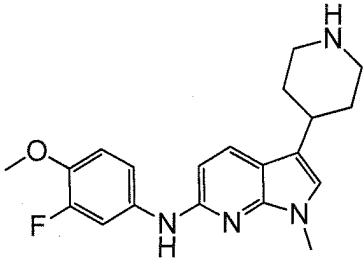
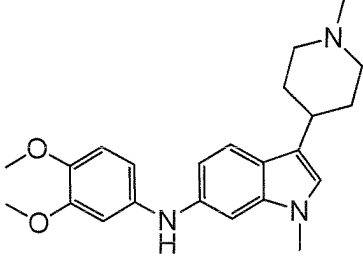
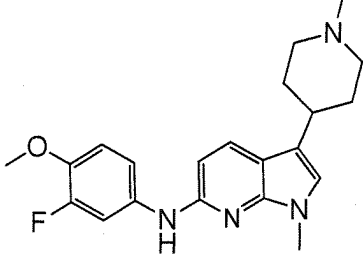
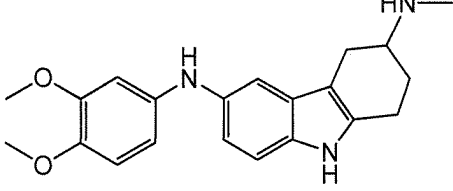
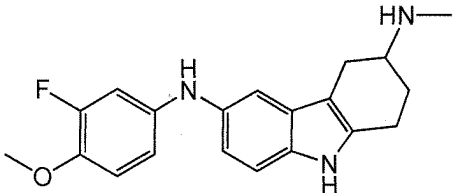
(continuación)

Ejemplo	Ejemplo preparativo de compuesto	Producto	1. Rendimiento 2. RMN ^1H (D_2O) 3. MH^+ (ESI)
91	292		1. 83 % 2. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 10,5 (s, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,02 (d, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,82 (d, 1H), 6,75 (dd, 1H), 6,70 (d, 1H), 6,60 (dd, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 3,13-3,17 (m, 2H), 3,50-3,57 (m, 2H), 2,94-2,96 (t, 1H), 2,78 (d, 3H), 2,10-2,13 (m, 2H), 1,97-2,00 (2H).
92	297		1. 80 % 2. ($\text{DMSO-d}_6+\text{D}_2\text{O}$): δ = 8,27 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,12 (d, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,50 (s, 1H), 3,59 (s, 3H), 3,35-3,39 (m, 3H), 3,02-3,08 (m, 4H), 2,75-2,80 (m, 3H), 2,62 (s, 3H), 2,18-2,29 (m, 3H), 1,81-1,92 (m, 3H).
93	293		1. 92 % 2. (DMSO-d_6): δ = 7,48 (d, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,76 (d, 1H), 3,46-3,46 (m, 2H), 3,32-3,36 (m, 2H), 3,00-3,10 (m, 6H), 2,79 (s, 3H), 2,08-2,13 (m, 4H), 1,18-1,93 (m, 4H).
94	309		1. 99 % 2. (DMSO-d_6) δ 7,75 (d, 1H), 7,37-7,34 (m, 2H), 7,26 (s, 1H), 7,20 (s a, 2H), 7,03-7,01 (m, 2H), 5,15 (dd, 1H), 3,37-3,34 (m, 2H), 3,13-2,92 (m, 5H), 2,88-2,80 (m, 1H), 2,36-2,26 (m, 1H), 2,20-2,09 (m, 3H), 1,87-1,77 (m, 2H).
95	93		1. 91 %. 2. (DMSO-d_6) δ 9,28 - 9,16 (m, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,14 (d, 1H), 6,88 (d, 1H), 6,55 (d, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 3,62 (s, 3H), 3,41-3,36 (m, 1H), 3,13-3,09 (m, 1H), 2,92 - 2,88 (m, 1H), 2,80 - 2,70 (m, 2H), 2,65-2,62 (m, 5H), 2,36 -2,33 (m, 1H), 2,03 - 1,93 (m, 1H).

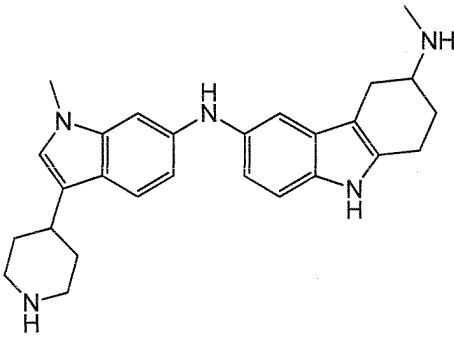
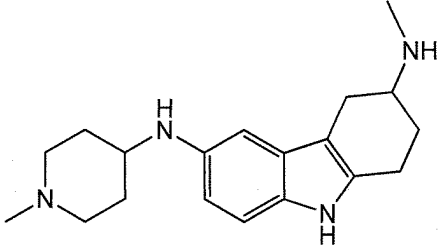
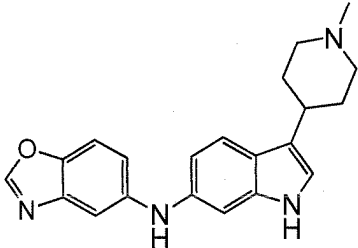
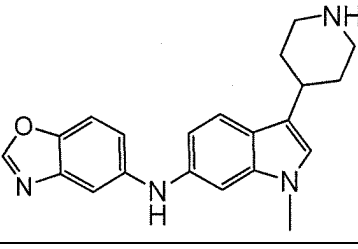
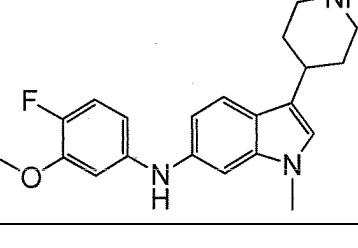
(continuación)

Ejemplo	Ejemplo preparativo de compuesto	Producto	1. Rendimiento 2. RMN ^1H (D_2O) 3. MH^+ (ESI)
96	94		1. 60 % 2. ($\text{DMSO}-d_6$) δ 7,95 (dd, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,46-7,34 (m, 1H), 7,11-7,39 (m 1H), 6,56 (d, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,62 (s, 3H), 3,45-3,39 (m, 1H), 3,13-3,08 (m, 1H), 2,92-2,88 (m, 1H), 2,82-2,70 (m, 1H), 2,65-2,62 (m, 3H), 2,37-2,33 (m, 1H).
97	95		1. cuantitativo 2. ($\text{DMSO} + \text{D}_2\text{O}$) δ 7,46 (d, 1H), 6,89-6,60 (m, 6H), 3,68 (s, 3H), 3,58 (s, 3H), 3,35-3,33 (m, 2H) 3,05 -2,99 (m, 3H), 2,07-2,04 (m, 2H), 1,85-1,79 (m, 2H).
98	96		1. 86 % 2. ($\text{DMSO}-d_6$) δ 7,49 (d, 1H), 7,00-6,75 (m, 6H), 3,72 (s, 3H), 3,58 (s, 3H), 3,33 (d, 2H), 3,02 (t, 4H), 2,08 (d, 3H), 1,79 (dd, 3H).
99	310		1. 65 % 2. ($\text{DMSO}-d_6$): δ 7,48 (d, 1H), 7,13 - 6,91 (m, 3H), 6,86 - 6,68 (m, 3H), 3,73 (s, 3H), 3,47 (d, 2H), 3,15-2,96 (m, 3H), 2,78 (s, 3H), 2,14-2,11 (m, 2H), 1,93-1,83 (m, 2H).
100	311		1. 65 % 2. ($\text{DMSO}-d_6$) δ 7,32 (d, 2H), 7,10 (s, 1H), 6,91 (d, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,69 (s, 1H), 3,66 (s, 6H), 3,47-3,44 (m, 2H), 3,15 - 2,95 (m, 3H), 2,77 (s, 3H), 2,13-2,10 (m, 3H), 1,90-1,81 (m, 2H).
101	313		1. 59 % 2. ($\text{DMSO}-d_6$): δ 7,30 (d, 1H), 7,08 (s, 1H), 6,98-6,93 (m, 1H), 6,86 (d, 1H), 6,69-6,63 (m, 2H), 5,61 (s, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,46 (d, 2H), 3,11-2,94 (m, 3H), 2,77 (s, 3H), 2,13-2,10 (m, 2H), 1,89-1,80 (m, 2H).

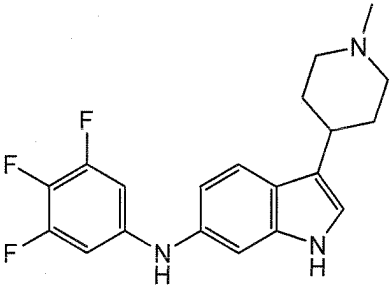
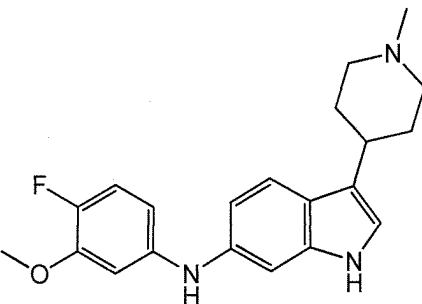
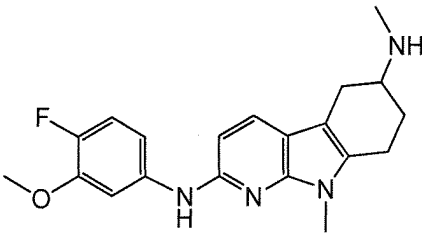
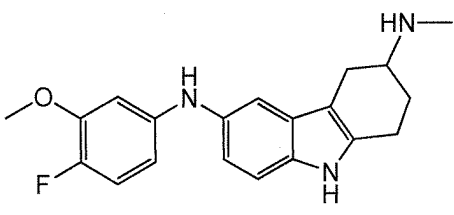
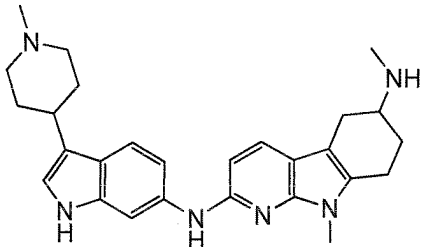
(continuación)

Ejemplo	Ejemplo preparativo de compuesto	Producto	1. Rendimiento 2. RMN ^1H (D_2O) 3. MH^+ (ESI)
102	314		1. 69 % 2. (DMSO-d_6) δ 11,06 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 7,99 - 7,90 (m, 2H), 7,27-7,24 (m, 1H), 7,10-7,05 (m, 1H), 6,88 (d, 1H), 6,58-6,55 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,38 - 3,32 (m, 2H), 3,02 - 2,96 (m, 3H), 2,06 - 2,03 (m, 2H), 1,96-1,90 (m, 2H).
103	101		1. 80 % 2. (DMSO-d_6) δ 7,96-7,92 (m, 1H), 7,85-7,82 (m, 1H), 7,39-7,37 (m, 1H), 7,09-7,07 (m, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,54-6,53 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 3,35-3,32 (m, 2H), 3,05-2,99 (m, 3H), 2,08-2,04 (m, 2H), 1,83-1,80 (m, 2H).
104	102		1. 84 % 2. (CDCl_3) δ 7,53 (d, 1H), 6,95 (d, 1H), 6,82 (dd, 2H), 6,75 (d, 1H), 6,72 (s, 1H), 6,64 (dd, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 3,65 (s, 3H), 3,02 - 2,99 (m, 2H), 2,81 - 2,72 (m, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,19 - 2,04 (m, 6H), 1,90-1,83 (m, 2H).
105	103		1. 70 % 2. (CDCl_3) δ 9,00 (s, 1H), 8,00-7,97 (m, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,11-7,09 (m, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,54 (s, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 3,0-2,95 (m, 2H), 2,69 (m, 1H), 2,51 (s, 3H), 2,34-2,25 (m, 2H), 1,92-1,90 (m, 2H), 1,72-1,70 (m, 2H).
106	104		1. 42 % 2. ($\text{DMSO-d}_6 + \text{D}_2\text{O}$) δ 7,20 (d, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,79-6,81 (m, 2H), 6,61 (s, 1H), 6,48 (d, 1H), 3,66 (s, 3H), 3,65 (s, 3H), 3,42-3,41 (m, 1H), 3,09-3,04 (m, 1H), 2,8 (m, 2H), 2,22 - 2,20 (m, 2H), 1,88-1,87 (m, 1H).
107	105		1. 61 % 2. ($\text{DMSO-d}_6 + \text{D}_2\text{O}$) δ = 7,21 (d, 1H), 7,13-7,07 (m, 1H), 6,96 (t, 1H), 6,79 (d, 1H), 6,69 (dd, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,44-3,39 (m, 1H), 3,08 (dd, 1H), 2,81 (m, 1H), 2,65 (s, 3H), 2,62-2,51 (m, 1H), 2,26-2,22 (m, 1H), 1,92-1,83 (m, 1H).

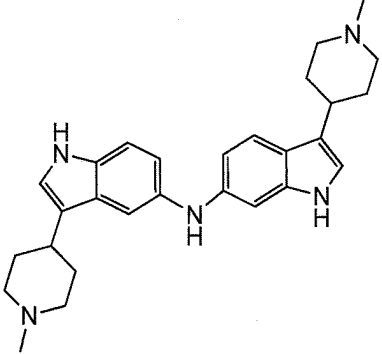
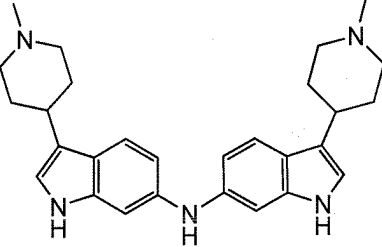
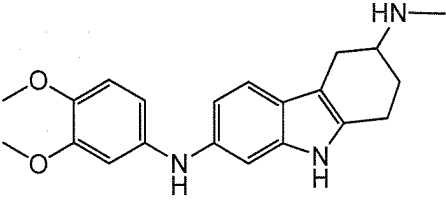
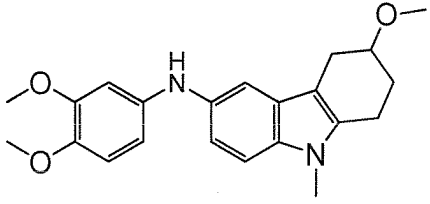
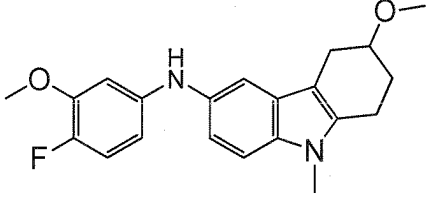
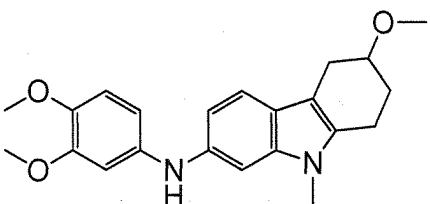
(continuación)

Ejemplo	Ejemplo preparativo de compuesto	Producto	1. Rendimiento 2. RMN ^1H (D_2O) 3. MH^+ (ESI)
108	106		1. 78 % 2. (DMSO-d_6): δ = 7,50-7,52 (m, 1H), 7,27-7,21 (m, 2H), 7,02 (m, 1H), 6,91-6,94 (m, 2H), 6,81-6,83 (m, 1H), 3,58 (s, 3H), 3,47-3,24 (m, 4H), 3,10-2,99 (m, 4H), 2,82 (m, 1H), 2,65 (s, 3H), 2,21-2,24 (m, 1H), 2,06-2,09 (m, 2H), 1,75-1,95 (m, 4H).
109	107		1. cuantitativo 2. (DMSO-d_6): δ = 7,43-7,42 (m, 2H), 7,07-7,06 (m, 1H), 3,71-3,66 (m, 1H), 3,49-3,46 (m, 2H), 3,38-3,36 (m, 2H), 3,16-3,13 (m, 1H), 3,00-2,99 (m, 2H), 2,86 (m, 2H), 2,75 (m, 4H), 2,67 (m, 2H), 2,29-2,26 (m, 1H), 2,10-2,07 (m, 2H), 1,94-1,92 (m, 2H).
110	315		1. 61 % 2. (DMSO-d_6) δ 7,47 (d, 1H), 6,98-6,88 (m, 6H), 6,72-6,70 (m, 1H), 3,48-3,45 (m, 2H), 3,11-2,98 (m, 3H), 2,14-2,11 (m, 2H), 2,89-1,83 (m, 2H).
111	109		1. 58 % 3. 347,67 (M+H).
112	110		1. 68 % 2. (DMSO-d_6) δ 7,50-7,48 (m, 1H), 7,01,6,93 (m, 2H), 6,80 - 6,75 (m, 3H), 6,56 - 6,54 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,60 (s, 3H), 3,39 - 3,24 (m, 2H), 3,12-2,96 (m, 3H), 2H, 2,17 - 2,00 (m, 2H), 1,91 - 1,69 (m, 2H).

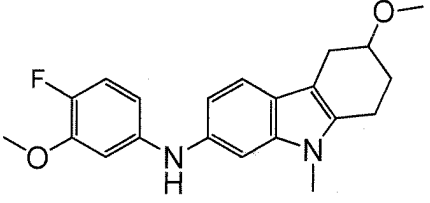
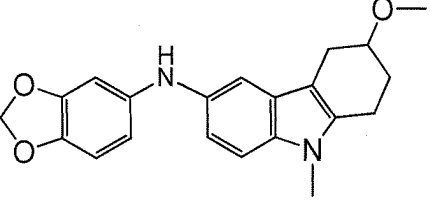
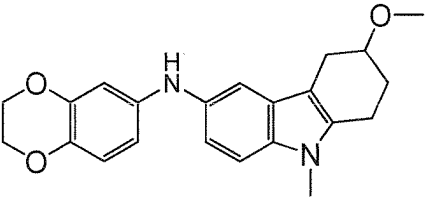
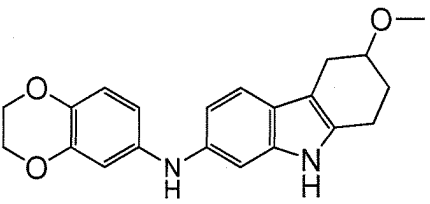
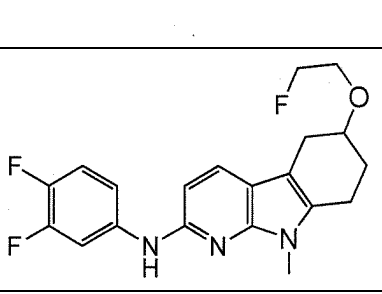
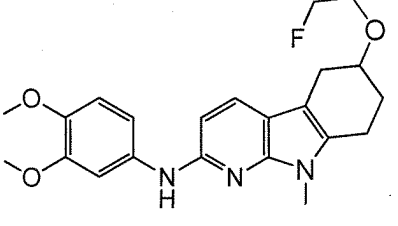
(continuación)

Ejemplo	Ejemplo preparativo de compuesto	Producto	1. Rendimiento 2. RMN ^1H (D_2O) 3. MH^+ (ESI)
113	316		1. 74 % 2. (CDCl_3): δ 7,57 (d, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,81-6,78 (m, 1H), 6,68-6,64 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,49-3,46 (m, 2H), 3,17-3,01 (m, 2H), 2,79 (s, 3H), 2,15-2,12 (m, 2H), 1,90-1,87 (m, 2H).
114	317		1. 64 % 2. ($\text{DMSO}-d_6$): δ 7,50 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,08 (d, 1H), 7,04 - 6,95 (m, 2H), 6,79 - 6,73 (m, 2H), 6,55 - 6,50 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,50-3,47 (m, 2H), 3,14 (t, 2H), 2,98 (t, 1H), 2,79 (s, 3H), 2,12 (d, 2H), 1,97-1,88 (m, 2H).
115	113		1. 76 % 2. ($\text{DMSO}-d_6$): δ 8,02-8,00 (m, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,06 (m, 2H), 6,54-6,52 (m, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 3,59-3,41 (m, 1H), 3,12-3,08 (m, 1H), 2,91-2,85 (m, 2H), 2,65 (s, 3H), 2,33-2,27 (m, 1H), 1,99-1,85 (m, 1H)
116	114		1. 80 % 2. ($\text{DMSO}-d_6$): δ = 10,75 (s, 1H), 9,16 (s, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,12 (d, 1H), 6,97 (dd, 1H), 6,83 (dd, 1H), 6,68 (dd, 1H), 6,47-6,36 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,41-3,50 (m, 1H), 3,13-3,08 (dd, 1H), 2,82 (s, 1H), 2,69-2,63 (m, 4H), 2,31-2,29 (m, 1H), 2,01-1,19 (m, 1H).
117	318		1. 70 % 3. 443,74 (M+H).

(continuación)

Ejemplo	Ejemplo preparativo de compuesto	Producto	1. Rendimiento 2. RMN ^1H (D_2O) 3. MH^+ (ESI)
118	319		1. 60 %. 2. (DMSO-d_6): δ = 7,48 (d, 2H), 7,4 (s, 2H), 6,97 (d, 2H), 6,94 (s, 2H), 6,77 (d, 2H), 3,49-3,46 (m, 4H), 3,13- 3,07 (m, 4H), 2,98-2,97 (m, 2H), 2,12- 2,11 (m, 4H), 1,94-1,87 (m, 4H). 3. 442,75 (M+H).
119	320		1. 80 % 2. (400 MHz, CDCl_3): δ = 8,06 (s a, 2H), 7,52 (d, 2H), 7,06 (s, 2H), 6,85 (d, 2H), 6,78 (s, 2H), 5,68 (s, 2H), 3,00-2,98 (m, 4H), 2,80-2,77 (m, 2H), 2,35 (s, 6H), 2,19-2,03 (m, 8H), 1,89-1,83 (m, 4H).
120	118		1. 78 % 2. (DMSO-d_6) δ 10,58 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 7,24 (d, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,84 (d, 1H), 6,85-6,71 (m, 2H), 6,60 (d, 1H), 4,08 (s, 1H), 3,70 (s, 6H), 3,15 - 3,09 (m, 1H), 2,80 - 2,77 (m, 1H), 2,65 (m, 3H), 2,30-2,29 (m, 1H), 1,99 - 1,92 (m, 1H).
121	119		1. 45 % 2. (CDCl_3): δ = 7,26 (d, 1H), 6,88-6,66 (m, 5H), 3,67-3,73 (m 6H), 3,55 (s, 3H), 3,31 (s, 3H), 2,92-2,88 (m, 1H), 2,77-2,68 (m, 2H), 2,08-2,08 (m, 1H), 1,91-1,81 (m, 1H).
122	120		1. 51 % 2. (DMSO-d_6) δ 7,26 (d, 1H), 7,08 (s, 1H), 7,01 - 6,89 (m, 1H), 6,86 (d, 1H), 6,64 (d, 1H), 6,39 (d, 1H), 3,82 - 3,58 (m, 3H), 3,55 (s, 3H), 3,31 (s, 3H), 2,91 (dd, 1H), 2,85 - 2,61 (m, 3H), 2,09 - 2,05 (m, 1H), 1,88-1,82 (m, 1H).
123	121		1. 79 % 2. (CDCl_3): δ = 7,37 (d, 1H), 6,96 (d, 1H), 6,84-6,79 (m, 2H), 6,71 (d, 1H), 6,60 (dd, 1H), 5,57-5,55 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 3,77-3,69 (m, 1H), 3,13 (dd, 1H), 2,89-2,86 (m, 1H), 2,76-2,70 (m, 2H), 2,22-2,18 (m, 1H), 2,05-2,02 (m, 1H).

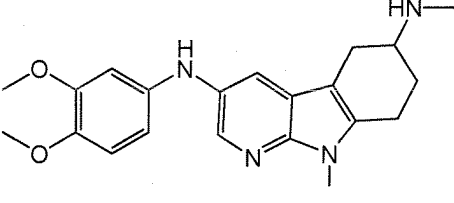
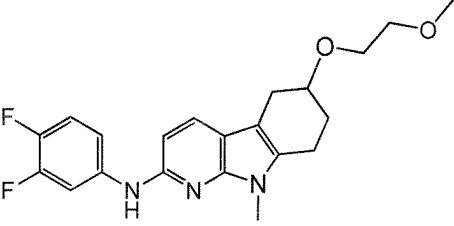
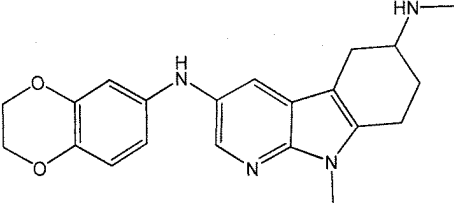
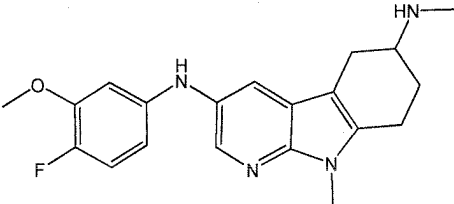
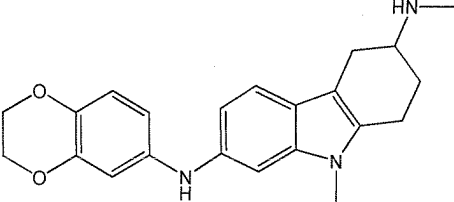
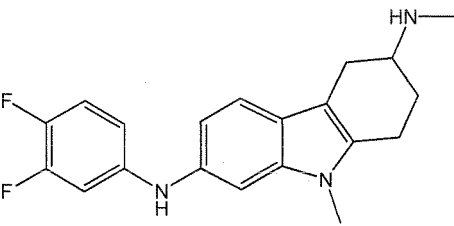
(continuación)

Ejemplo	Ejemplo preparativo de compuesto	Producto	1. Rendimiento 2. RMN ^1H (D_2O) 3. MH^+ (ESI)
124	122		1. 79 % 3. 355,7 (M+H)
125	123		1. 75 % 2. (DMSO-d_6) δ 7,27 (d, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,60 (s, 1H), 6,45 (s, 1H), 5,91 (s, 2H), 3,58 (s, 3H), 3,33 (s, 3H), 3,09-3,06 (m, 1H), 2,93-2,86 (m, 1H), 2,80 - 2,69 (m, 2H), 2,24 - 2,17 (m, 1H), 2,09 - 2,00 (m, 1H).
126	124		1. 82 % 2. (DMSO-d_6) δ 7,29 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,72 (s, 1H), 6,53 (s, 1H), 4,19 (s a, 4H), 3,68-3,67 (m, 1H), 3,58 (s a, 2H), 2,92 (s a, 1H), 2,83-2,69 (m, 2H), 2,10-2,08 (m, 1H), 1,92 - 1,83 (m, 1H).
127	125		1. 46 % 2. (CDCl_3) δ 7,58 (s, 1H), 7,34 (d, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,89 - 6,69 (m, 2H), 6,62 (s, 1H), 6,54 (s, 1H), 4,25 (s, 5H), 3,76 (s a, 1H), 3,49 (s, 3H), 3,09 (s a, 1H), 2,82-2,70 (m, 3H), 2,16 (m, 1H), 2,01 - 1,99 (m, 1H).
128	126		1. 65 % 2. (CDCl_3) δ 8,15-8,10 (m, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,34-7,23 (m, 2H), 6,52 (d, 1H), 4,57 (s, 1H), 4,56 (s, 1H), 3,7 (s, 1H), 3,58 (s, 3H), 2,97-2,93 (m, 1H), 2,76-2,71 (m, 2H), 2,06 (s, 1H), 1,87 (s, 1H), 1,21-1,14 (m, 2H).
129	127		1. 65 % 2. RMN ^1H (400 MHz, DMSO) δ 7,68 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,89 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,52 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 4,57 (s, 1H), 4,45 (s, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 3,59 (s, 3H), 2,94 (d, J = 14,7 Hz, 1H), 2,74 (m, 2H), 2,07-2,04 (s, 1H), 1,95 - 1,83 (m, 1H).

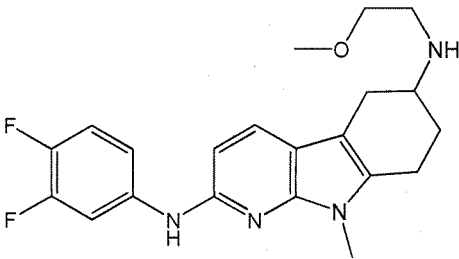
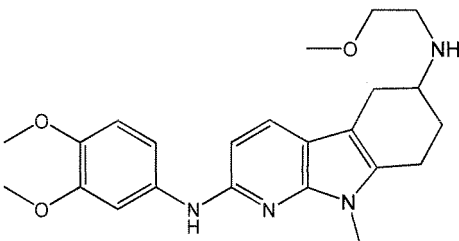
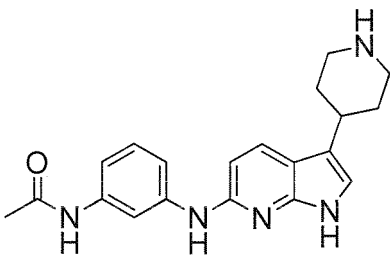
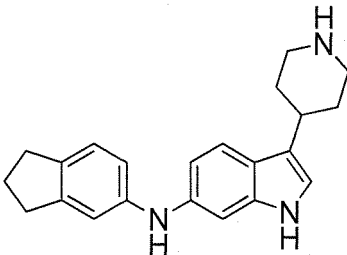
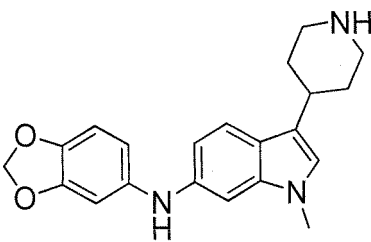
(continuación)

Ejemplo	Ejemplo preparativo de compuesto	Producto	1. Rendimiento 2. RMN ^1H (D_2O) 3. MH^+ (ESI)
130	128		1. 68 % (DMSO- d_6) δ 7,59-7,57 (m, 2H), 7,04 (dd, J = 8,7, 2,4 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,49 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,60 (t, J = 4,0 Hz, 1H), 4,48 (t, J = 4,0 Hz, 1H) 4,31 - 4,16 (m, 4H), 3,86 - 3,80 (m, 2H), 3,73-3,73 (m, 1H) 2,97 (dd, J = 15,1,4,5 Hz, 1H), 2,83-2,68 (m, 2H), 2,18 - 2,06 (m, 1H), 2,12 - 2,10 (m, 1H) 1,93-1,86 (m, 1H).
131	129		1. 65 % 2. (DMSO- d_6) δ 7,80 (s, 1H), 7,58 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,49 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,85 - 3,78 (m, 6H), 3,71 (s, 3H), 3,60 (s, 3H), 3,49 (s, 3H), 2,93 - 2,76 (m, 1H), 2,71-2,65 (m, 2H), 2,46 - 2,40 (m, 1H), 2,07 - 1,99 (m, 1H), 1,86 (m, 1H), 1,12 (d, J = 2,8 Hz, 3H), 1,11 (d, J = 2,8 Hz, 3H).
132	130		1. 94 % 2. RMN ^1H (400 MHz, DMSO) δ 10,58 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 7,23 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,82-6,64 (m, 2H), 6,62 - 6,34 (m, 2H), 4,21-4,16 (m, 5H), 3,41-3,36 (m, 1H), 3,10 (dd, J = 14,8, 4,7 Hz, 1H), 2,79 (s, 1H), 2,73-2,63 (m, 4H), 2,51 (s, 3H), 2,36-2,27 (m, 1H), 2,02 - 1,90 (m, 1H).
133	131		1. 84 % 2. (DMSO- d_6) δ 9,06 (s, 1H), 7,26 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,83 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,76 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,71 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,60 (dd, J = 8,5, 2,3 Hz, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 3,69 - 3,68 (m, 1H), 3,51 (s, 3H), 3,41 (m, 1H), 3,11 (dd, J = 14,4, 4,8 Hz, 1H), 2,91-2,87 (m, 1H), 2,76-2,64 (m, 1H), 2,66 (s, 3H), 2,37 - 2,28 (m, 1H), 2,01-1,90 (m, 1H).
134	132		1. 78 % 2. (DMSO- d_6) δ 9,19 (s, 1H), 8,03 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,22 (dd, J = 19,8, 9,2 Hz, 1H), 6,79 (ddd, J = 13,2, 7,0, 2,5 Hz, 1H), 6,65 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,44 - 3,38 (m, 1H), 3,17 (dd, J = 15,1,4,8 Hz, 1H), 3,00-2,96 (m, 1H), 2,87 - 2,72 (m, 2H), 2,65 (t, J = 5,0 Hz, 3H), 2,38-2,34 (s, 1H), 2,06 - 1,96 (m, 1H).

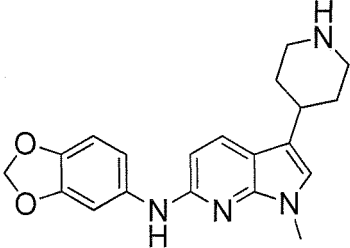
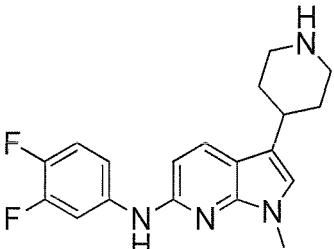
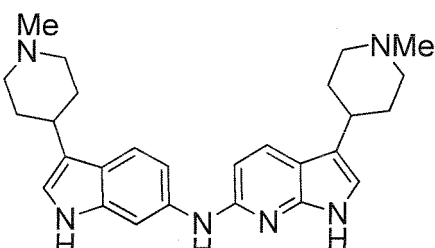
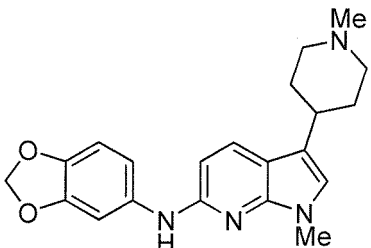
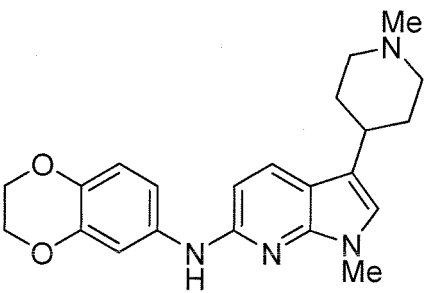
(continuación)

Ejemplo	Ejemplo preparativo de compuesto	Producto	1. Rendimiento 2. RMN ^1H (D_2O) 3. MH^+ (ESI)
135	133		1. 76 % 2. (DMSO-d_6) δ 9,29 (s, 1H), 7,98 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 6,84 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,65 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,53 (dd, J = 8,5, 2,2 Hz, 1H), 3,70 (s, 9H), 3,43 (s, 1H), 3,23 - 3,08 (m, 1H), 2,99-2,95 (m, 1H), 2,85 - 2,62 (m, 2H), 2,64 (t, J = 5,1 Hz, 2H), 2,38-2,35 (m, 2H), 2,05-1,96 (m 1H).
136	134		1. 54 % 2. (DMSO-d_6) δ 9,20 (s a, 1H), 8,18 (ddd, J = 14,5, 7,5, 2,5 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,38 - 7,26 (m, 3H), 6,54 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 3,80 - 3,76 (m, 2H), 3,46 (t, J = 4,0 Hz, 2H), 3,26 (s, 3H), 2,96 (dd, J = 15,2, 4,5 Hz, 1H), 2,89 - 2,63 (m, 3H), 2,12 - 2,08 (m, 1H), 1,91-1,82 (m, 1H).
137	135		1. 83 % 2. (DMSO-d_6) δ 9,25 (s, 1H), 7,96 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 6,60 - 6,28 (m, 2H), 4,20-4,16 (m, 4H), 3,69 (s, 3H), 3,43 (s, 1H), 3,15 (dd, J = 14,8, 5,0 Hz, 1H), 2,87-2,94 (m, 1H), 2,87 - 2,73 (m, 1H), 2,64 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 2,37-2,36 (m, 1H), 2,05-1,95 (m, 1H).
138	136		1. 73 % 2. (DMSO-d_6) δ 9,20 (s, 1H), 8,02 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,01 (dd, J = 11,4, 8,8 Hz, 1H), 6,68 (dd, J = 7,6, 2,5 Hz, 1H), 6,55 - 6,26 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 3,44-3,41 (m, 1H), 3,18-3,14 (m, 1H), 2,99-2,88 (m, 1H), 2,84 - 2,71 (m, 2H), 2,38-2,35 (d, J = 12,9 Hz, 1H), 2,05-21,96 (m, 1H).
139	137		1. 68 % 3. 364,8 (M+H)
140	138		1. 71 % 2. (DMSO-d_6) δ 9,03 (s, 1H), 7,29 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,21 - 7,10 (m, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,82 (ddd, J = 13,5, 7,0, 2,6 Hz, 1H), 6,77 (dd, J = 8,3, 1,5 Hz, 1H), 6,77-6,36 (m, 1H), 3,51 (s, 3H), 3,41-3,35 (m, 1H), 3,09 (dd, J = 14,8, 4,6 Hz, 1H), 2,88-2,84 (m, 1H), 2,75 2,65 (m, 2H), 2,30 - 2,27 (m, 1H), 1,97 - 1,87 (m, 1H).

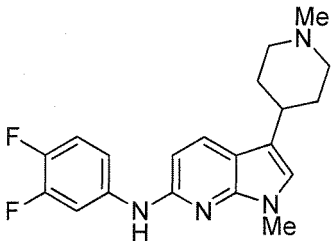
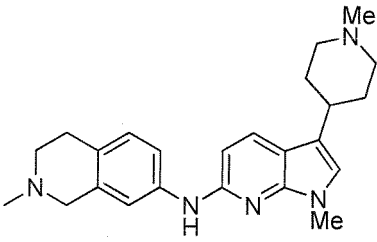
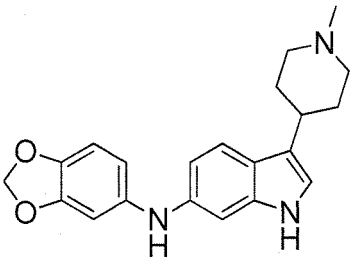
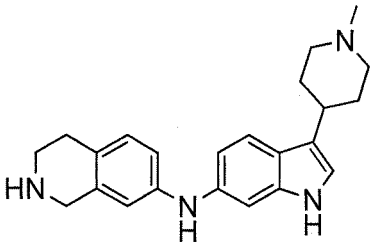
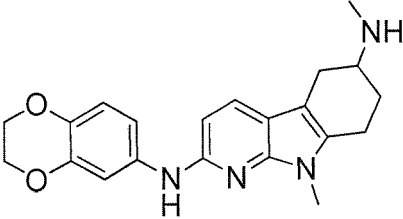
(continuación)

Ejemplo	Ejemplo preparativo de compuesto	Producto	1. Rendimiento 2. RMN ^1H (D_2O) 3. MH^+ (ESI)
141	139		1. 67 % 2. ($\text{DMSO}-d_6$) δ 8,10 (dd, $J = 13,5, 7,3$ Hz, 1H), 7,64 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,22 (d, $J = 5,6$ Hz, 2H), 6,53 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 4,21 - 4,11 (m, 2H), 3,61 (t, $J = 5,0$ Hz, 2H), 3,40-3,35 (m, 1H), 3,18 (s, 3H), 3,11 - 3,06 (m, 1H), 2,89 - 2,72 (m, 3H), 2,67 - 2,55 (m, 4H), 2,31 - 2,21 (m, 1H), 1,89-1,82 (m, 1H).
142	140		1. 78 % 2. (DMSO) δ 8,97 (s, 1H), 7,90 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,62 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,02 (dd, $J = 8,6, 2,2$ Hz, 1H), 6,86 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 6,55 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 4,32 - 4,17 (m, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,71 (s, 2H), 3,63 (t, $J = 5,8$ Hz, 1H), 3,49 - 3,33 (m, 1H), 3,23 (s, 3H), 3,10 (dd, $J = 14,8, 4,9$ Hz, 1H), 2,96 - 2,91 (m, 1H), 2,83 - 2,78 (m, 1H), 2,44 - 2,24 (m, 1H), 2,03 - 1,85 (m, 1H).
143	321		1. 81 % 2. $\delta = 1,76$ (sl, 1H); 1,86-2,15 (m, 5H); 3,00 (m, 3H); 3,32 (d, $J = 13,2$ Hz, 2H); 3,52-3,68 (m, 2H); 6,72 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H); 6,93 (s, 1H); 7,15 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H); 7,22 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H); 7,53 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H); 7,77 (s, 1H); 8,09 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H); 9,11 (sl, 2H); 10,04 (s, 1H); 11,20 (s, 1H) 3. 350,71
144	291		1. 66 % 2. 1,93-2,08 (m, 2H); 2,13 (p, $J = 7,2$ Hz, 2H); 2,28 (d, $J = 13,6$ Hz, 2H); 2,95 (t, $J = 7,2$ Hz, 4H); 3,15-3,30 (m, 3H); 3,52 (d, $J = 12,8$ Hz, 2H); 7,09 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H); 7,22 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H); 7,25-7,33 (m, 2H); 7,37 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H); 7,50 (sl, 1H); 7,82 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H) 3. 332,67
145	210		1. 26 % 2. 1,87-2,08 (m, 2H); 2,28 (d, $J = 13,2$ Hz, 2H); 3,16-3,29 (m, 3H); 3,33 (s, 3H); 3,52 (d, $J = 12,8$ Hz, 2H); 3,81 (sl, 2H); 5,83-6,35 (sl, 2H); 6,70-7,25 (sl, 3H); 7,74-7,82 (m, 1H) 3. 349,91

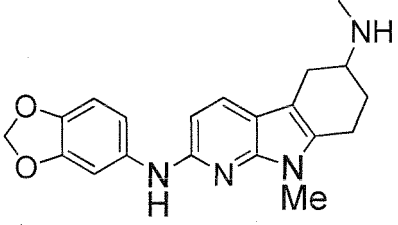
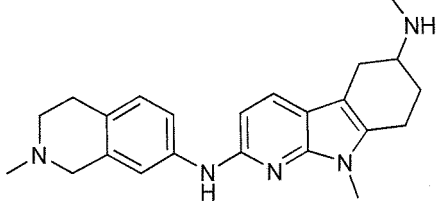
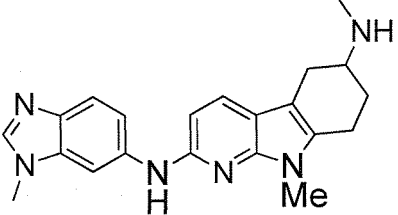
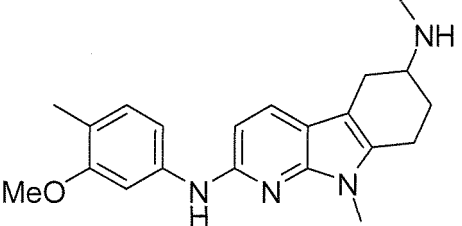
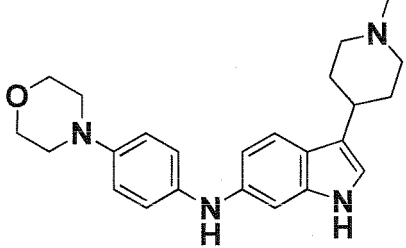
(continuación)

Ejemplo	Ejemplo preparativo de compuesto	Producto	1. Rendimiento 2. RMN ^1H (D_2O) 3. MH^+ (ESI)
146	173		1. 78 % 2. 1,91-2,09 (m, 2H); 2,21 (d, $J=13,6\text{Hz}$, 2H); 3,09-3,26 (m, 3H); 3,51 (d, $J=12,8\text{Hz}$, 2H); 3,90 (s, 3H); 6,05 (s, 2H); 6,67 (d, $J=9,2\text{Hz}$, 1H); 6,81-6,96 (m, 3H); 7,05 (s, 1H); 8,33 (d, $J=9,2\text{Hz}$, 1H) 3. 351,61
147	172		1. 67 % 2. 1,91-2,08 (m, 2H); 2,24 (d, $J=13,6\text{Hz}$, 2H); 3,13-3,28 (m, 3H); 3,52 (d, $J=12,8\text{Hz}$, 2H); 3,88 (s, 3H); 6,79 (d, $J=10,0\text{Hz}$, 1H); 7,12 (s, 1H); 7,26 (m, 1H); 7,35 (q, $J=8,8\text{Hz}$, 1H); 7,58 (sl, 1H); 8,32 (m, 1H) 3. 343,61
148	330		1. 59 % 2. 2,99-2,21 (m, 4H); 2,22-2,40 (m, 4H); 2,95 (s, 3H); 2,97 (s, 3H); 3,11-3,31 (m, 6H); 3,65 (t, $J=11,2\text{Hz}$, 4H); 6,81 (d, $J=8,8\text{Hz}$, 1H); 7,01 (s, 1H); 7,08 (dd, $J_1=1,6\text{Hz}$, $J_2=8,4\text{Hz}$, 1H); 7,26 (s, 1H); 7,47 (d, $J=1,6\text{Hz}$, 1H); 7,85 (d, $J=8,4\text{Hz}$, 1H); 8,39 (d, $J=8,8\text{Hz}$, 1H) 3. 443,73
149	212		1. 70 % 2. 2,02 (q, $J=13,6\text{Hz}$, 2H); 2,28 (d, $J=14,4\text{Hz}$, 2H); 2,94 (s, 3H); 3,07-3,28 (m, 3H); 3,64 (d, $J=12,4\text{Hz}$, 2H); 3,85 (s, 3H); 6,03 (s, 2H); 6,66 (d, $J=8,8\text{Hz}$, 1H); 6,85-6,99 (m, 2H); 7,00-7,15 (m, 2H); 8,16-8,32 (m, 1H) 3. 365,71
150	213		1. 70 % 2. 1,95-2,13 (m, 2H); 2,28 (d, $J=13,2\text{Hz}$, 2H); 2,94 (s, 3H); 3,08-3,29 (m, 3H); 3,63 (d, $J=12,4\text{Hz}$, 2H); 3,86 (s, 3H); 4,30 (s, 4H); 6,68 (d, $J=8,8\text{Hz}$, 1H); 6,84-6,97 (m, 2H); 7,00 (d, $J=2,0\text{Hz}$, 1H); 7,06 (s, 1H); 8,28 (d, $J=8,8\text{Hz}$, 1H) 3. 379,74

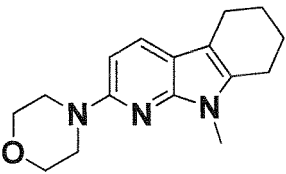
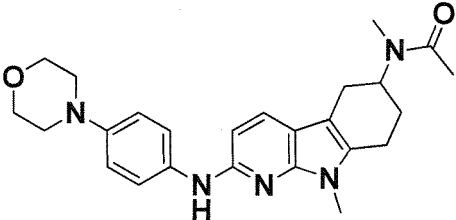
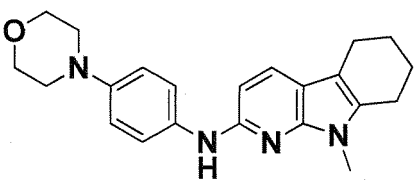
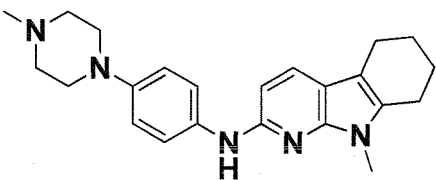
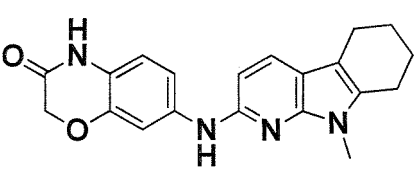
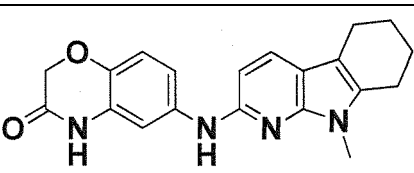
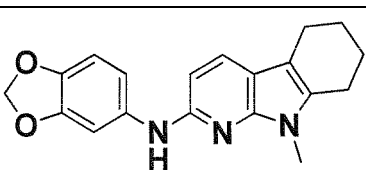
(continuación)

Ejemplo	Ejemplo preparativo de compuesto	Producto	1. Rendimiento 2. RMN ^1H (D_2O) 3. MH^+ (ESI)
151	216		1. 72 % 2. 1,96-2,15 (m, 2H); 2,28 (d, $J=13,6\text{Hz}$, 2H); 2,94 (s, 3H); 3,08-3,29 (m, 3H); 3,63 (d, $J=12,0\text{Hz}$, 2H); 3,86 (s, 3H); 6,75 (d, $J=8,8\text{Hz}$, 1H); 7,08 (s, 1H); 7,22-7,37 (m, 2H); 7,62-7,77 (m, 1H); 8,23 (d, $J=8,8\text{Hz}$, 1H) 3. 357,73
152	217		1. 70 % 2. 1,98-2,15 (m, 2H); 2,28 (d, $J=14,0\text{Hz}$, 2H); 2,94 (s, 3H); 3,05-3,29 (m, 8H); 3,41-3,55 (m, 1H); 3,64 (d, $J=11,6\text{Hz}$, 2H); 3,75-3,85 (m, 1H); 3,87 (s, 3H); 4,40 (d, $J=15,2\text{Hz}$, 1H); 4,61 (d, $J=15,2\text{Hz}$, 1H); 6,81 (d, $J=8,4\text{Hz}$, 1H); 7,09 (s, 1H); 7,35 (d, $J=8,4\text{Hz}$, 1H); 7,46 (d, $J=8,4\text{Hz}$, 1H); 7,49 (s, 1H); 8,28 (d, $J=8,4\text{Hz}$, 1H) 3. 390,75
153	328		1. 40 % 2. 2,05 (dq, $J_1=3,2\text{Hz}$, $J_2=12,4\text{Hz}$, 2H); 2,30 (d, $J=14,4\text{Hz}$, 2H); 2,94 (s, 3H); 3,14-3,28 (m, 3H); 3,63 (d, $J=12,4\text{Hz}$, 2H); 6,04 (sl, 2H); 6,92 (d, $J=10,8\text{Hz}$, 2H); 7,05 (sl, 1H); 7,26 (sl, 1H); 7,75-7,83 (m, 1H) 3. 350,73
154	323		1. 49 % 2. 2,07 (q, $J=12,8\text{Hz}$, 2H); 2,31 (d, $J=14,4\text{Hz}$, 2H); 2,95 (s, 3H); 3,09 (sl, 2H); 3,13-3,29 (m, 3H); 3,50 (t, $J=6,4\text{Hz}$, 2H); 3,63 (d, $J=11,6\text{Hz}$, 2H); 4,32 (s, 2H); 6,96 (d, $J=6,8\text{Hz}$, 1H); 7,05 (s, 1H); 7,08-7,18 (m, 2H); 7,21 (d, $J=6,8\text{Hz}$, 1H); 7,31 (s, 1H); 7,65 (d, $J=7,6\text{Hz}$, 1H) 3. 361,67
156	222		1. 81 % 2. 2,04-2,19 (m, 1H); 2,35-2,50 (m, 1H); 2,73-2,86 (m, 1H); 2,83 (s, 3H); 2,87-3,04 (m, 2H); 3,25 (dd, $J_1=3,6\text{Hz}$, $J_2=15,6\text{Hz}$, 1H); 3,51-3,64 (m, 1H); 3,75 (s, 3H); 4,28 (s, 4H); 6,65 (d, $J=8,4\text{Hz}$, 1H); 6,80-7,00 (m, 3H); 8,06 (d, $J=8,8\text{Hz}$, 1H) 3. 365,70

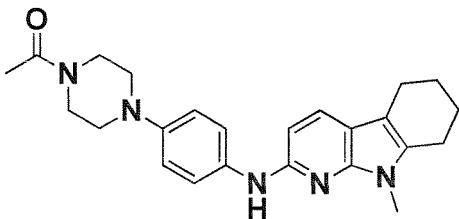
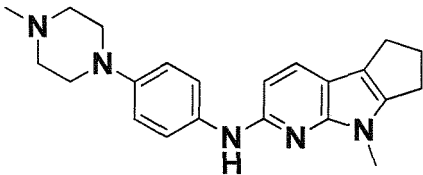
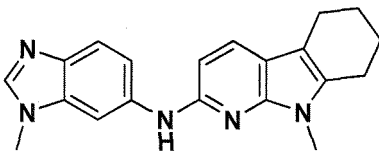
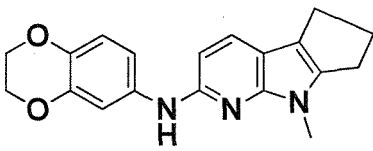
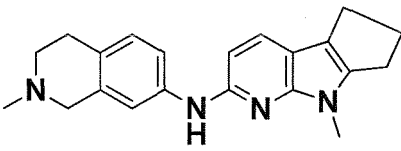
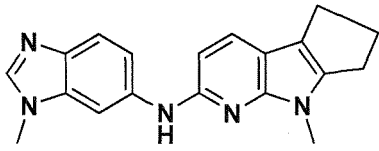
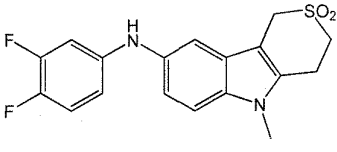
(continuación)

Ejemplo	Ejemplo preparativo de compuesto	Producto	1. Rendimiento 2. RMN ^1H (D_2O) 3. MH^+ (ESI)
157	223		1. 84 % 2. 1,88-2,06 (m, 1H); 2,33 (dl, $J=11,2\text{Hz}$, 1H); 2,57-2,67 (m, 3H); 2,67-2,81 (m, 2H); 2,88 (dl, $J=16,8\text{Hz}$, 1H); 3,09 (dd, $J_1=4,4\text{Hz}$, $J_2=14,8\text{Hz}$, 1H); 3,31-3,46 (m, 1H); 3,60 (s, 3H); 5,95 (s, 2H); 6,55 (d, $J=8,4\text{Hz}$, 1H); 6,83 (d, $J=8,4\text{Hz}$, 1H); 7,09 (d, $J=8,4\text{Hz}$, 1H); 7,61 (s, 1H); 7,64 (d, $J=8,4\text{Hz}$, 1H); 9,21-9,45 (sl, 2H) 3. 351,72
158	224		1. 92 % 2. 2,06-2,28 (m, 1H); 2,31-2,56 (m, 1H); 2,85 (s, 3H); 2,93-3,25 (m, 7H); 3,42-3,70 (m, 2H); 3,82 (s, 3H); 4,42 (s, 1H); 4,63 (s, 1H); 6,84 (sl, 1H); 7,27-7,53 (m, 3H); 8,14 (sl, 1H) 3. 376,78
159	225		1. 74 % 2. 1,89-2,09 (m, 1H); 2,18-2,37 (m, 1H); 2,60-2,75 (m, 4H); 2,76-2,95 (m, 2H); 2,99-3,16 (m, 1H); 3,37-3,57 (m, 1H); 3,67 (s, 3H); 4,01 (s, 1H); 6,59 (d, $J=8,4\text{Hz}$, 1H); 7,51 (dd, $J_1=2,0\text{Hz}$, $J_2=8,8\text{Hz}$, 1H); 7,62 (t, $J=8,4\text{Hz}$, 2H); 8,96 (d, $J=2,0\text{Hz}$, 1H); 9,14 (s, 1H) 3. 361,71
160	226		1. 99 % 2. 1,88-2,02 (m, 1H); 2,08 (s, 3H); 2,32 (d, $J=13,2\text{Hz}$, 1H); 2,65 (t, $J=5,2\text{Hz}$, 3H); 2,68-2,96 (m, 3H); 3,11 (dd, $J_1=5,2\text{Hz}$, $J_2=15,2\text{Hz}$, 1H); 3,37-3,47 (m, 1H); 3,62 (s, 3H); 3,82 (s, 3H); 6,57 (d, $J=8,8\text{Hz}$, 1H); 6,98 (d, $J=8,4\text{Hz}$, 1H); 7,03 (dd, $J_1=2,0\text{Hz}$, $J_2=8,0\text{Hz}$, 1H); 7,64 (d, $J=8,4\text{Hz}$, 1H); 7,86 (d, $J=2,0\text{Hz}$, 1H); 8,89-8,08 (m, 2H) 3. 351,73
162	312		1. 74 % 3. 391,76

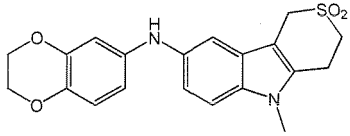
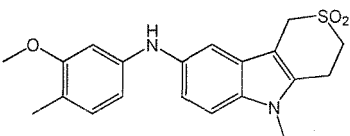
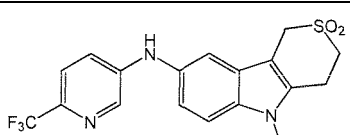
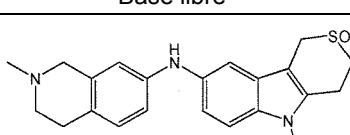
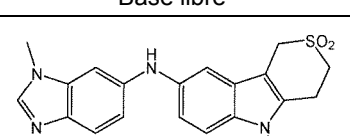
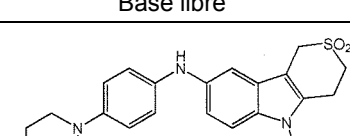
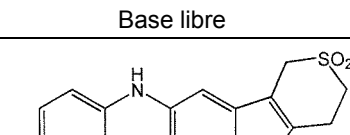
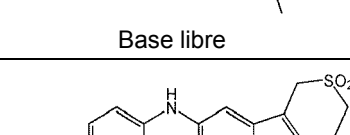
(continuación)

Ejemplo	Ejemplo preparativo de compuesto	Producto	1. Rendimiento 2. RMN ^1H (D_2O) 3. MH^+ (ESI)
163	256	 Base libre	Datos analíticos como se describen para el ejemplo preparativo correspondiente
164	195	 Base libre	Datos analíticos como se describen para el ejemplo preparativo correspondiente
165	196	 Base libre	Datos analíticos como se describen para el ejemplo preparativo correspondiente
166	197	 Base libre	Datos analíticos como se describen para el ejemplo preparativo correspondiente
167	198	 Base libre	Datos analíticos como se describen para el ejemplo preparativo correspondiente
168	199	 Base libre	Datos analíticos como se describen para el ejemplo preparativo correspondiente
169	200	 Base libre	Datos analíticos como se describen para el ejemplo preparativo correspondiente

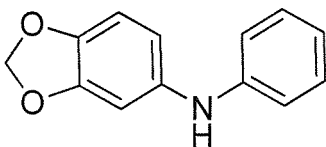
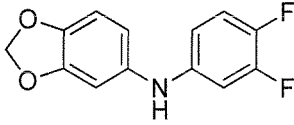
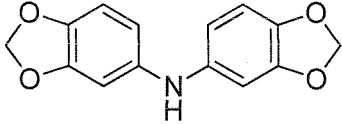
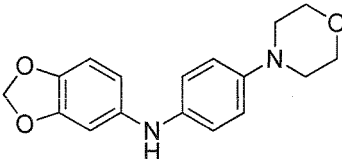
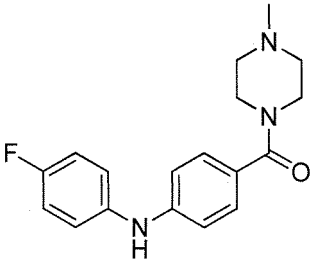
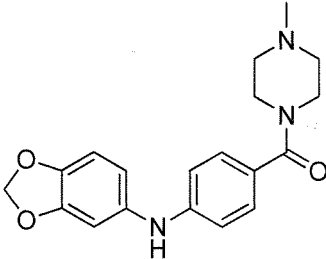
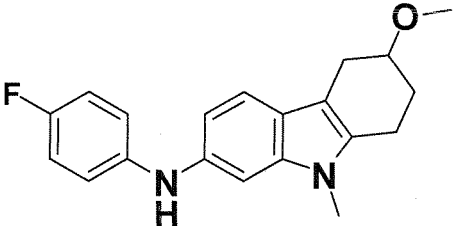
(continuación)

Ejemplo	Ejemplo preparativo de compuesto	Producto	1. Rendimiento 2. RMN ^1H (D_2O) 3. MH^+ (ESI)
170	201	 Base libre	Datos analíticos como se describen para el ejemplo preparativo correspondiente
171	202	 Base libre	Datos analíticos como se describen para el ejemplo preparativo correspondiente
172	235	 Base libre	Datos analíticos como se describen para el ejemplo preparativo correspondiente
173	237	 Base libre	Datos analíticos como se describen para el ejemplo preparativo correspondiente
174	238	 Base libre	Datos analíticos como se describen para el ejemplo preparativo correspondiente
175	239	 Base libre	Datos analíticos como se describen para el ejemplo preparativo correspondiente
176	240	 Base libre	Datos analíticos como se describen para el ejemplo preparativo correspondiente

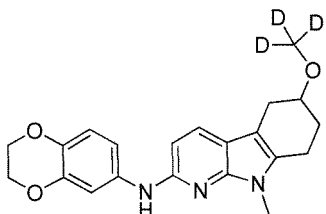
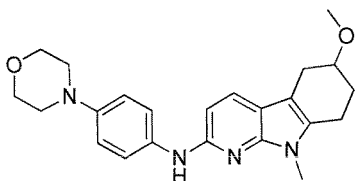
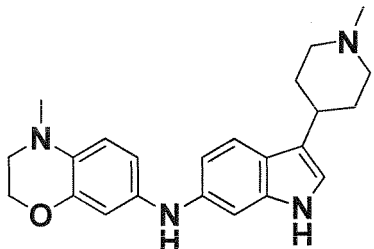
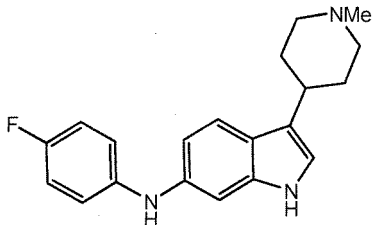
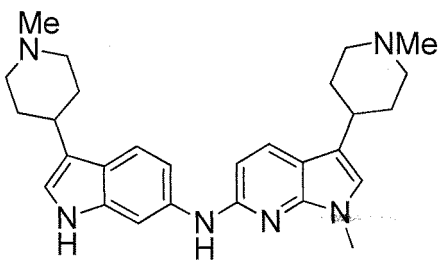
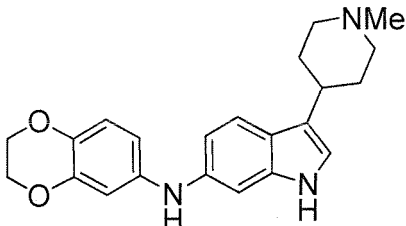
(continuación)

Ejemplo	Ejemplo preparativo de compuesto	Producto	1. Rendimiento 2. RMN ^1H (D_2O) 3. MH^+ (ESI)
177	241	 Base libre	Datos analíticos como se describen para el ejemplo preparativo correspondiente
178	242	 Base libre	Datos analíticos como se describen para el ejemplo preparativo correspondiente
179	243	 Base libre	Datos analíticos como se describen para el ejemplo preparativo correspondiente
180	244	 Base libre	Datos analíticos como se describen para el ejemplo preparativo correspondiente
181	245	 Base libre	Datos analíticos como se describen para el ejemplo preparativo correspondiente
182	246	 Base libre	Datos analíticos como se describen para el ejemplo preparativo correspondiente
183	247	 Base libre	Datos analíticos como se describen para el ejemplo preparativo correspondiente
184	248	 Base libre	Datos analíticos como se describen para el ejemplo preparativo correspondiente

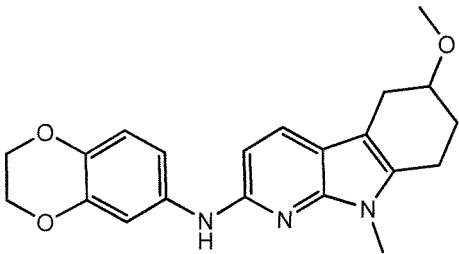
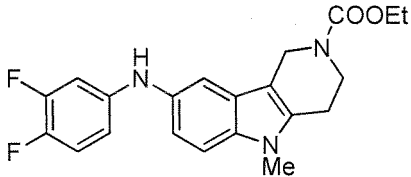
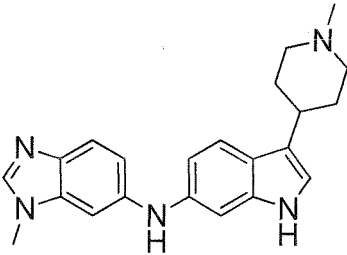
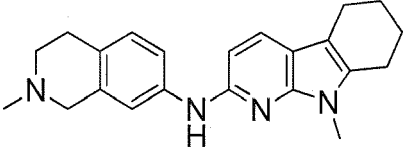
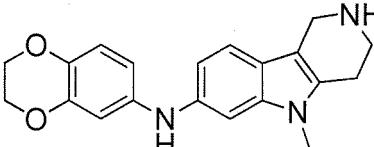
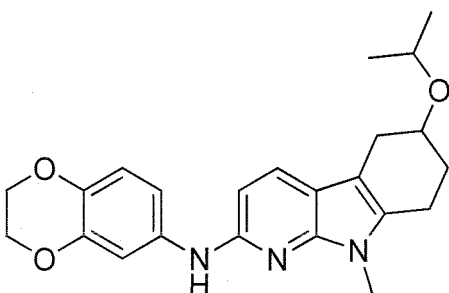
(continuación)

Ejemplo	Ejemplo preparativo de compuesto	Producto	1. Rendimiento 2. RMN ^1H (D_2O) 3. MH^+ (ESI)
185	249	 Base libre	Datos analíticos como se describen para el ejemplo preparativo correspondiente
186	250	 Base libre	Datos analíticos como se describen para el ejemplo preparativo correspondiente
187	251	 Base libre	Datos analíticos como se describen para el ejemplo preparativo correspondiente
188	252	 Base libre	Datos analíticos como se describen para el ejemplo preparativo correspondiente
189	253	 Base libre	Datos analíticos como se describen para el ejemplo preparativo correspondiente
190	254	 Base libre	Datos analíticos como se describen para el ejemplo preparativo correspondiente
191	141		

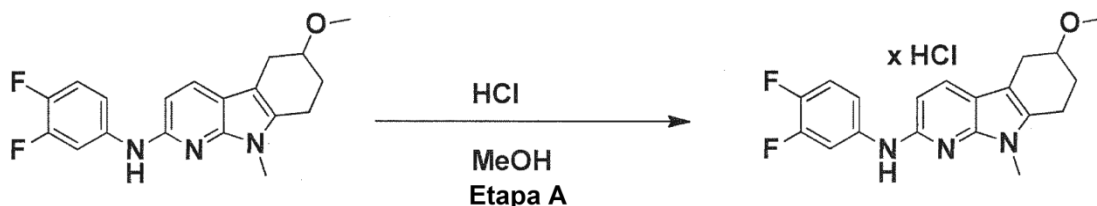
(continuación)

Ejemplo	Ejemplo preparativo de compuesto	Producto	1. Rendimiento 2. RMN ^1H (D_2O) 3. MH^+ (ESI)
192	234	 Base libre	
193		 Base libre	Datos analíticos como se describen para el ejemplo preparativo correspondiente
194	301	 Base libre	Datos analíticos como se describen para el ejemplo preparativo correspondiente
195	327		
196	324		
197	325		

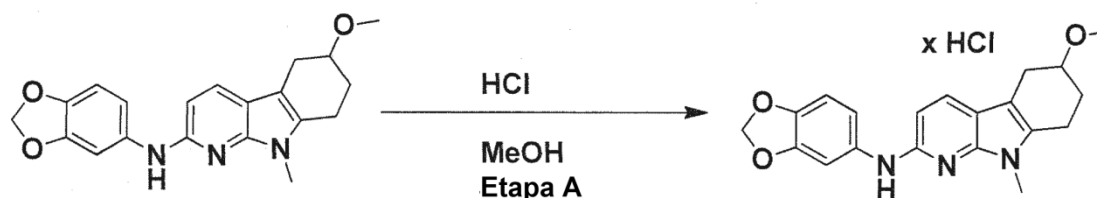
(continuación)

Ejemplo	Ejemplo preparativo de compuesto	Producto	1. Rendimiento 2. RMN ^1H (D_2O) 3. MH^+ (ESI)
198	205	 Base libre	Datos analíticos como se describen para el ejemplo preparativo correspondiente
199	227	 Base libre	Datos analíticos como se describen para el ejemplo preparativo correspondiente
200	326		
201	236	 Base libre	Datos analíticos como se describen para el ejemplo preparativo correspondiente
202	334	 Base libre	Datos analíticos como se describen para el ejemplo preparativo correspondiente
203	232		

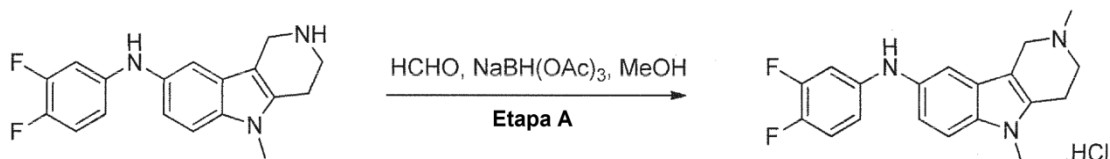
Ejemplo 204

**Etapa A**

- 5 Se disolvió el compuesto del título del Ejemplo preparativo 203 (0,032 g, 0,093 mmoles) en metanol (2 ml) y se añadió solución acuosa concentrada de cloruro de hidrógeno. Se congeló la solución transparente en nitrógeno líquido y se evaporaron los disolventes usando un liofilizador proporcionando el compuesto del título como un sólido blanquecino (0,029 g, 81 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆/D₂O): δ = 1,79-1,87 (m, 1H), 2,02-2,08 (m, 1H), 2,46-2,50 (m, 1H), 2,63-2,77 (m, 2H), 2,88 (dd, 1H), 3,26 (s, 3H), 3,55 (s, 2H), 3,60-3,65 (m, 1H), 6,50 (d, 1H), 7,22-7,40 (m, 2H), 7,62 (d, 1H), 8,10 (ddd, 1H)
10 EM (ESI); m/z = 344,77 (MH⁺)

Ejemplo 205

- 15 Se aplicó el mismo procedimiento que se describe para el Ejemplo 204, excepto que se usó el compuesto del título del Ejemplo preparativo 204.
Rendimiento: 76 %
20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆/D₂O): δ = 1,80-1,86 (m, 1H), 2,03-2,10 (m, 1H), 2,45-2,51 (m, 1H), 2,65-2,76 (m, 2H), 2,88 (dd, 1H), 3,30 (s, 3H), 3,55 (s, 3H), 3,61-3,66 (m, 1H), 5,90 (s, 2H), 6,46 (d, 1H), 6,81 (d, 1H), 7,04 (dd, 1h), 7,57-7,61 (m, 2H)
EM (ESI); m/z = 352,69 (MH⁺)

Ejemplo 206**Etapa A**

- 30 A una solución del compuesto del título del Ejemplo preparativo 332 (0,070 g, 0,223 mmoles) en metanol (volumen: 4 ml) se añadió solución de formaldehído (0,020 ml, 0,246 mmoles). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 30 min, luego se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (0,0568 g, 0,268 mmoles) en porciones. Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 12 h, se añadió 1 ml de HCl 1,2 M en agua. Después de 5
35 min de agitación a temperatura ambiente, se vertió la solución en una mezcla de agua, Na₂CO₃ saturado y salmuera. Se realizó una extracción con acetato de etilo 3 veces. Se recogieron las fases orgánicas, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a sequedad. Se purificó el producto en bruto por cromatografía ultrarrápida en DCM/MeOH 98:2 a 90:10. Se disolvió el producto en DCM y se añadió lentamente HCl en éter para formar la sal de HCl correspondiente. Se concentró a sequedad el disolvente y se secó a vacío el sólido proporcionando el compuesto
40 esperado como un sólido púrpura (0,028 g, 34 %).
RMN ¹H (400 MHz, MeOD): δ = 3,07 (s, 3H); 3,14-3,23 (m, 2H); 3,47-3,60 (m, 1H); 3,66 (s, 3H); 3,77-3,91 (m, 1H); 4,28 (d, J=14,0Hz, 1H); 4,63 (d, J=14,0Hz, 1H); 6,70 (sl, 1H); 6,79 (sl, 1H); 6,94-7,10 (m, 2H); 7,23 (sl, 1H); 7,35 (d, J=8,8Hz, 1H)
EM (ESI); m/z = 328,71 (MH⁺)

Ejemplo 207**Etapa A**

A una mezcla del compuesto del título del Ejemplo preparativo 334 (0,036 g, 0,107 mmoles), el compuesto del título del Ejemplo preparativo 54 (0,0281 mg, 0,107 mmoles) y carbonato de potasio (0,0297 mg, 0,215 mmoles) se añadió tetrahidrofurano (relación: 1.000, volumen: 2 ml), luego acetonitrilo (relación: 1.000, volumen: 2.000 ml). Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 2 h. Se concentró a sequedad la mezcla de reacción. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida en DCM/MeOH 0 % a 10 %. Se disolvió el producto en DCM y se añadió HCl en éter. Se concentró a sequedad la suspensión. Se disolvió el residuo en algunas gotas de MeOH y se añadió acetato de etilo para inducir la precipitación. Se concentró a sequedad la suspensión proporcionando el compuesto esperado como un sólido beis (0,020 g, 37 %).

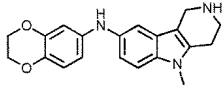
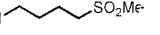
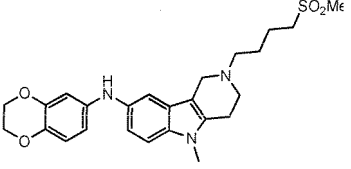
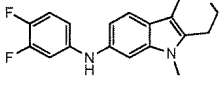
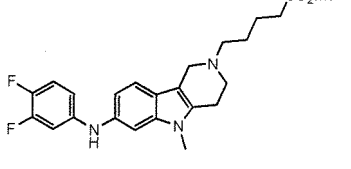
RMN ¹H (400 MHz, DMSO): δ= 1,73-1,87 (m, 2H); 1,88-2,02 (m, 2H); 3,00 (s, 3H); 3,06-3,17 (m, 2H); 3,21 (t, J=7,6Hz, 2H); 3,24-3,35 (m, 2H); 3,38-3,51 (m, 1H); 3,56 (s, 3H); 3,69-3,84 (m, 1H); 4,12-4,30 (m, 5H); 4,56 (d, J=13,6Hz, 1H); 6,52-6,62 (m, 2H); 6,68-6,83 (m, 2H); 7,01 (sl, 1H); 7,26-7,36 (m, 1H); 10,62 (sl, NH)
EM (ESI); m/z = 470,68 (MH⁺)

Ejemplos 208 a 210

Se prepararon los compuestos del título según el procedimiento descrito en el Ejemplo 207 usando el derivado de yodo como se indica en la siguiente tabla.

Tabla 7:

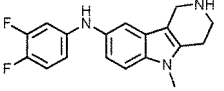
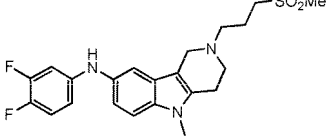
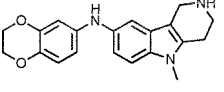
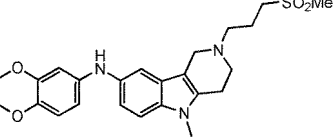
Ejemplo	Ejemplo preparativo de compuesto	Derivado de yodo	Producto	1. Rendimiento 2. RMN ¹ H (DMSO-d ₆ /D ₂ O) 3. MH ⁺ (ESI)
208				1. 58 % 2. 1,77 (quint, J=7,6Hz, 2H); 1,94 (quint, J=7,6Hz, 2H); 2,64 (t, J=7,2Hz, 2H); 2,78-2,85 (m, 2H); 2,85-2,92 (m, 5H); 3,06 (dd, J1=7,2Hz, J2=7,6Hz, 2H); 3,60 (s, 3H); 3,63 (s, 2H); 6,44-6,54 (m, 1H); 6,63 (ddd, J1=2,8Hz, J2=6,8Hz, J3=12,8Hz, 1H); 6,86- 6,99 (m, 2H); 7,13 (sl, 1H); 7,19 (d, J=8,4Hz, 1H) 3. 448,69

Ejemplo	Ejemplo preparativo de compuesto	Derivado de yodo	Producto	1. Rendimiento 2. RMN ¹ H (DMSO-d ₆ /D ₂ O) 3. MH ⁺ (ESI)
209				1. 40 % 2. 1,68-1,82 (m, 2H); 1,84-1,97 (m, 2H); 2,63 (t, J=6,8Hz, 2H); 2,75-2,83 (m, 2H); 2,83-2,91 (m, 5H); 3,04 (t, J=8,0Hz, 2H); 3,55 (s, 3H); 3,62 (s, 2H); 4,10-4,25 (m, 4H); 6,42 (dd, J ₁ =2,8Hz, J ₂ =8,8Hz, 1H); 6,48 (d, J=2,8Hz, 1H); 6,70 (d, J=8,4Hz, 1H); 6,88 (dd, J ₁ =1,6Hz, J ₂ =8,4Hz, 1H); 7,07 (d, J=1,6Hz, 1H); 7,13 (d, J=8,4Hz, 1H) 3. 470,72
210				1. 42 % 2. 1,79 (quint, J=7,2Hz, 2H); 1,94 (quint, J=7,2Hz, 2H); 2,66 (t, J=7,2Hz, 2H); 2,77-2,85 (m, 2H); 2,85-2,94 (m, 5H); 3,07 (dd, J ₁ =7,2Hz, J ₂ =7,6Hz, 2H); 3,54 (s, 3H); 3,68 (s, 2H); 6,54-6,62 (m, 1H); 6,74 (ddd, J ₁ =2,8Hz, J ₂ =6,8Hz, J ₃ =12,8Hz, 1H); 6,82 (d, J=8,4Hz, 1H); 6,91-7,02 (m, 2H); 7,30 (d, J=8,0Hz, 1H) 3. 448,66

Ejemplos 211 a 218:

Si se fueran a tratar los compuestos del título de los Ejemplos preparativos con los derivados de yodo como se describe en el Ejemplo 207, se obtendrían los ejemplos deseados como se indica en la siguiente tabla.

Tabla 8:

Ejemplo	Ejemplo preparativo de compuesto	Derivado de yodo	Producto
211			
212			

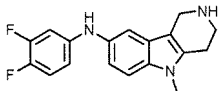
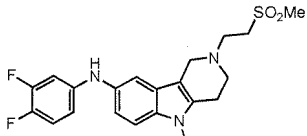
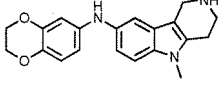
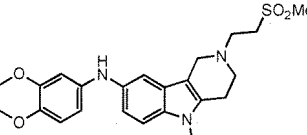
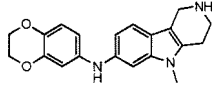
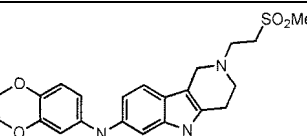
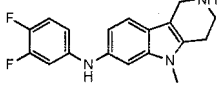
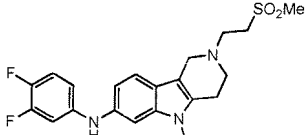
(continuación)

Ejemplo	Ejemplo preparativo de compuesto	Derivado de yodo	Producto
213			
214			
215			
216			
217			
218			

Ejemplos 219 a 222:

- 5 Si se fueran a tratar los compuestos del título de los Ejemplos preparativos con los derivados de vinilsulfona según la Ref. WO2008/150799, se obtendrían los compuestos del título deseados como se indica en la siguiente tabla.

Tabla 9

Ejemplo	Ejemplo preparativo de compuesto	Derivado de vinilsulfona	Producto
219			
220			
221			
222			

Los compuestos de la presente invención que tienen uno o más carbonos ópticamente activos pueden existir como racematos y mezclas racémicas, mezclas diastereoméricas y diastereómeros individuales, mezclas enantioméricas y enantiómeros individuales, tautómeros, atropisómeros y rotámeros, estando incluidas todas las formas isoméricas en la presente invención. Los compuestos descritos en la presente invención que contienen dobles enlaces olefínicos incluyen tanto isómeros geométricos E como Z. También se incluyen en la presente invención todas las formas de sal, polimorfos, hidratos y solvatos. Todos los compuestos anteriormente mencionados están incluidos dentro del alcance de la invención.

Determinación de la inhibición de la agregación de Aβ1-42

Se determinó la capacidad de los compuestos de ejemplo de la invención para inhibir la agregación del péptido Ab1-42 usando el ensayo de espectrofluorescencia con tioflavina T (ensayo de ThT) como se describe a continuación.

Preparación de película de péptido Aβ

Se reconstituyó polvo liofilizado de Aβ1-42 (Bachem) en hexafluoroisopropanol (HFIP) hasta 1 mM. Se sonicó la solución de péptido durante 15 min a temperatura ambiente, se agitó durante la noche, y se prepararon alícuotas en tubos no siliconizados de microcentrifugadora. Entonces se evaporó el HFIP bajo una corriente de argón. Se secó a vacío la película de péptido resultante durante 10 min, se cerró bien y se guardó a -80 °C hasta que se usó.

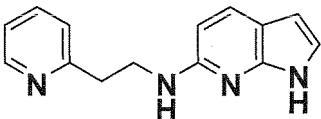
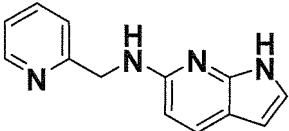
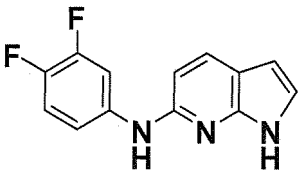
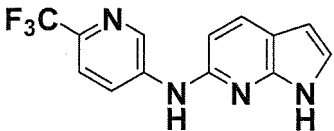
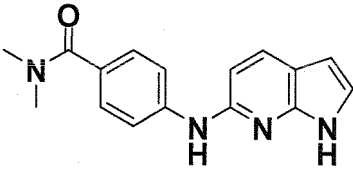
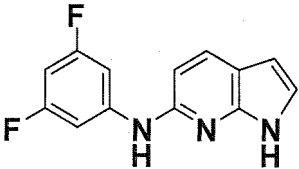
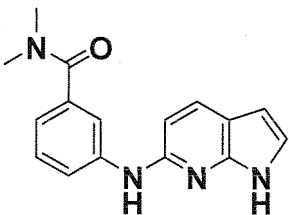
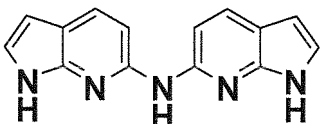
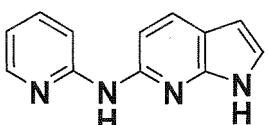
Medición de la inhibición de la agregación de Aβ1-42

Para ensayar la inhibición mediada por molécula pequeña de la agregación de Aβ1-42, se disolvieron las moléculas pequeñas de los ejemplos previos para cada experimento en sulfóxido de dimetilo anhidro (DMSO, Sigma-Aldrich) para alcanzar una concentración de 7,4 mM. Se disolvió la película de péptido Aβ1-42 en DMSO para alcanzar 400 μM. Se preparó una solución de ensayo en PBS en tubos de incubación no siliconizados para alcanzar las siguientes concentraciones: molécula pequeña 330 μM, Aβ1-42 33 μM, tioflavina T (ThT) 10 μM y 12,8 % de DMSO. Por tanto, la relación molar final entre molécula pequeña y Aβ1-42 fue 10:1. Se preparó un control positivo sin una molécula pequeña para medir las UFR máximas. Se preparó un control negativo sin Aβ1-42 para cada molécula pequeña. Se probó el trímero de 3-amino-pirazol (Rzepecki et. al. Synthesis 2003, 1815) como compuesto de referencia en todos los ensayos para determinar la reproducibilidad entre experimentos independientes. Entonces se incubaron las soluciones durante 24 h a 37 °C, y se leyó la espectrofluorescencia (unidades de fluorescencia relativas; UFR) en seis duplicados en placas de ensayo de 384 pocillos negras (Perkin-Elmer) en un espectrofluorómetro Perkin-Elmer FluoroCount. La inhibición de la agregación se expresa como media del % de inhibición ± 1 desviación estándar (DE) según la siguiente ecuación:

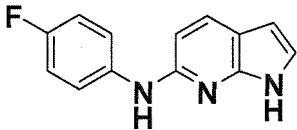
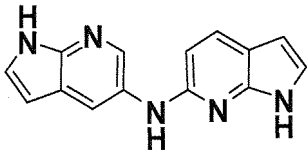
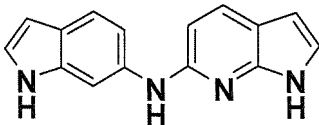
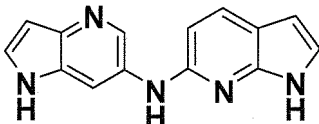
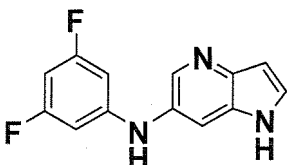
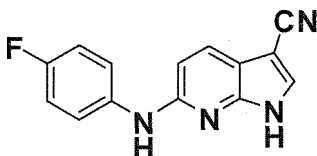
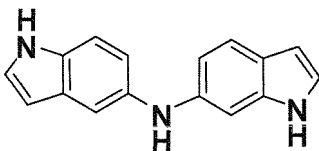
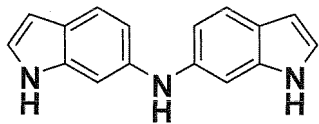
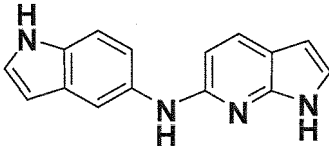
$$\% \text{ de inhibición} = \frac{(\text{UFR de control positivo} - \text{UFR de control negativo}) - (\text{UFR de muestra con A}\beta 1\text{-42} - \text{UFR de muestra sin A}\beta 1\text{-42})}{(\text{UFR de control positivo} - \text{UFR de control negativo})} \times 100$$

Se midieron los siguientes compuestos de ejemplo:

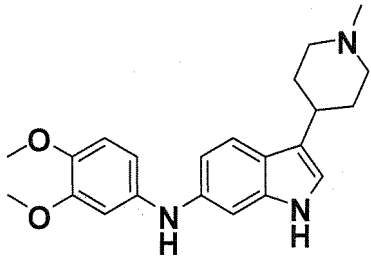
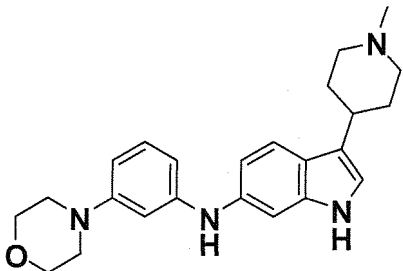
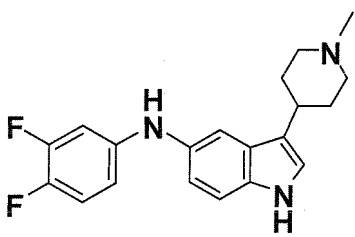
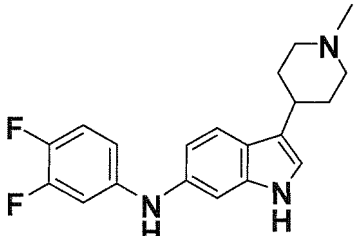
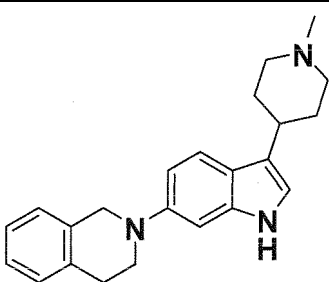
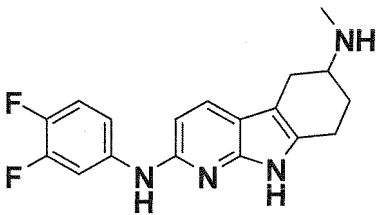
Tabla 10

Ejemplo		Inhibición a 330 μ M [%]
1		69,5 $\pm$ 4,5
2		47,4 $\pm$ 8,9
3		56,6 $\pm$ 23,0
4		53,5 $\pm$ 0,4
5		sin inhibición
6		60,1 $\pm$ 3,5
7		sin inhibición
8		74,7 $\pm$ 6,8
9		70,8 $\pm$ 9,2

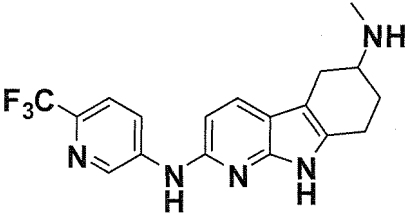
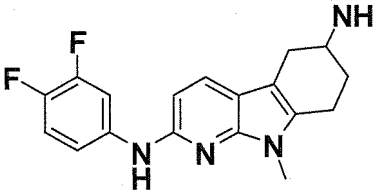
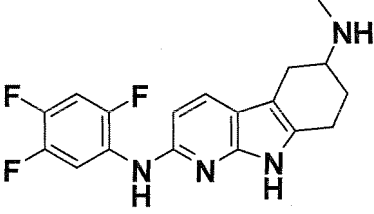
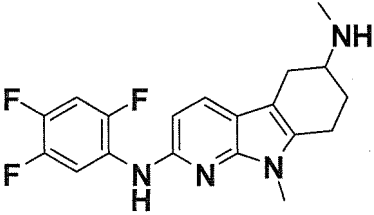
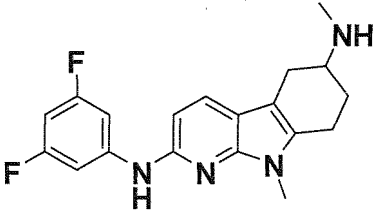
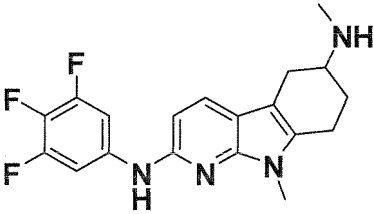
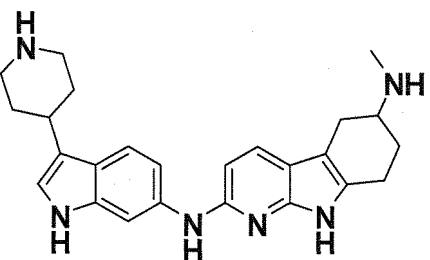
(continuación)

Ejemplo		Inhibición a 330 μ M [%]
10		62,7 $\pm$ 4,0
11		86,2 $\pm$ 8,6
12		75,3 $\pm$ 14,5
13		97,8 $\pm$ 1,8
14		52,1 $\pm$ 13,0
15		58,6 $\pm$ 9,5
16		93,7 $\pm$ 2,1
17		96,3 $\pm$ 0,0
18		97,0 $\pm$ 1,2

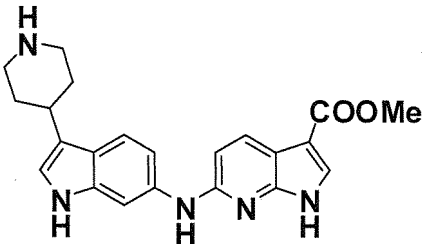
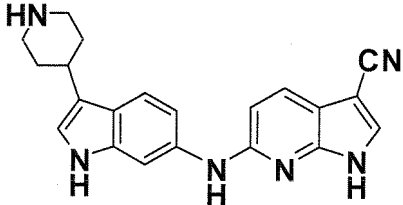
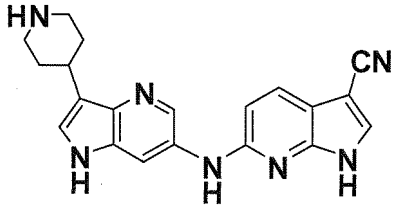
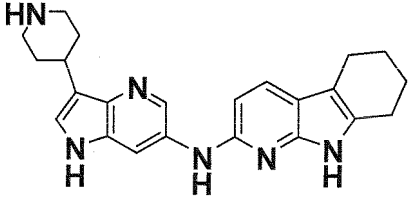
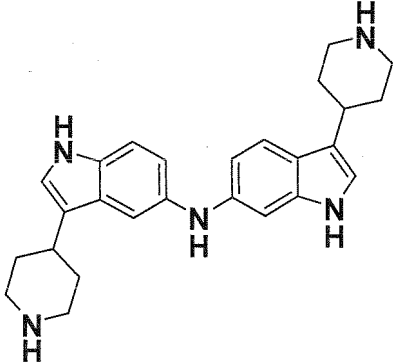
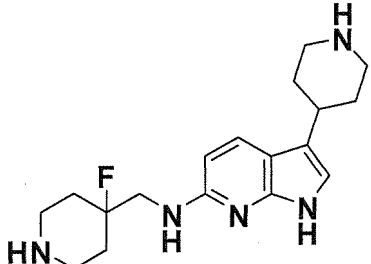
(continuación)

Ejemplo		Inhibición a 330 μ M [%]
19		$92,5 \pm 1,3$
20		$92,8 \pm 0,1$
21		$74,0 \pm 2,7$
22		$84,5 \pm 6,8$
23		$97,8 \pm 1,5$
24		$77,4 \pm 15,6$

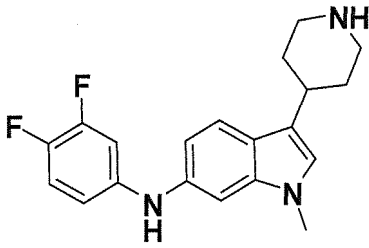
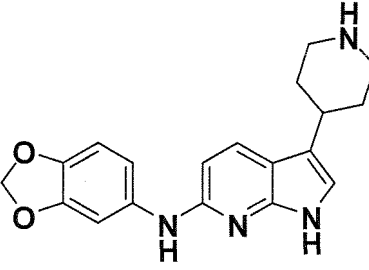
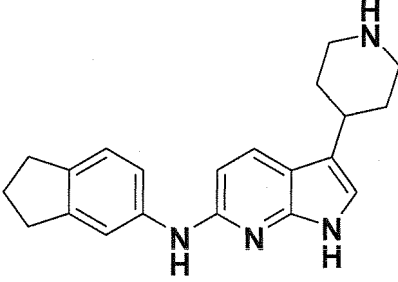
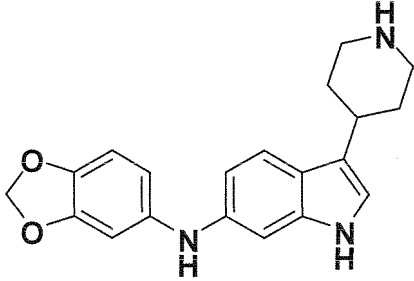
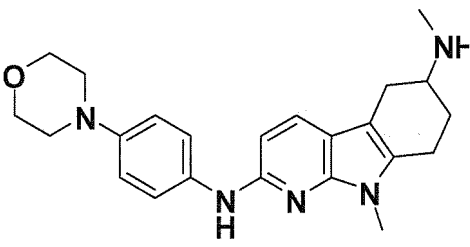
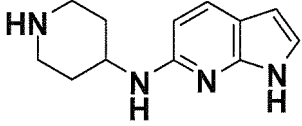
(continuación)

Ejemplo		Inhibición a 330 μ M [%]
25		63,4 $\pm$ 9,0
26		93,4 $\pm$ 3,9
27		86,7 $\pm$ 0,8
28		91,4 $\pm$ 2,9
29		85,4 $\pm$ 0,4
30		84,3 $\pm$ 3,1
31		96,5 $\pm$ 0,6

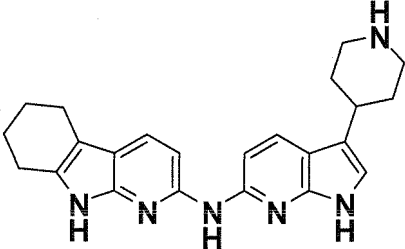
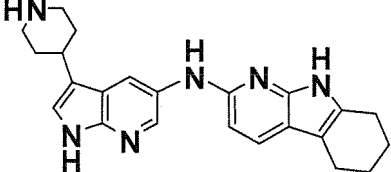
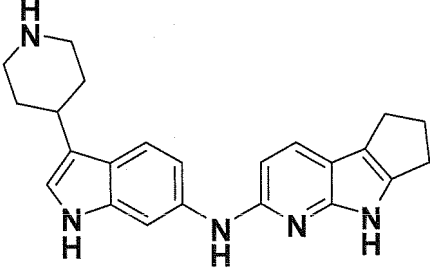
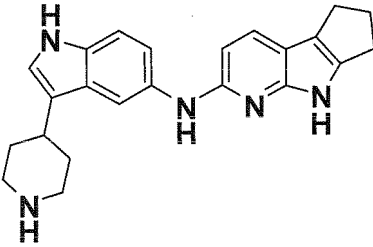
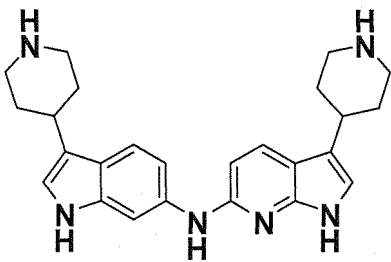
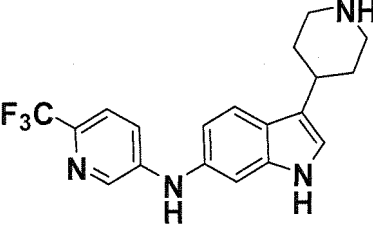
(continuación)

Ejemplo		Inhibición a 330 μ M [%]
32		94,7 $\pm$ 1,0
33		95,1 $\pm$ 3,9
34		79,2 $\pm$ 16,2
35		97,7 $\pm$ 0,3
36		98,2 $\pm$ 0,3
37		47,4 $\pm$ 5,2

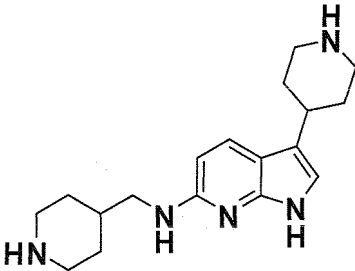
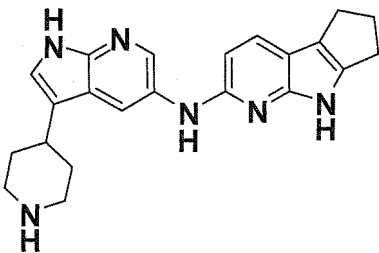
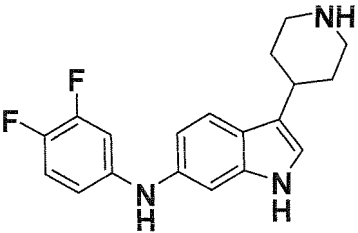
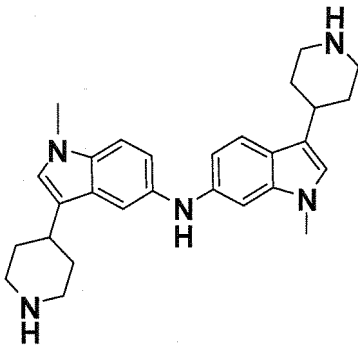
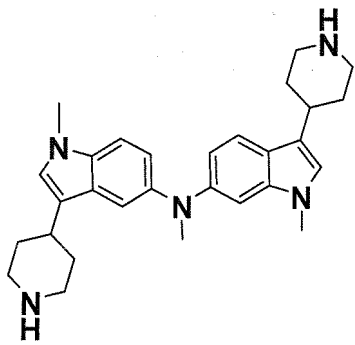
(continuación)

Ejemplo		Inhibición a 330 μ M [%]
38		90,9 $\pm$ 2,7
39		81,3 $\pm$ 5,1
40		94,8 $\pm$ 1,0
41		98,0 $\pm$ 0,5
42		96,2 $\pm$ 2,8
43		48,4 $\pm$ 20,3

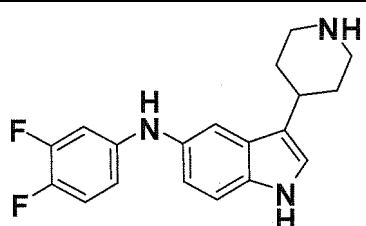
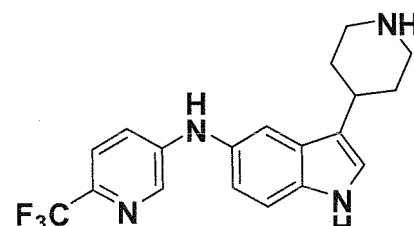
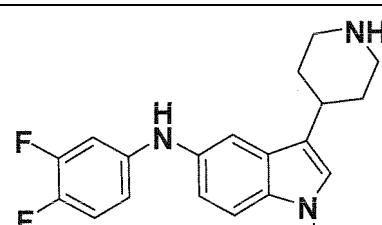
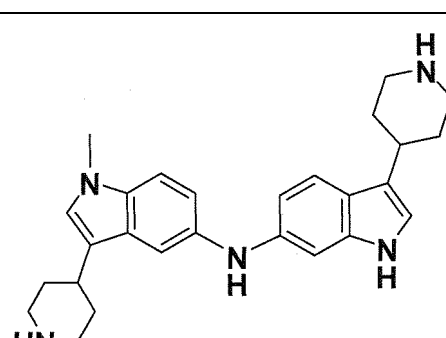
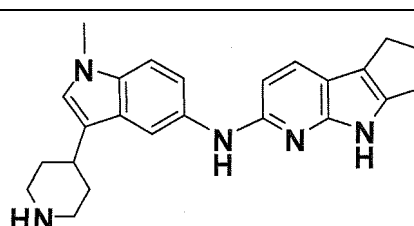
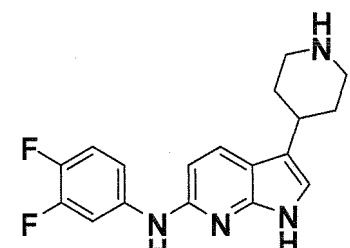
(continuación)

Ejemplo		Inhibición a 330 μ M [%]
44		98,1 $\pm$ 0,3
45		96,5 $\pm$ 3,7
46		99,4 $\pm$ 0,0
47		99,1 $\pm$ 0,5
48		92,0 $\pm$ 0,8
49		81,9 $\pm$ 0,6

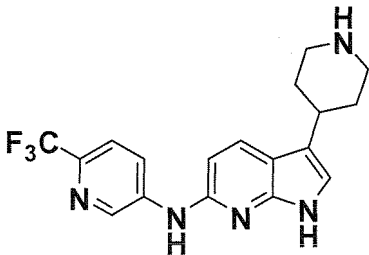
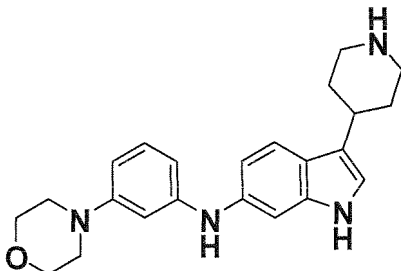
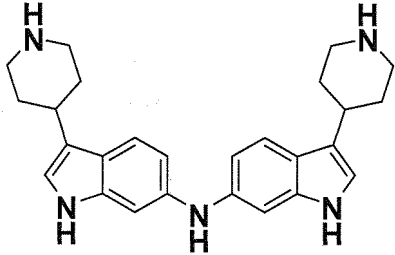
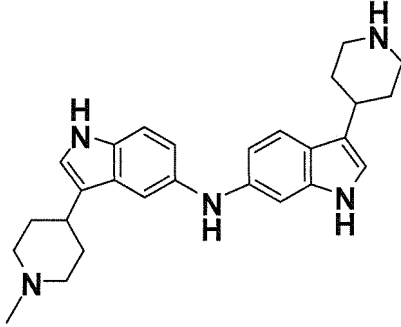
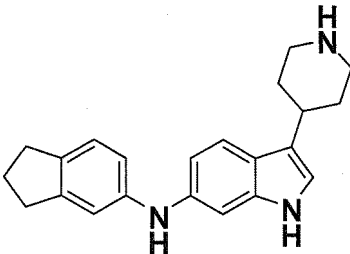
(continuación)

Ejemplo		Inhibición a 330 μ M [%]
50		67,5 $\pm$ 0,1
51		95,5 $\pm$ 1,0
52		83,6 $\pm$ 2,8
53		96,0 $\pm$ 2,1
54		96,0 $\pm$ 2,7

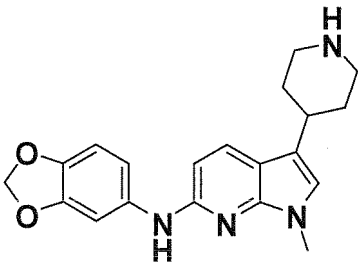
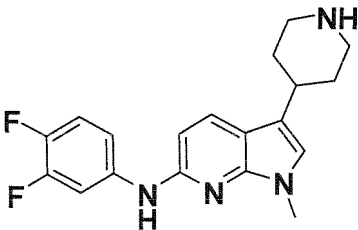
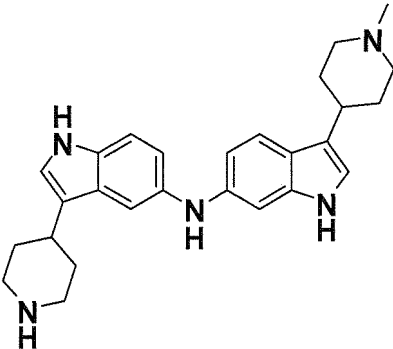
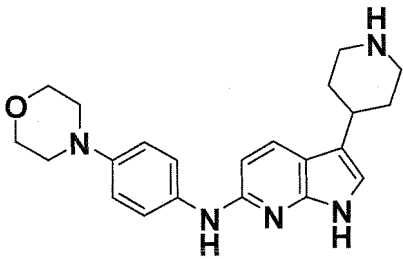
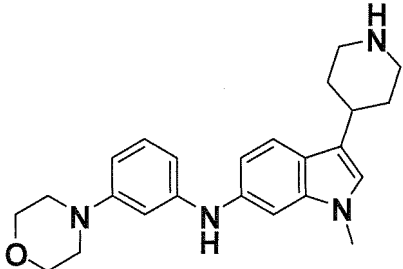
(continuación)

Ejemplo		Inhibición a 330 μ M [%]
55		75,8 $\pm$ 0,8
56		58,5 $\pm$ 2,7
57		85,1 $\pm$ 3. 2
58		97,2 $\pm$ 1,2
59		99,0 $\pm$ 0,3
60		83,1 $\pm$ 3,4

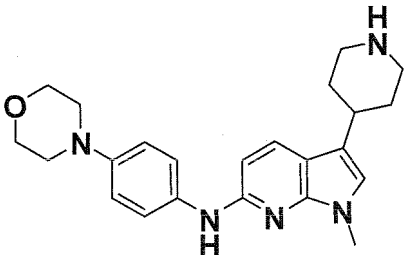
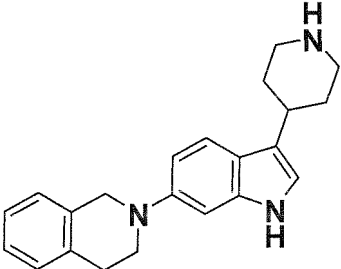
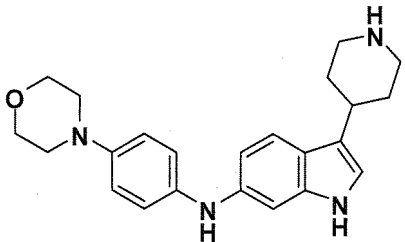
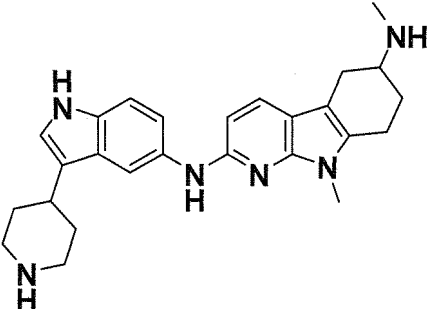
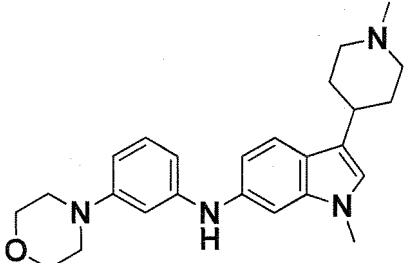
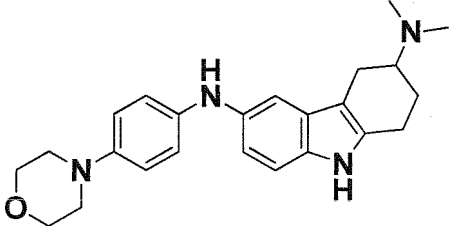
(continuación)

Ejemplo		Inhibición a 330 μ M [%]
61		83,0 $\pm$ 2,1
62		99,7 $\pm$ 0,3
63		91,5 $\pm$ 2,5
64		95,4 $\pm$ 0,3
65		95,9 $\pm$ 1,3

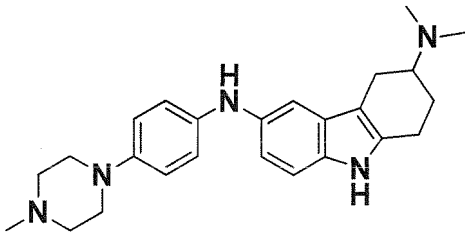
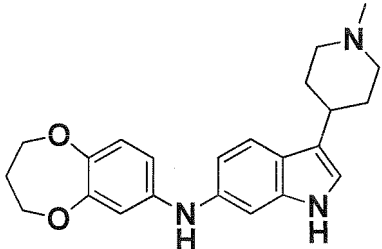
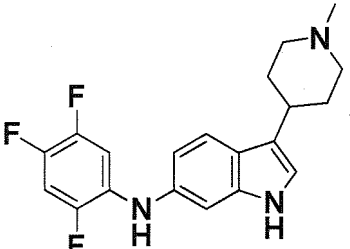
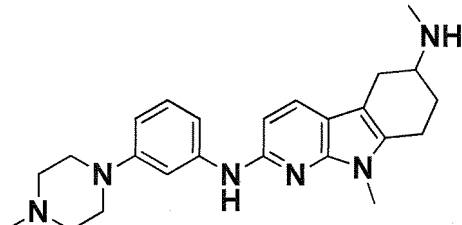
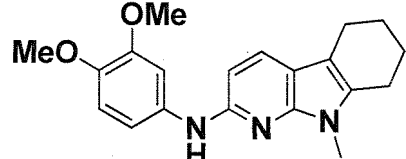
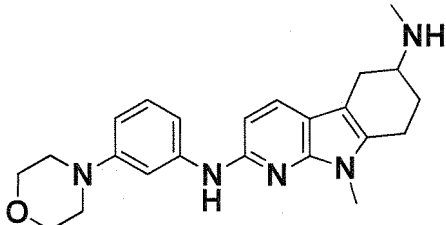
(continuación)

Ejemplo		Inhibición a 330 μ M [%]
66		85,1 $\pm$ 0,8
67		87,8 $\pm$ 4,2
68		90,4 $\pm$ 5,3
69		86,5 $\pm$ 7,2
70		91,0 $\pm$ 1,2

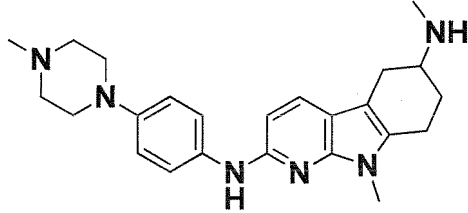
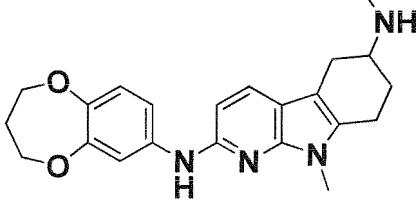
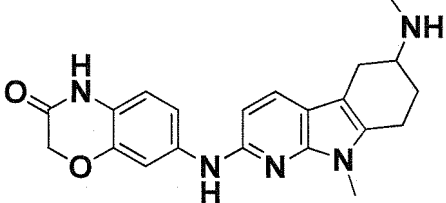
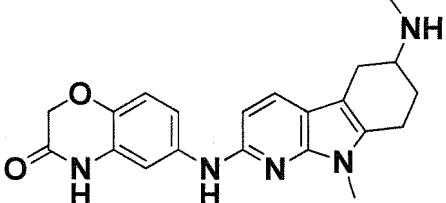
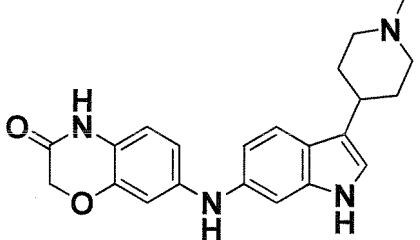
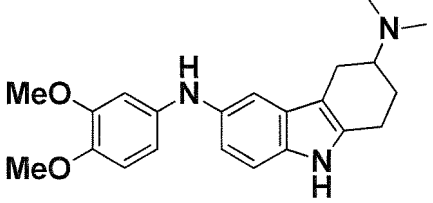
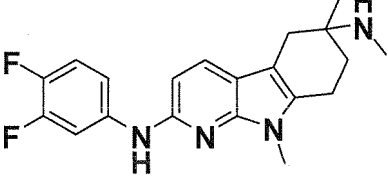
(continuación)

Ejemplo		Inhibición a 330 μ M [%]
71		90,7 $\pm$ 3,0
72		97,9 $\pm$ 0,5
73		99,2 $\pm$ 0,3
74		99,6 $\pm$ 0,5
75		97,1 $\pm$ 2,0
76		96,9 $\pm$ 2,3

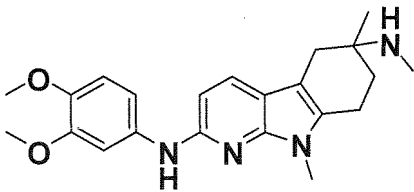
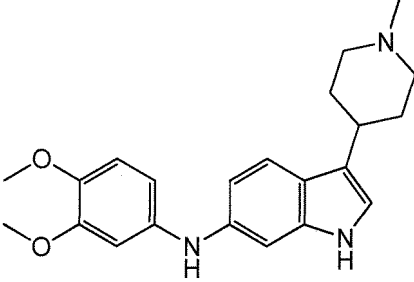
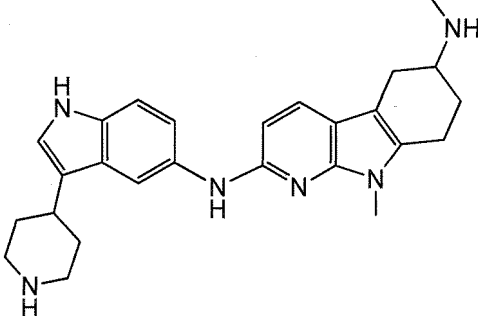
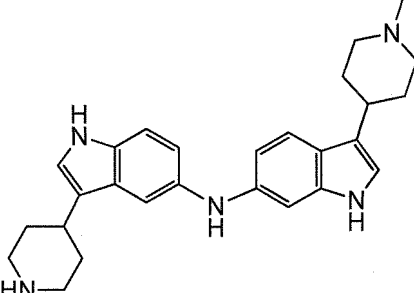
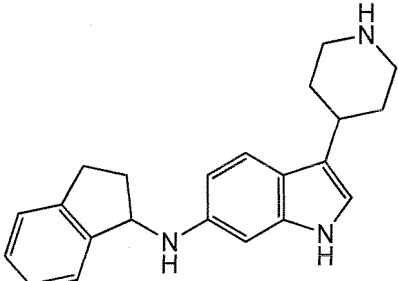
(continuación)

Ejemplo		Inhibición a 330 μ M [%]
77		98,0 $\pm$ 0,6
78		75,0 $\pm$ 1,4
79		91,0 $\pm$ 4,2
80		83,3 $\pm$ 0,1
81		90,5 $\pm$ 0,5
82		96,6 $\pm$ 2,0

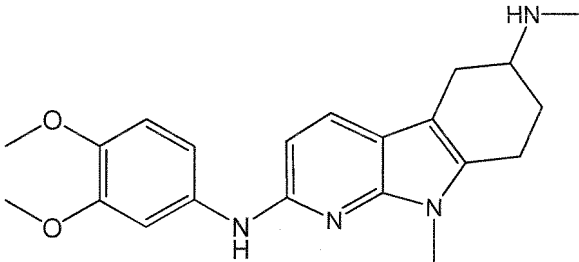
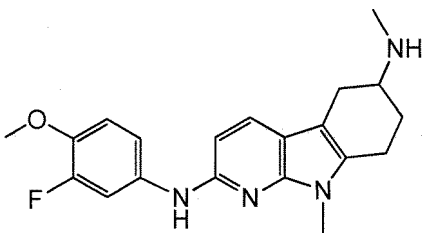
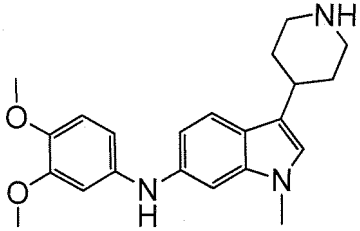
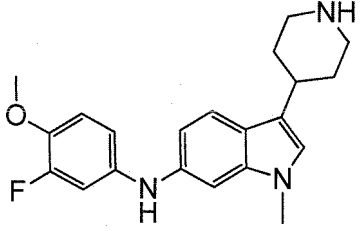
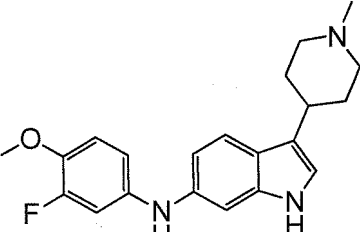
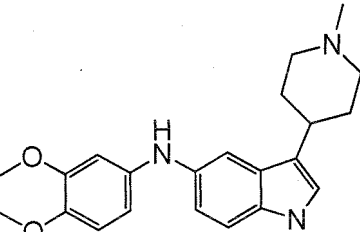
(continuación)

Ejemplo		Inhibición a 330 μ M [%]
83		82,7 $\pm$ 0,7
84		91,7 $\pm$ 0,2
85		95,1 $\pm$ 0,9
86		96,6 $\pm$ 0,7
87		80,8 $\pm$ 0,5
88		96,9 $\pm$ 2,6
89		89,6 $\pm$ 5,0

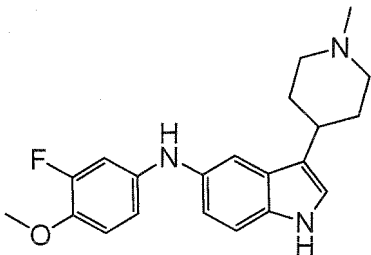
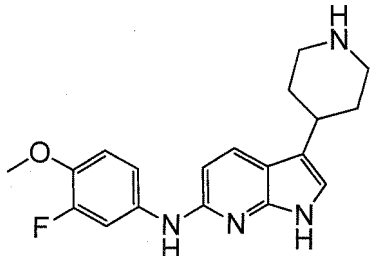
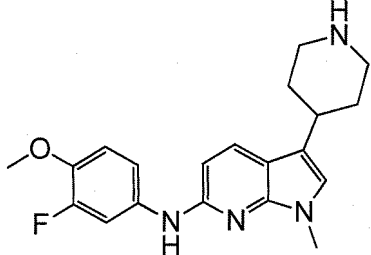
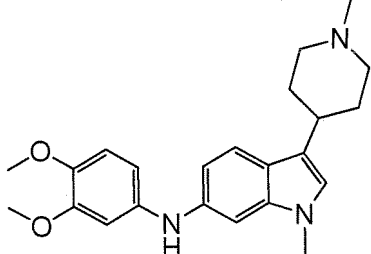
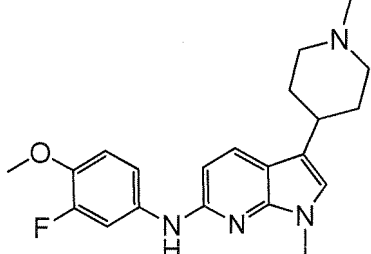
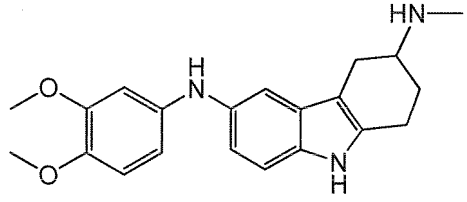
(continuación)

Ejemplo		Inhibición a 330 μ M [%]
90		75,1 $\pm$ 0,3
91		92,5 $\pm$ 1,3
92		99,6 $\pm$ 0,6
93		90,4 $\pm$ 5,3
94		94,4 $\pm$ 3,6

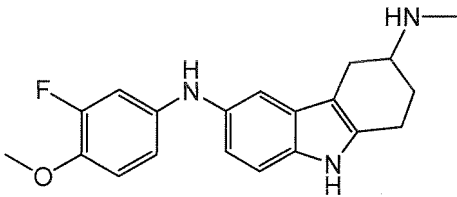
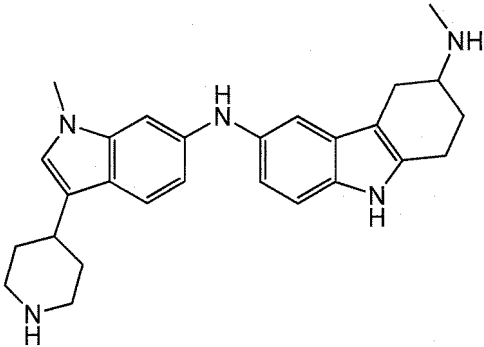
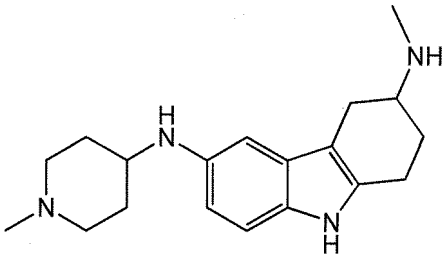
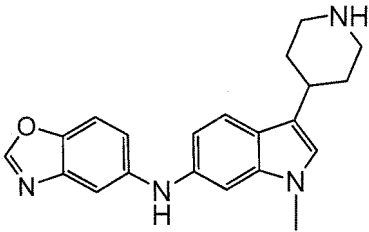
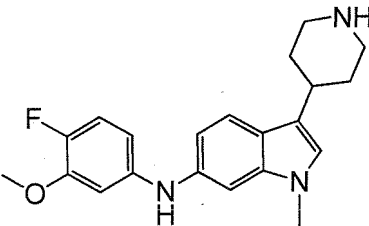
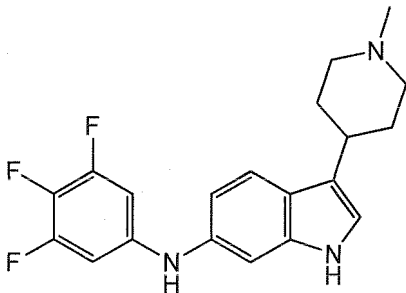
(continuación)

Ejemplo		Inhibición a 330 μ M [%]
95		89,9 $\pm$ 6,1
96		94,6 $\pm$ 1,6
97		83,8 $\pm$ 3,7
98		95,3 $\pm$ 0,1
99		94,4 $\pm$ 0,1
100		66,6 $\pm$ 1,3

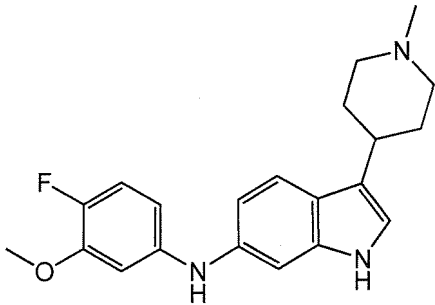
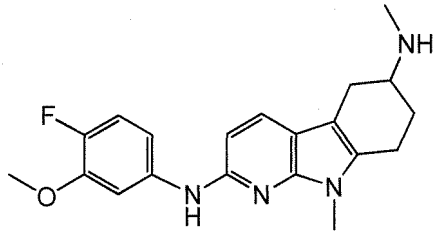
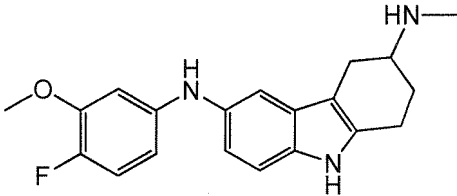
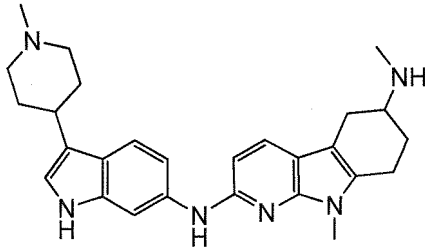
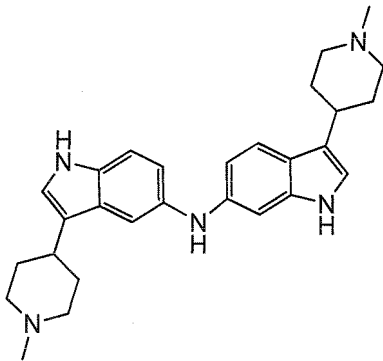
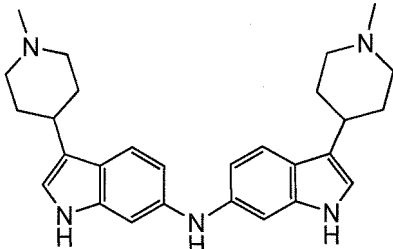
(continuación)

Ejemplo		Inhibición a 330 μ M [%]
101		70,2 $\pm$ 9,8
102		84,1 $\pm$ 1,5
103		93,2 $\pm$ 3,7
104		89,3 $\pm$ 10,6
105		96,7 $\pm$ 0,7
106		86,4 $\pm$ 3,8

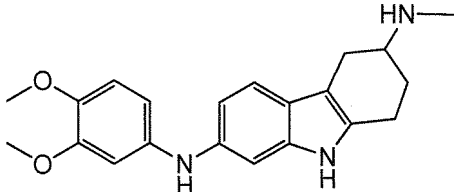
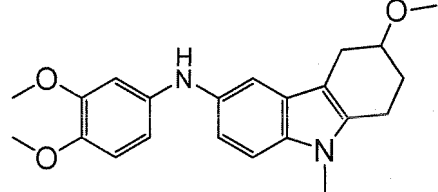
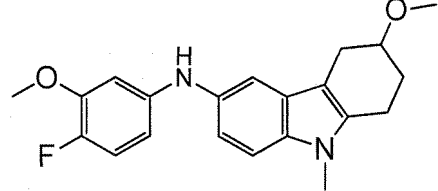
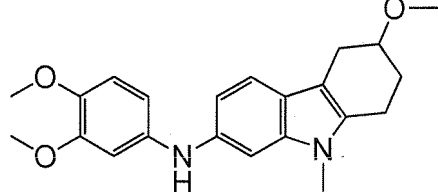
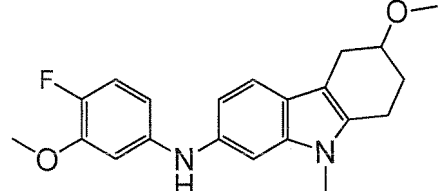
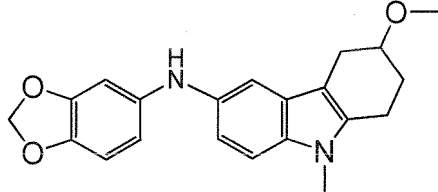
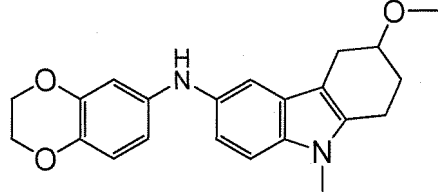
(continuación)

Ejemplo		Inhibición a 330 μ M [%]
107		86,8 $\pm$ 1,9
108		98,9 $\pm$ 0,5
109		63,6 $\pm$ 2,0
111		99,5 $\pm$ 0,1
112		91,3 $\pm$ 1,3
113		90,5 $\pm$ 0,5

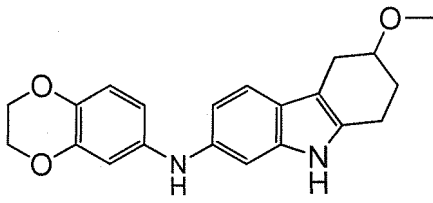
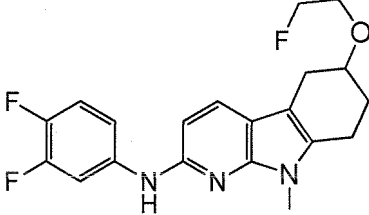
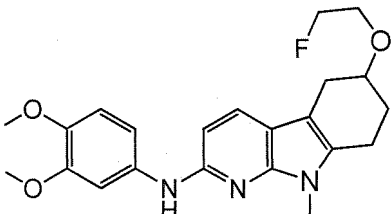
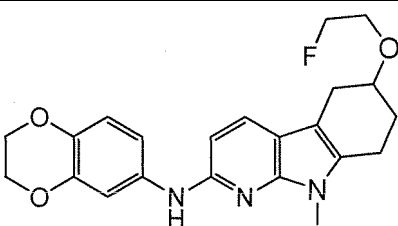
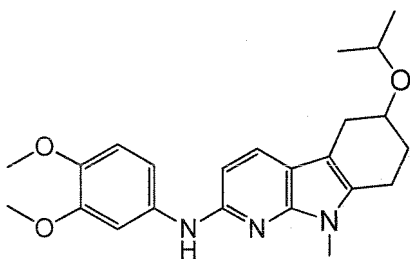
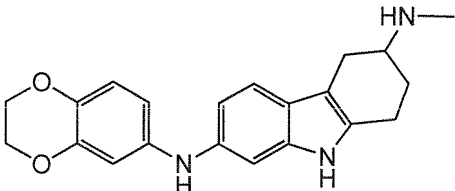
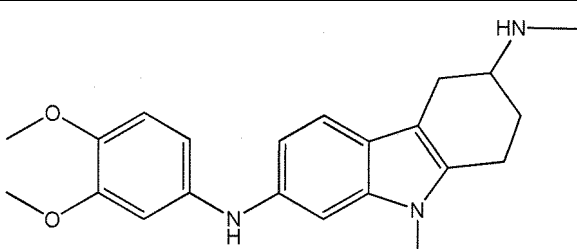
(continuación)

Ejemplo		Inhibición a 330 μ M [%]
114		82,2 $\pm$ 1,6
115		94,0 $\pm$ 0,8
116		89,0 $\pm$ 3,6
117		90,7 $\pm$ 7,9
118		96,8 $\pm$ 0,9
119		99,2 $\pm$ 0,3

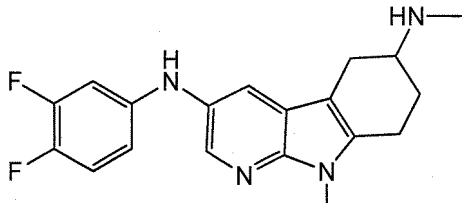
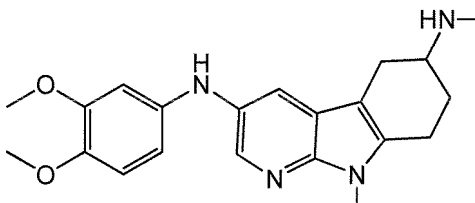
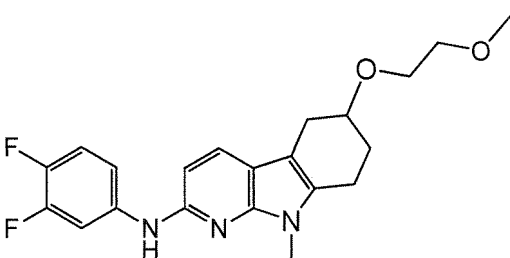
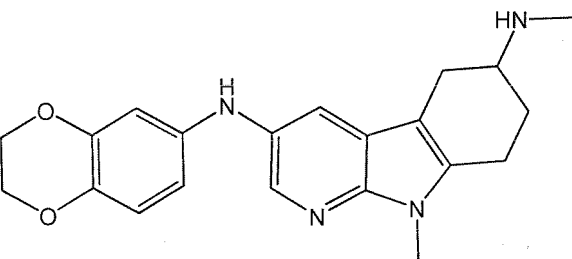
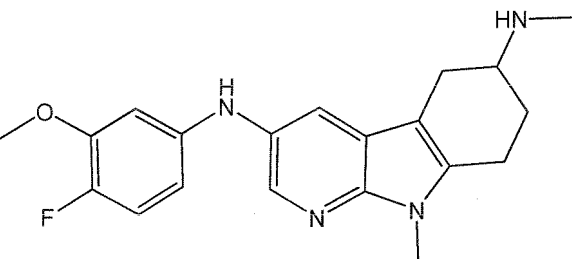
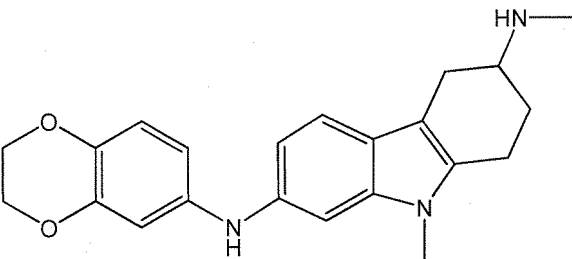
(continuación)

Ejemplo		Inhibición a 330 μ M [%]
120		100,0 $\pm$ 0,0
121		91,0 $\pm$ 2,5
122		80,8 $\pm$ 2,9
123		93,0 $\pm$ 2,2
124		79,1 $\pm$ 3,8
125		84,2 $\pm$ 5,8
126		82,2 $\pm$ 2,2

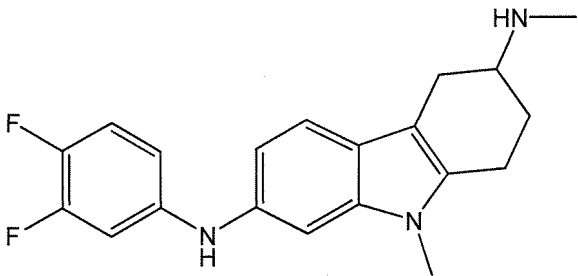
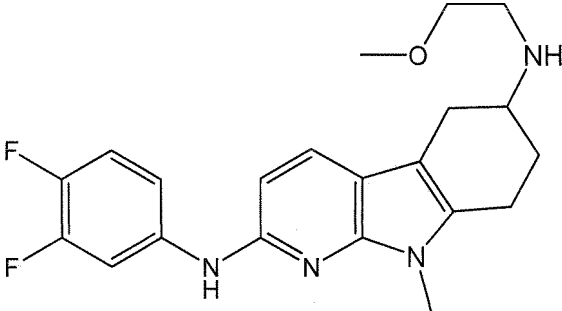
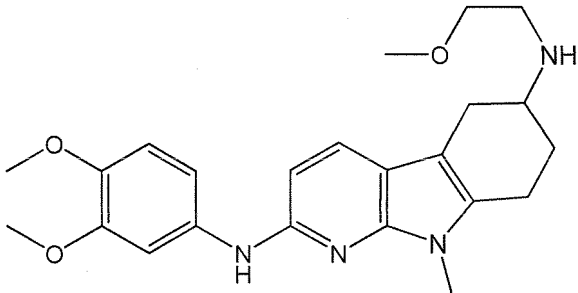
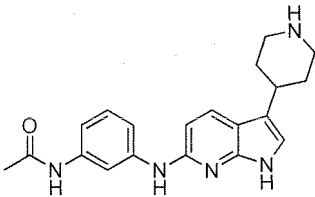
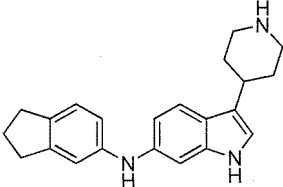
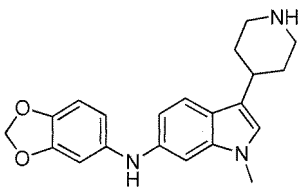
(continuación)

Ejemplo		Inhibición a 330 μ M [%]
127		91,5 $\pm$ 2,5
128		88,6 $\pm$ 1,2
129		79,9 $\pm$ 0,6
130		91,6 $\pm$ 0,2
131		91,4 $\pm$ 0,2
132		99,4 $\pm$ 0,8
133		99,2 $\pm$ 0,3

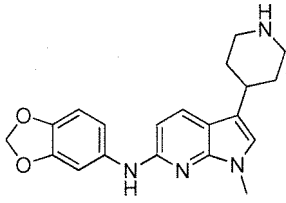
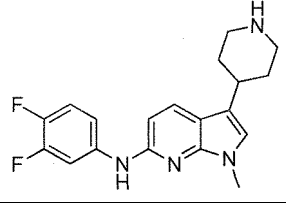
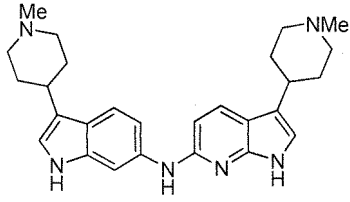
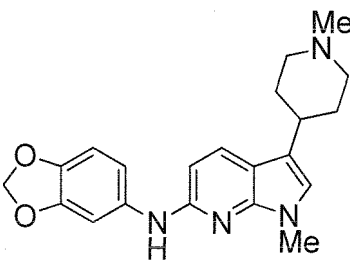
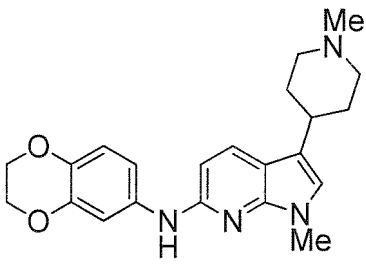
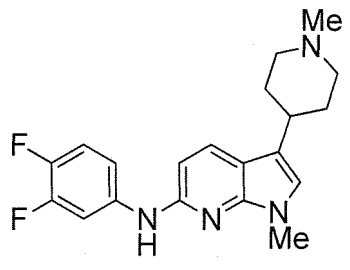
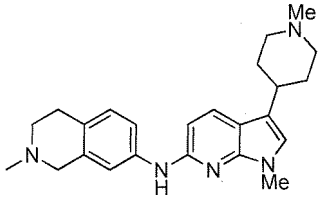
(continuación)

Ejemplo		Inhibición a 330 μ M [%]
134		67,3 $\pm$ 10,4
135		51,9 $\pm$ 5,5
136		88,0 $\pm$ 1,4
137		83,3 $\pm$ 3,3
138		69,3 $\pm$ 0,7
139		93,8 $\pm$ 1,6

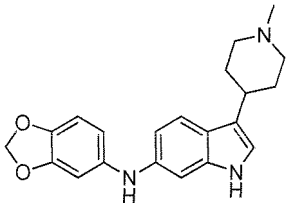
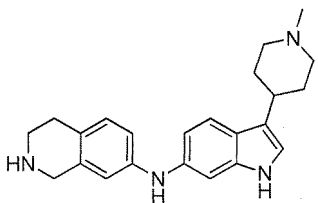
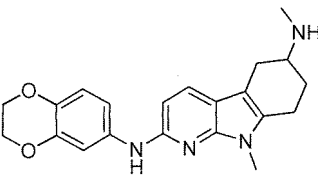
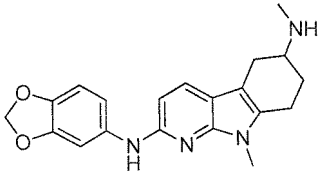
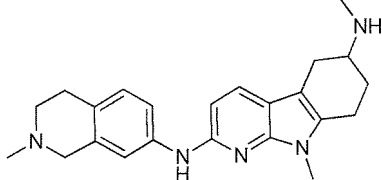
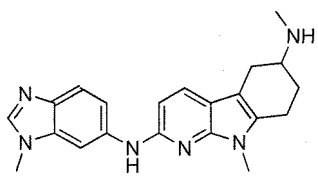
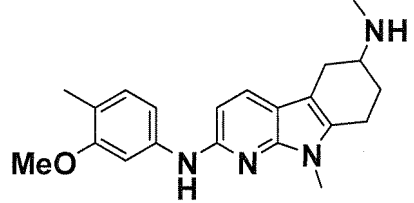
(continuación)

Ejemplo		Inhibición a 330 μ M [%]
140		93,8 $\pm$ 0,6
141		87,5 $\pm$ 1,4
142		73,2 $\pm$ 6,2
143		64,8 $\pm$ 3,7
144		95,9 $\pm$ 1,3
145		88,3 $\pm$ 4,9

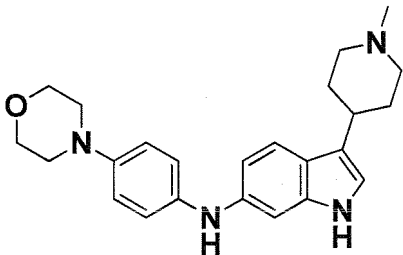
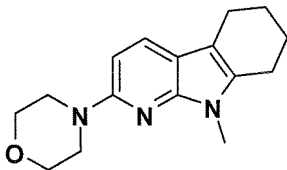
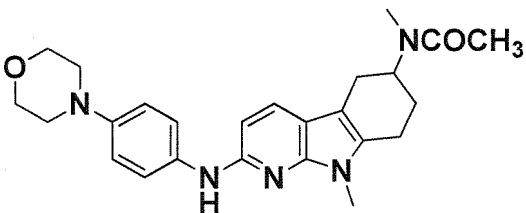
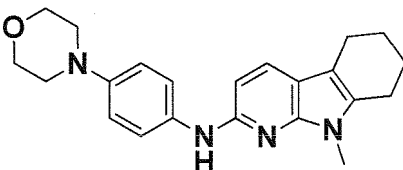
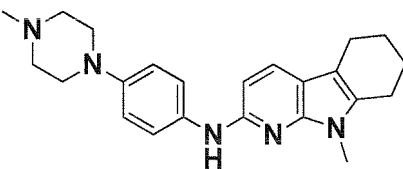
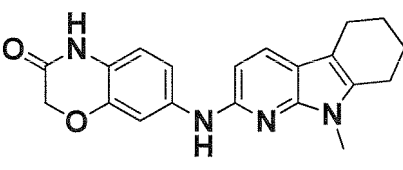
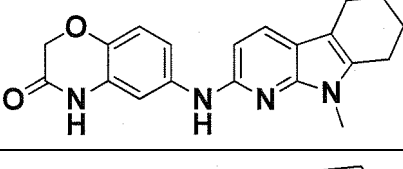
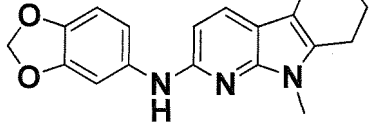
(continuación)

Ejemplo		Inhibición a 330 μ M [%]
156		85,1 $\pm$ 0,8
147		87,8 $\pm$ 4,2
148		88,7 $\pm$ 2,2
149		84,4 $\pm$ 4,1
150		83,9 $\pm$ 1,5
151		88,5 $\pm$ 2,8
152		80,8 $\pm$ 3,6

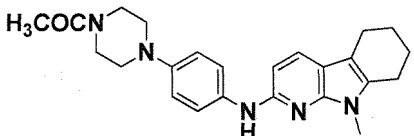
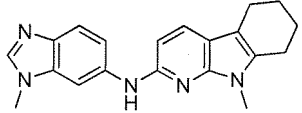
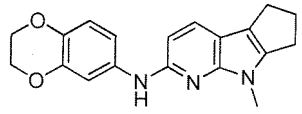
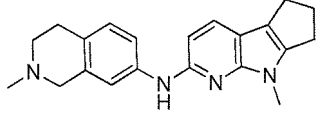
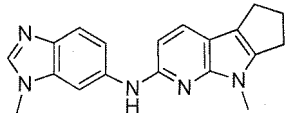
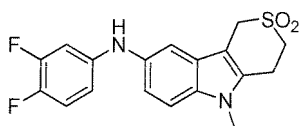
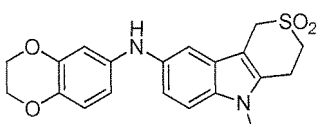
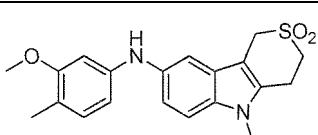
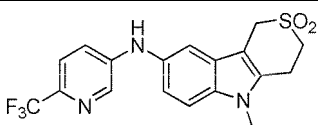
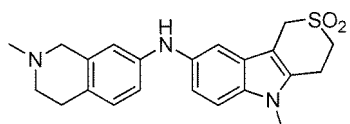
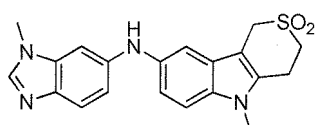
(continuación)

Ejemplo		Inhibición a 330 μ M [%]
153		91,3 $\pm$ 4,2
154		86,3 $\pm$ 2,6
156		97,4 $\pm$ 0,4
157		95,0 $\pm$ 1,5
158		87,8 $\pm$ 3,6
159		91,9 $\pm$ 1,6
160		96,3 $\pm$ 0,3

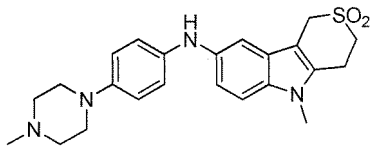
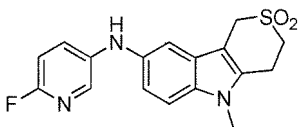
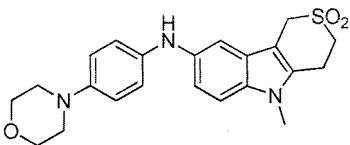
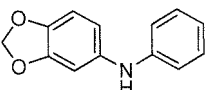
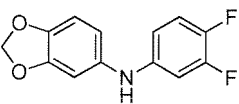
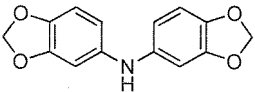
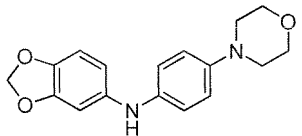
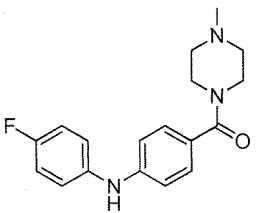
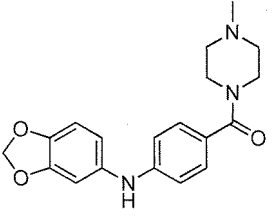
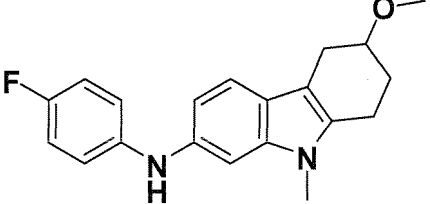
(continuación)

Ejemplo		Inhibición a 330 μ M [%]
162		94,5 $\pm$ 3,1
163		32,7 $\pm$ 0,9
164		69,4 $\pm$ 2,7
165		78,1 $\pm$ 0,2
166		93,6 $\pm$ 2,2
167		88,9 $\pm$ 2,6
168		82,1 $\pm$ 7,0
169		92,4 $\pm$ 4,0

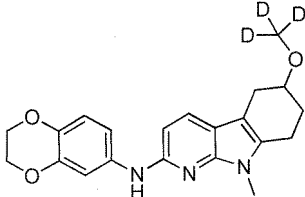
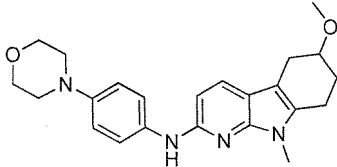
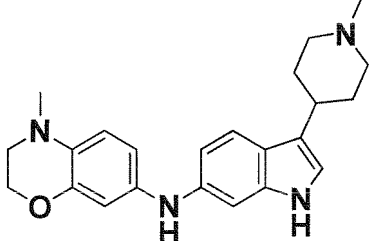
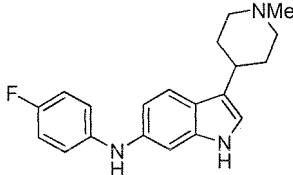
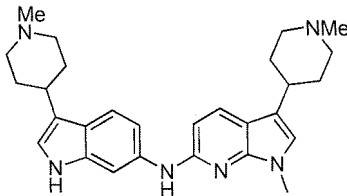
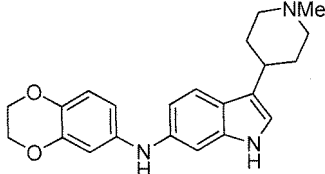
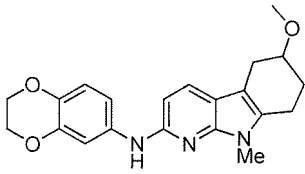
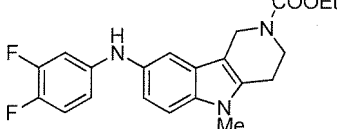
(continuación)

Ejemplo		Inhibición a 330 μ M [%]
170		70,8 $\pm$ 2,3
172		68,3 $\pm$ 0,8
173		90,1 $\pm$ 2,3
174		87,2 $\pm$ 1,3
175		75,5 $\pm$ 7,8
176		41,5 $\pm$ 3,6
177		29,6 $\pm$ 6,2
178		35,4 $\pm$ 5,9
179		30,2 $\pm$ 0,9
180		50,2 $\pm$ 0,9
181		56,6 $\pm$ 4,3

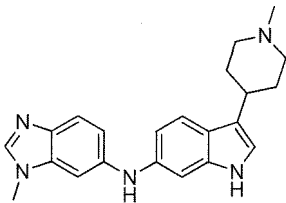
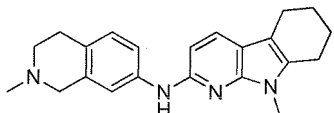
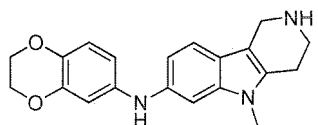
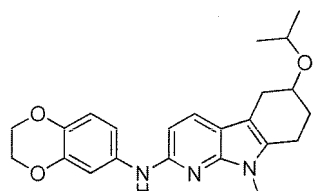
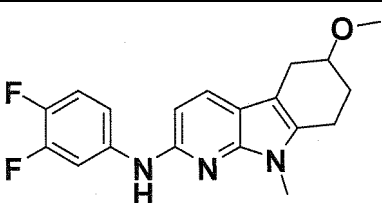
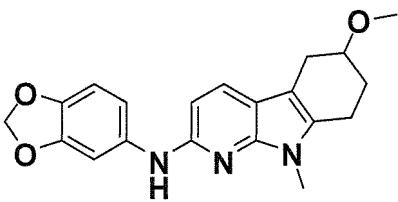
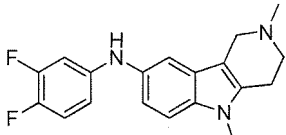
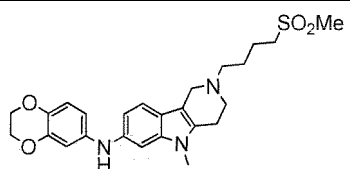
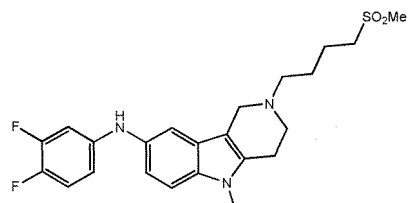
(continuación)

Ejemplo		Inhibición a 330 μ M [%]
182		66,1 $\pm$ 6,9
183		42,3 $\pm$ 3,1
184		41,3 $\pm$ 1,1
185		55,2 $\pm$ 6,0 No incluido en las reivindicaciones
186		66,5 $\pm$ 2,4 No incluido en las reivindicaciones
187		82,2 $\pm$ 6,0 No incluido en las reivindicaciones
188		83,3 $\pm$ 6,0 No incluido en las reivindicaciones
189		12,6 $\pm$ 5,5 No incluido en las reivindicaciones
190		20,1 $\pm$ 4,6 No incluido en las reivindicaciones
191		89,7 $\pm$ 1,4

(continuación)

Ejemplo		Inhibición a 330 μ M [%]
192		93,8 $\pm$ 0,2
193		54,3 $\pm$ 3,4
194		106,1 $\pm$ 0,3
195		89,7 $\pm$ 2,4
196		80,0 $\pm$ 4,6
197		87,7 $\pm$ 10,3
198		92,1 $\pm$ 0,3
199		68,6 $\pm$ 0,5

(continuación)

Ejemplo		Inhibición a 330 μ M [%]
200		67,4 $\pm$ 3,4
201		93,3 $\pm$ 0,1
202		86,1 $\pm$ 1,6
203		93,4 $\pm$ 3,5
204		93,5 $\pm$ 0,4
205		91,7 $\pm$ 0,1
206		94,5 $\pm$ 0,7
207		75,6 $\pm$ 13,4
208		85,0 $\pm$ 3,3

(continuación)

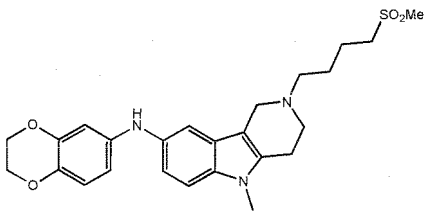
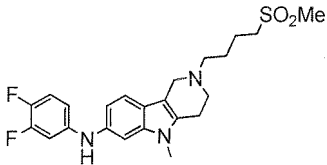
Ejemplo		Inhibición a 330 μ M [%]
209		66,2 $\pm$ 6,5
210		43,2 $\pm$ 12,9

Tabla 10:

Inhibición de la agregación de A β 1-42 de fibras A β 1-42 previamente formadas por las moléculas. Los resultados se expresan como media $\pm$ desviación estándar de dos experimentos independientes.

No se pudo determinar la inhibición de la agregación de A β 1-42 de fibras A β 1-42 previamente formadas para los Ejemplos 5 y 7 debido a autofluorescencia muy fuerte.

Ejemplo 211: Efecto de ACI-636 sobre la formación de placa de ratones transgénicos hAPPSL

El objetivo de este estudio era la evaluación de las propiedades de la inhibición referente a ACI636 de la formación de placas y la desagregación de placas existentes.

211.1 Métodos

Ratones transgénicos (Tg) que expresan en exceso la proteína amiloide humana (hAPP) son modelos adecuados para estudiar la influencia de fármacos sobre la producción, secuestro y deposición de amiloide. Para el estudio, se usaron ratones que expresan en exceso la forma de 751 aminoácidos de hAPP con mutaciones London (V717I) y Swedish (KM670/671NL) bajo el control del promotor murino Thy-1 (ratones hAPPSL). Los ratones hAPPSL muestran un aumento dependiente de la edad de los péptidos amiloides β (A β) y desarrollan placas que consisten en deposiciones de amiloide a edad temprana (empezando a los 4 - 6 meses). La gravedad de la patología cerebral se correlaciona con el aumento de la edad y los déficits de comportamiento. A partir de 13 a 14 meses de edad, ratones Tg hAPPSL hembra se trataron una vez al día por sonda nasogástrica con 10 mg/kg de ACI-636 como se describe en the siguiente tabla:

Grupo	Cepa de ratón	n	Genotipo	T.I	Vía de administración	Periodo de tratamiento	Edad al comienzo	Muestreo de tejido
A	Ratones Tg hAPPSL	10	Tg	PBS	Una vez al día 10 mg/kg/día p.o.	14 días	13 a 14 meses	Sangre (plasma), cerebro
B		10	Tg	ACI636		14 días		Sangre (plasma), cerebro

Al final del periodo de tratamiento, se sacrificaron los animales y se recogieron sangre (plasma) y los cerebros. Se midieron los efectos de ACI-636 sobre los niveles de A β (A β 38, A β 40, A β 42) en cuatro fracciones homogeneizadas de cerebro diferentes (TBS, Triton X-100, SDS y FA) con un kit de A β de Mesoscale Discovery. Además, se determinaron inmunohistoquímicamente deposiciones de amiloide en cerebro muestreado detectado por el anticuerpo 6E10. Se evaluaron los niveles de A β en comparación con un patrón de péptido como pg/mg de peso de cerebro húmedo.

211.2 Resultados

En general, los animales que recibieron ACI-636 durante 14 días mostraron una tendencia hacia elevados niveles de A β soluble (fracciones de TBS y Triton X-100), pero reducidos niveles de A β insoluble (fracciones de SDS y FA) en comparación con los animales tratados con PBS. El efecto del tratamiento de los animales con ACI-636 en

comparación con vehículo (PBS) se denomina "diferencia inducida por el tratamiento". La cuantificación de inmunofluorescencia cortical (a y b) e hipocámpica (c y d) de 6E10 se muestra en la Figura 1. El efecto del tratamiento a ratones hembra tratados durante 14 días afecta el número y el área total de placas (nota: tamaño de objeto mínimo > 150 μm^2). Abreviaturas: Vehículo (A); ACI-636 10 mg/kg/día (B).

En comparación con el vehículo, el tratamiento con AC1636 redujo coherentemente la carga de placas en ratones Tg hembra después de 14 días de tratamiento.

211.3 Conclusiones

Los animales que recibieron AC1636 durante 14 días mostraron una tendencia hacia niveles elevados de A β soluble (fracciones de TBS y Triton X-100), pero niveles reducidos de A β insoluble (fracciones de SDS y FA) en comparación con los animales tratados con vehículo. AC1636 redujo selectivamente la carga de amiloide en ratones transgénicos hAPP751SL hembra, si se administró durante 14 días, en tanto la carga de placas extracelulares como la carga de amiloide total, que incluye amiloide intracelular. El efecto fue más marcado en la corteza que en el hipocampo.

Ejemplo 212: Efecto de ACI-636 sobre el comportamiento de ratones transgénicos APPV171I

El objetivo de este estudio era determinar la eficacia de ACI-636 en un modelo de ratón de enfermedad de Alzheimer. Se evaluó la influencia del tratamiento sobre la capacidad de memoria por la prueba de reconocimiento de espacio (SRT).

212. 1 Métodos

212.1.1 Prueba de reconocimiento de espacio (SRT)

La prueba de reconocimiento de objetos novedosos (ORT) es una prueba *in vivo* para la investigación de efectos de una sustancia de prueba sobre la memoria en roedores (ratones, ratas). Esta prueba se introdujo para medir la memoria no espacial en roedores por su capacidad para reconocer un objeto novedoso en un entorno por lo demás familiar (Ennaceur, A. y Delacour, J. Behav. Brain Res. 1988, 31, 47-59). La prueba da información sobre la memoria a corto plazo y a largo plazo, un efecto promnésico o amnésico de una sustancia de prueba y el comportamiento exploratorio, que está relacionado con la atención. En la fase de aprendizaje de la prueba, el animal se enfrenta a dos objetos idénticos, situados en un campo abierto, para familiarizarse con los objetos. En la fase de retención (memoria), el animal se expone a dos objetos distintos situados en el campo abierto: un objeto familiar, usado en la fase de aprendizaje, y un objeto novedoso. En la fase de retención, se mide el tiempo gastado explorando cada uno de los objetos. La exploración de un objeto se define como el tiempo pasado con la cabeza orientada hacia y dentro de 2 centímetros del objeto. Los animales no amnésicos pasarán más tiempo explorando el objetivo novedoso que el familiar. Para aumentar el reto para los animales, se modificó la prueba de ORT para incluir un componente de memoria espacial (prueba de reconocimiento de espacio (SRT)) usando dos objetos idénticos. En el entorno de SRT, un objeto sigue en la fase de retención en el mismo sitio que antes en la fase de aprendizaje, mientras que el otro objeto se pone en una posición diferente. Se trataron un total de 24 ratones transgénicos APPV171I hembra (10 meses de edad) por sonda nasogástrica una vez al día (se trataron 12 ratones con ACI-636; 10 mg/kg) y con PBS (se trataron 12 ratones). La prueba de SRT se realizó después de 21 días de tratamiento en un laberinto de polipropileno gris (campo abierto circular, diámetro 40 cm, altura 32,4 cm) usando dos objetos diferentes (1 cubo de lego (2,9 cm x 5,8 cm) y una botella de vidrio negro (5,3 cm x 5,3 cm)). El experimento se diseñó como sigue:

Día 1:

- Habitación al aparato (10 minutos) para cada animal sin objeto.

Día 2:

- **Sesión de aprendizaje:** estuvieron presentes dos objetos idénticos (cubo de lego o botella de vidrio negro) (10 minutos) en un lado del laberinto.
- **Prueba de retención (3 horas después del aprendizaje):** se movió uno de los objetos idénticos al lado opuesto del laberinto y estuvo presente (10 minutos).

212.2 Resultados

En las Figuras 2A y 2B, se han analizado ratones transgénicos APPV171I que se habían tratado con PBS y ACI-636. El análisis estadístico del índice de reconocimiento (IR) para la duración y frecuencia (Figuras 2A y 2B) usando un análisis de la prueba de la t para datos emparejados mostró una diferencia significativa entre ratones transgénicos APPV171I que se habían tratado con PBS y ACI-636 ($p < 0,05$).

212.3 Conclusiones

En la prueba de reconocimiento de espacio (SRT), los ratones transgénicos APPV171I tratados con ACI-636 pasaron más tiempo explorando el objeto movido que el objeto familiar en comparación con los ratones transgénicos APPV171I tratados con vehículo (PBS), demostrando un efecto de ACI-636 en la retención de memoria a corto plazo con la prueba de reconocimiento de espacio.

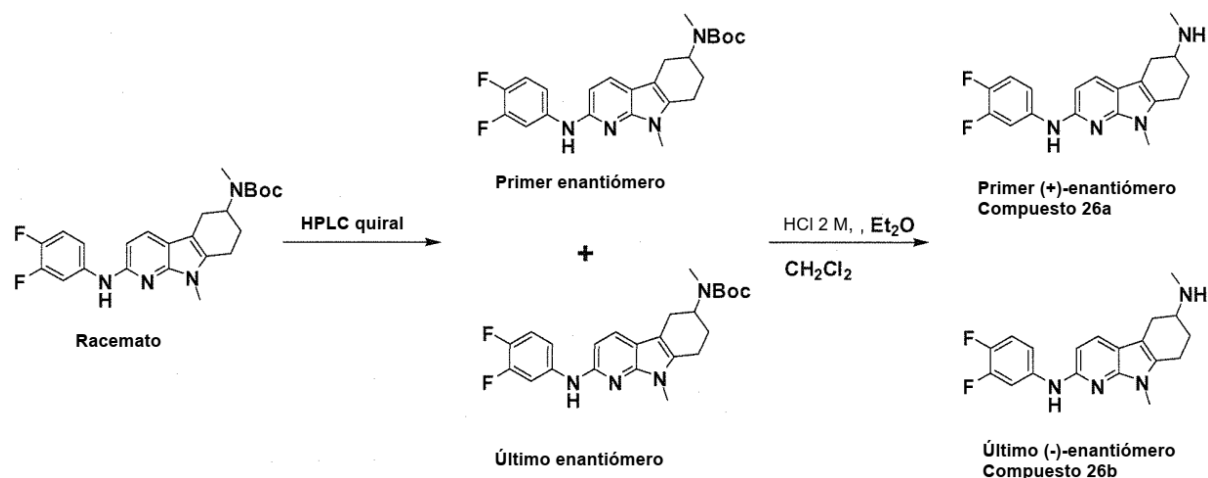
Ejemplo 213: Preparación del compuesto 213a y 213b (enantiómeros del compuesto 26): Separación quiral

213.1 Objetivo y diseño del estudio

El objetivo de este estudio era separar y caracterizar los dos enantiómeros del compuesto 26.

213.2 Métodos

Separación del precursor protegido con Boc del compuesto 26 (clorhidrato de N²-(3,4-difluorofenil)-N^{6,9}-dimetil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirido[2,3-b]indol-2,6-diamina; racemato) por HPLC usando una fase quiral



Se separaron los enantiómeros del precursor protegido con Boc del compuesto 26 (0,110 g, racemato). Se obtuvieron un total de 0,040 g del primer enantiómero y 0,033 g del último enantiómero. Cada enantiómero contuvo <1 % del otro enantiómero como se determina por HPLC quiral.

Condiciones de HPLC quiral

- Chiralpak IA, 4,6 x 250 mm, 5 μ m
- Fase móvil: n-heptano/iso-propanol (95:5)
- Caudal: 1 ml/min
- Longitud de onda: 254 nm

La Figura 3 muestra la separación del precursor protegido con Boc del compuesto 26 por HPLC quiral

R_t (primer enantiómero): 22,7 min

R_t (último enantiómero): 31,6 min

La Figura 4 muestra el primer enantiómero después de la separación, mientras que la Figura 5 muestra el último enantiómero después de la separación.

213.3 Preparación de compuestos finales

Todos los reactivos y disolventes se obtuvieron de fuentes comerciales y se usaron sin más purificación. Se registraron los espectros de protones (¹H) en un espectrómetro de RMN a 400 MHz en disolventes deuterados. Se registraron los espectros de masas (EM) en un espectrómetro Finnigan MAT TSQ 7000. Se registró la rotación óptica de los enantiómeros en metanol en un polarímetro JASCO a 25 °C usando una longitud de onda de 589 nm.

213.3.1 Preparación del compuesto 213a

Se disolvió el primer enantiómero después de la separación por HPLC (0,039 g, 0,088 mmoles) en diclorometano (1,2 ml) y se trató con una solución 2 M de cloruro de hidrógeno (1,2 ml) en dietil éter. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche y se recogió el precipitado por filtración. Se lavaron los sólidos con dietil éter (5 ml) y se secaron a presión reducida proporcionando el compuesto del título como un sólido blanquecino (0,029 g, 88 %).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆/D₂O): δ = 1,90-2,02 (m, 1H), 2,27-2,36 (m, 1H), 2,65-2,73 (m, 4H), 2,75-2,94 (m, 2H),

3,10-3,18 (m, 1H), 3,42-3,48 (m, 1H), 3,63 (s, 3H), 6,60 (d, 1H), 7,25-7,33 (m, 1H), 7,36-7,42 (m, 1H), 7,70 (d, 1H), 8,14-8,20 (m, 1H)
 EM (ESI); $m/z = 343,70$ (MH⁺)
 $[\alpha]^{25}_D = +45,4^\circ$ (c 0.066, MeOH)

213.3.2 Preparación del compuesto 213b

Se disolvió el último enantiómero después de la separación por HPLC (0,022 g, 0,05 mmoles) en diclorometano (1 ml) y se trató con una solución 2 M de cloruro de hidrógeno (1 ml) en dietil éter. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche y se recogió el precipitado por filtración. Se lavaron los sólidos con dietil éter (5 ml) y se secaron a presión reducida proporcionando el compuesto del título como un sólido blanquecino (0,013 g, 71 %).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆/D₂O): δ = 1,90-1,98 (m, 1H), 2,26-2,33 (m, 1H), 2,62-2,72 (m, 4H), 2,77-2,93 (m, 2H), 3,10-3,16 (m, 1H), 3,40-3,47 (m, 1H), 3,62 (s, 3H), 6,58 (d, 1H), 7,25-7,33 (m, 1H), 7,36-7,41 (m, 1H), 7,70 (d, 1H), 8,11-8,18 (m, 1H)

EM (ESI); $m/z = 343,68$ (MH^+)

$$[\alpha]^{25} = -37,5^{\circ} \text{ (c } 0,064, \text{ MeOH)}$$

213.4 Conclusiones

Se separó satisfactoriamente en sus dos enantiómeros el precursor racémico protegido con Boc del compuesto 26. La escisión del grupo protector de los enantiómeros que eluyeron primero dio el compuesto de (+)-enantiómero 213a, mientras que el enantiómero que eluye después dio el compuesto de (-)-enantiómero 213b.

Ejemplo preparativo 336: Preparación de enantiómeros individuales de *tert*-butil-(2-bromo-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirido[2,3-*b*]indol-6-il)metil)carbamato por separación de diastereómeros

336.1 Objetivo y diseño del estudio

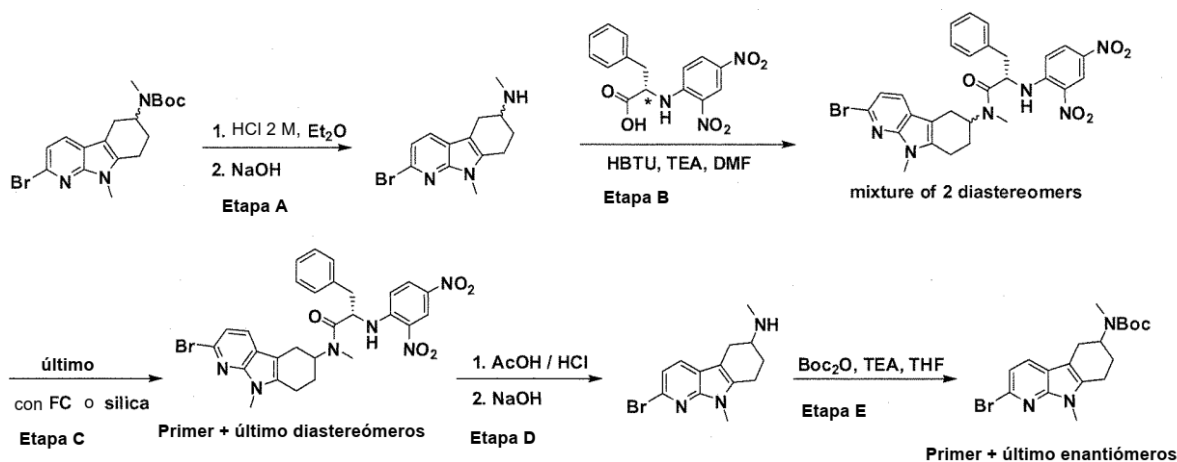
El objetivo de este estudio era desarrollar un método para la preparación de enantiómeros individuales de *terc*-butil-(2-bromo-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirido[2,3-*b*]indol-6-il)metil)carbamato mediante separación de diastereómeros.

342.2 Métodos

336.2.1 Principio de la separación de enantiómeros

Se hizo reaccionar el compuesto racémico con un reactivo L ópticamente activo (derivado de aminoácido), dando una mezcla de diastereómeros (**RL** y **SL**) que se separó por cromatografía. El reactivo quiral se retiró posteriormente por tratamiento ácido generando el elemento estructural enantioméricamente enriquecido.

Esquema de síntesis para la preparación de (*terc*-butil-(2-bromo-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirido[2,3-*b*]indol-6-il)-metil)carbamato enantioméricamente enriquecido



Preparación del auxiliar quiral ácido (S)-2-((2,4-dinitrofenil)amino)-3-fenilpropanoico

A una mezcla de L-fenilalanina (8,88 g, 53,7 mmoles) y 1-fluoro-2,4-dinitrobenzono (3,24 ml, 26,9 mmoles) se añadió trietilamina (7,86 ml, 56,4 mmoles). Se calentó la mezcla resultante usando un microondas Biotage Initiator hasta 100 °C durante 4 min. Se diluyó el sólido con MeOH y se añadió la suspensión gota a gota en agua destilada. Se añadió diclorometano a la suspensión y se separó la fase orgánica. Se extrajo adicionalmente la fase orgánica con

solución 1,2 M de cloruro de hidrógeno y salmuera. Se secó la fase orgánica sobre Na_2SO_4 , se filtró y se evaporaron los disolventes. Se diluyó el residuo con diclorometano y se filtró la suspensión. Entonces se lavó el precipitado con una pequeña cantidad de diclorometano. Se evaporaron los filtrados combinados y se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida usando un gradiente de diclorometano/metanol (0 % a 5 %) proporcionando el compuesto del título.

EM ESI MeOH (Neg): 329,96 (M-H) / 375,99 (M+FA-H) / 661,13 (2M-H) / 992,32 (3M-H)

Etapas A

A una solución de *tert*-butil-(2-bromo-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirido[2,3-*b*]indol-6-il)metil)carbamato racémico (0,9 g, 2,28 mmoles) en 20 ml de diclorometano, se añadieron 11,34 ml (22,8 mmoles) de una solución 2 M de cloruro de hidrógeno en dietil éter y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 12 h. Después de la dilución con diclorometano, se basificó la solución con solución acuosa de hidróxido sódico hasta pH 13-14. Se separó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa con diclorometano (4 x 100 ml). Se secó la fase orgánica combinada sobre Na_2SO_4 , se filtró y se retiró el disolvente proporcionando el compuesto del título como un aceite parduzco.

Etapas B

Se disolvió el compuesto en bruto del título de la Etapa A anterior (2,28 mmoles) en *N,N*-dimetilformamida (14 ml). Se añadió ácido (S)-2-((2,4-dinitrofenil)amino)-3-fenilpropanoico (0,944 g, 2,85 mmoles), seguido por HBTU (1,08 g, 2,85 mmoles) y trietilamina (0,68 ml, 5,01 mmoles). Se agitó la solución a temperatura ambiente durante 12 h. Se diluyó la mezcla de reacción con diclorometano (500 ml) y se lavó con agua (100 ml). Se separó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa con diclorometano (4 x 100 ml). Se secó la fase orgánica combinada sobre Na_2SO_4 , se filtró y se retiró el disolvente proporcionando el producto en bruto como un sólido naranja.

Etapas C

Separación de diastereómeros por cromatografía ultrarrápida sobre sílice

Se separó la mezcla de diastereómeros de la Etapa B anterior usando un sistema de cromatografía ultrarrápida Biotage Isolera One dando 0,64 g del primer diastereoisómero y 0,7 g del último diastereoisómero.

Se usaron las siguientes condiciones:

Carga de cartucho: 250 mg - 500 mg de mezcla aplicada a 100 g de cartucho HP-Sil SNAP

Gradiente de disolvente: EtOAc / *n*-Heptano : 30-50 %

Se realizó la separación cromatográfica de la mezcla de diastereómeros sobre gel de sílice (caudal: 50 ml/min) usando un gradiente de acetato de etilo / *n*-heptano (30/70→460/40).

Los datos de RMN ^1H del primer diastereómero (solo región aromática, impurezas presentes en la región 7,1-7,3 ppm) se presentan en la Figura 11.

RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ = 7,07 (d, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,71-7,76 (dd, 2H), 8,21-8,25 (m, 2H), 8,87-8,88 (m, 1H), 9,25-9,33 (dd, 2H).

Los datos de RMN ^1H del último diastereómero (solo región aromática, impurezas presentes en la región 7,1-7,3 ppm) se presentan en la Figura 12.

RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ = 7,17 (d, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 8,14 (dd, 1H), 8,23 (dd, 1H), 8,87 (dd, 1H), 9,32 (t, 2H).

Etapas D

Se disolvió el último diastereoisómero (0,7 g, 1,15 mmoles) de la Etapa C anterior en 18 ml de ácido acético glacial y luego se añadieron 18 ml de ácido clorhídrico concentrado (36-38 %). Se calentó la mezcla a 120 °C en un baño de arena durante 5 días. Se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente y luego se diluyó con 400 ml de diclorometano y se basificó con solución acuosa 1 M de hidróxido sódico hasta pH 13-14. Se separó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa con diclorometano (4 x 100 ml). Se secó la fase orgánica combinada sobre Na_2SO_4 , se filtró y se retiró el disolvente proporcionando el producto en bruto como un aceite parduzco.

Etapas E

Se disolvió el compuesto en bruto de la Etapa D anterior (1,15 mmoles) en tetrahidrofurano (16 ml) y se trató con trietilamina (0,176 ml) y dicarbonato de di-*tert*-butilo (0,95 g, 12,4 mmoles). La mezcla estuvo a temperatura ambiente durante la noche. Se retiró el disolvente y se purificó el residuo usando el sistema de purificación Biotage (EtOAc/*n*-heptano: 10-40 %) proporcionando el elemento estructural tricíclico protegido con Boc derivado del último diastereómero como un sólido blanquecino (0,22 g, 24 % para 4 etapas).

RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ = 1,41 (s, 9H), 1,91-2,06 (m, 2H), 2,71 (m, 2H), 2,78 (s, 3H), 2,96-2,83 (m, 2H), 3,62 (s, 3H), 4,25 (m a, 1H), 7,17 (d, 1H), 7,78 (d, 1H).

Se trató el primer diastereómero como se ha descrito antes (Etapa D y Etapa E) dando el elemento estructural tricíclico

del primer enantiómero correspondiente.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 1,41 (s, 9H), 1,91-2,06 (m, 2H), 2,71 (m, 2H), 2,78 (s, 3H), 2,96-2,83 (m, 2H), 3,62 (s, 3H), 4,25 (m a, 1H), 7,17 (d, 1H), 7,78 (d, 1H).

5 Ejemplo preparativo 337: Preparación de enantiómeros individuales de *tert*-butil-(2-bromo-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirido[2,3-*b*]indol-6-il)metil)carbamato por separación de sales diastereoméricas

337.1 Objetivo y diseño del estudio

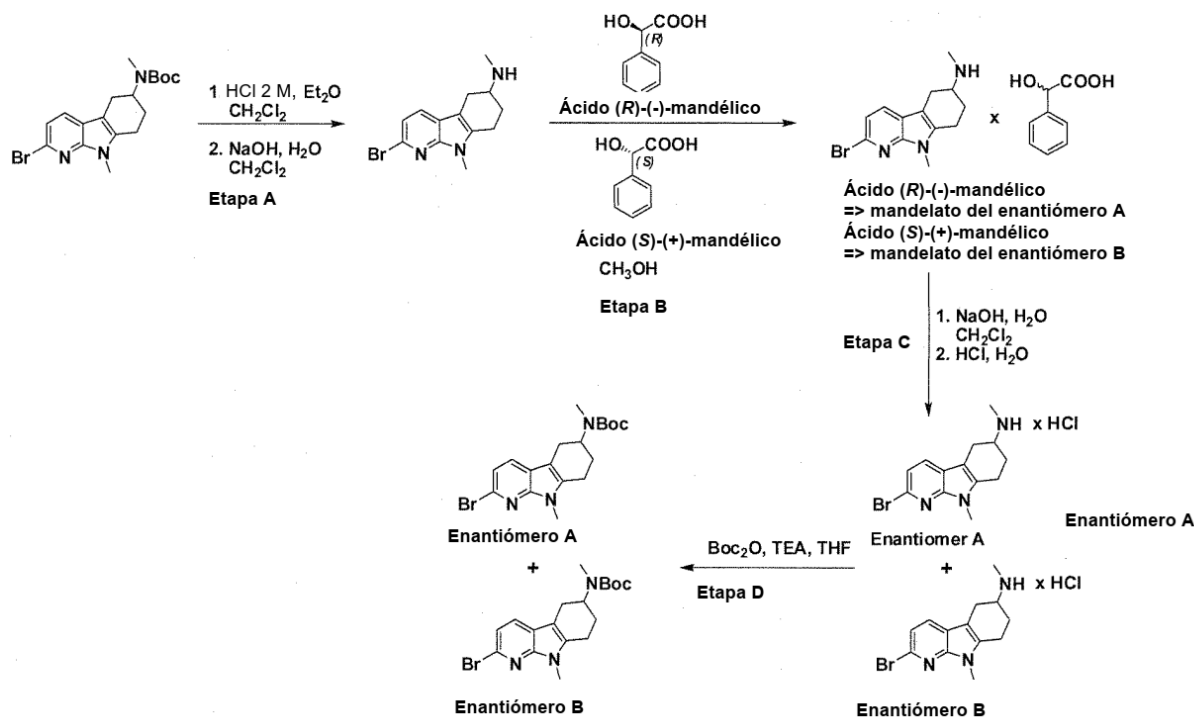
- 10 El objetivo de este estudio era desarrollar un método para la separación de *tert*-butil-(2-bromo-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirido[2,3-*b*]indol-6-il)metil)carbamato racémico mediante sales diastereoméricas.

337,2 Métodos

15 337.2.1 Principio de la separación de enantiómeros

Se hizo reaccionar el compuesto racémico como base libre con un ácido ópticamente activo dando una mezcla de sales diastereoméricas ($\text{R}+\text{L}_1^- + \text{S}+\text{L}_1^-$). La cristalización de las sales diastereoméricas con un disolvente adecuado y retirada del auxiliar quiral dio los enantiómeros individuales.

20 Esquema de síntesis para la preparación de los enantiómeros individuales de *tert*-butil-(2-bromo-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirido[2,3-*b*]indol-6-il)metil)carbamato



25 Etapa A

Se enfrió una solución de *tert*-butil-(2-bromo-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirido[2,3-*b*]indol-6-il)metil)carbamato racémico (12,48 g, 31,87 mmoles) en 300 ml de diclorometano hasta 0 °C. Entonces se añadieron 150 ml (300 mmoles) de una solución 2 M de cloruro de hidrógeno en dietil éter a 0 °C. Después de completarse la adición, se retiró el baño de hielo y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 16 h. Se recogió el precipitado por filtración, se lavó con dietil éter (100 ml) y se secó al aire proporcionando la sal de diclorhidrato como un sólido blanquecino (11,5 g, cuant.). A un matraz de 250 ml equipado con un agitador magnético que contenía la sal de diclorhidrato (3,65 g, 10 mmoles) como suspensión en agua (37 ml) se añadió una solución acuosa de hidróxido sódico (1,27 g, 32 mmoles de NaOH en 22 ml de agua) (tiempo de adición 1 min). Entonces se aclaró el matraz que contenía la solución de hidróxido sódico con agua adicional (2 x 3 ml). Se agitó vigorosamente la suspensión blanca resultante durante 5 min antes de añadir diclorometano (65 ml). Se agitó vigorosamente la mezcla resultante durante 5 min. Se recuperó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa con 3 x 65 ml de diclorometano. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre MgSO_4 y se evaporaron a vacío a temperatura ambiente a sequedad dando 2,63 g (90 %) del compuesto del título como un sólido amarillo.

Separación de enantiómeros mediante sales diastereoméricas:

Etapa B (Reacción con ácido (S)-(+)-mandélico para obtener el enantiómero B, $R_t = 26,1$ min)

- 5 A un matraz de 250 ml equipado con un agitador magnético que contenía el compuesto del título de la Etapa A anterior (5,46 g, 18,6 mmoles) disuelto en metanol (30 ml) a 35 °C, se añadió ácido (S)-(+)-mandélico (1,35 g, 8,9 mmoles) disuelto en metanol (50 ml). Se agitó la mezcla resultante a 35 °C (temperatura interna) durante 24 h y entonces se filtró a través de un embudo de vidrio sinterizado. Se separaron las aguas madres y se lavó el sólido blanco resultante con metanol a temperatura ambiente (3 x 20 ml). Se secó a vacío la sal proporcionando 2,55 g (31 %) del compuesto
- 10 del título (enantiómero B y ácido (S)-(+)-mandélico, HPLC 97 % de ee) como un sólido blanco. Se evaporaron a sequedad las aguas madres antes de añadir solución acuosa 0,5 M de hidróxido sódico (20 ml). Se extrajo la solución acuosa con diclorometano (3 x 10 ml), se secaron las fases orgánicas combinadas sobre $MgSO_4$ y se evaporaron a vacío a temperatura ambiente proporcionando una pasta marrón amarillenta correspondiente a una mezcla 7:3 (enantiómero A: enantiómero B) de los enantiómeros (3,24 g, 59 %). (Reacción de las aguas madres con el ácido (R)-(-)-mandélico para obtener el enantiómero A, $R_t = 24,3$ Min)
- 15 A un matraz de 100 ml equipado con un agitador magnético que contenía una solución de una mezcla 7:3 (enantiómero A: enantiómero B) de los enantiómeros (3,24 g, 11 mmoles) en metanol (30 ml) a 35 °C se añadió ácido (R)-(-)-mandélico (1,09 g, 7,2 mmoles) disuelto en metanol (35 ml). Se agitó la mezcla resultante a una temperatura interna de 35 °C durante 24 h. Se filtró el sólido cristalizado a través de un embudo de vidrio sinterizado, se lavó con metanol a temperatura ambiente (3 x 16 ml) y se secó a vacío proporcionando 3,08 g (63 %) del compuesto del título (enantiómero A y ácido (R)-(-)-mandélico, HPLC 97 % ee) como un sólido blanco.
- 20

Etapa C

- 25 Formación del diclorhidrato del enantiómero A a partir del mandelato correspondiente

A un matraz de 250 ml equipado con un agitador magnético que contenía la sal de mandelato del enantiómero A (3,08 g, 6,9 mmoles) se añadió solución 1 M de hidróxido sódico (30 ml) y diclorometano (60 ml). Después de 5 min de agitación vigorosa, se recuperó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa con diclorometano (2 x 60 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera (30 ml), se secaron sobre $MgSO_4$ y se evaporaron a sequedad a temperatura ambiente. Se disolvió la pasta marrón amarillenta resultante en solución acuosa 1 M de cloruro de hidrógeno (50 ml) y se evaporó a sequedad el disolvente proporcionando un sólido blanco. Cuando este sólido se secó bajo alto vacío a 25 °C hasta peso constante, se fundió y re-cristalizó proporcionando el compuesto del título como un sólido amarillo (1,97 g, 78 %, HPLC 97,8 % ee).

30

35

Formación del diclorhidrato del enantiómero B a partir del mandelato correspondiente

A un matraz de 100 ml equipado con un agitador magnético que contenía la sal de mandelato del enantiómero B (2,1 g, 4,7 mmoles) se añadió solución 1 M de hidróxido sódico (20 ml) y diclorometano (40 ml). Después de 5 min de agitación vigorosa, se recuperó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa con diclorometano (2 x 40 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera (20 ml), se secaron sobre $MgSO_4$ y se evaporaron a sequedad a temperatura ambiente. Se disolvió la pasta marrón amarillenta resultante en solución acuosa 1 M de cloruro de hidrógeno (30 ml) y se evaporó a sequedad el disolvente proporcionando un sólido blanco. Cuando este sólido se secó bajo alto vacío a 25 °C hasta peso constante, se fundió y re-cristalizó proporcionando el compuesto del título como un sólido amarillo (1,57 g, 91 %, HPLC 97,7 % ee).

40

45

Condiciones de HPLC:

- Muestra: 2 mg eq. de base/ml en n-heptano/(etanol-0,2 % de DEA) (90:10)
- 50 Columna: Chiracel AD-H
- Disolvente: n-heptano/(etanol-0,2 % DEA) (90:10)
- Volumen de inyección: 5 μ l

La **Figura 6** muestra la mezcla racémica (sales de ácido di-clorhídrico) antes de la cristalización

- 55 R_t (enantiómero que eluye primero A): 24,3 Min
- R_t (enantiómero que eluye posteriormente B): 26,1 Min

La **Figura 7** muestra el enantiómero que eluye primero A (sal de ácido diclorhídrico) después de la cristalización

- 60 La **Figura 8** muestra el enantiómero que eluye posteriormente B (sal de ácido diclorhídrico) después de la cristalización

Etapa D

Protección con Boc del enantiómero que eluye primero A

- 65 Se disolvió diclorhidrato de 2-bromo- $N^{6,9}$ -dimetil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirido[2,3-*b*]indol-6-amina (0,94 g 2,56 mmoles;

enantiómero A) en tetrahidrofurano (50 ml) y se trató con trietilamina (1,95 ml, 13,9 mmoles) y dicarbonato de di-*tert*-butilo (1,8 g, 8,55 mmoles). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. Se retiró el disolvente y se purificó el residuo usando un sistema de purificación Biotage Isolera One empleando un gradiente de acetato de etilo/*n*-heptano (5/95 a 30/70) proporcionando el compuesto del título (enantiómero A) como un sólido blanquecino (0,969 g, 96 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 1,41 (s, 9H), 1,91-2,06 (m, 2H), 2,71 (m, 2H), 2,78 (s, 3H), 2,96-2,83 (m, 2H), 3,62 (s, 3H), 4,25 (m a, 1H), 7,17 (d, 1H), 7,78 (d, 1H). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,60 (s, 9H), 2,10-2,23 (m, 2H), 2,82-3,01 (m, 7H), 3,81 (s, 3H), 4,38-4,64 (m a, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,67 (d, 1H).

Protección con Boc del enantiómero que eluye posteriormente B

Se trató el enantiómero que eluye posteriormente B como se ha descrito antes (Etapa C y Etapa D) dando el elemento estructural tricíclico protegido con Boc correspondiente.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 1,41 (s, 9H), 1,91-2,06 (m, 2H), 2,71 (m, 2H), 2,78 (s, 3H), 2,96-2,83 (m, 2H), 3,62 (s, 3H), 4,25 (m a, 1H), 7,17 (d, 1H), 7,78 (d, 1H).

337.3 Conclusiones

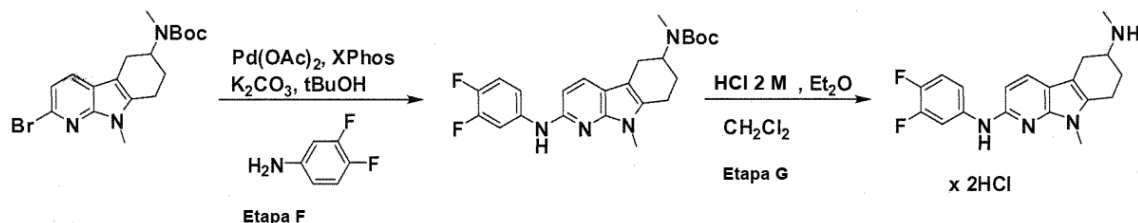
Se prepararon elementos estructurales enantioméricamente puros mediante separación de la mezcla racémica mediante cristalización de sales diastereoméricas. La pureza de los elementos estructurales enantioméricos individuales fue 97,8 % de ee para el enantiómero A y 97,7 % de ee para el enantiómero B.

Ejemplo 214: Preparación de los compuestos 214a y 214b (enantiómeros del compuesto 26) usando los compuestos del título del Ejemplo preparativo 336 (separación de diastereómeros)

214.1 Objetivo y diseño del estudio

El objetivo de este estudio era sintetizar los compuestos 214a y 214b, los dos enantiómeros del compuesto 26 usando elementos estructurales enantioméricamente enriquecidos preparados mediante separación de diastereómeros.

214.2 Esquema de síntesis del compuesto enantioméricamente enriquecido 214b



Etapa A

Se añadió *tert*-butanol (2 ml) a una mezcla de 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo (XPhos, 0,036 g, 0,075 mmoles) y acetato de paladio (II) (0,0056 g, 0,025 mmoles). Se desgasificó la mezcla por sonicación durante 1 min mientras se pasaba una corriente de argón a través de la solución. Esta mezcla se calentó a ~100 °C en un baño de arena durante 1 min para generar el catalizador. A la solución de catalizador suavemente roja se añadió entonces el compuesto del título del Ejemplo preparativo 336 obtenido a partir del último diastereómero (0,1 g, 0,25 mmoles), 3,4-difluoroanilina comercialmente disponible (0,041 g, 0,31 mmoles) y carbonato de potasio (0,086 g, 0,625 mmoles). Se calentó la mezcla en un baño de arena a ~110 °C durante 3 h. Se diluyó la mezcla con acetato de etilo (100 ml) y agua (10 ml). Se separó la fase orgánica, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se retiraron los disolventes. Se purificó el residuo dos veces usando el sistema de purificación ultrarrápida en Biotage Isolera (MeOH/DCM: 0-1 % seguido por EtOAc/*n*-heptano: 10-30 %) proporcionando el compuesto del título como un sólido blanquecino (0,087 g, 97 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,49 (s, 9H), 2,04 (m, 2H), 2,69-2,85 (m, 7H), 3,70 (s, 3H), 4,29-4,50 (m a, 1H), 6,51 (d, 1H), 7,00-7,02 (m, 1H), 7,05-7,12 (m, 1H), 7,61 (m, 2H).

EM (ESI); m/z = 443,64 (MH⁺)

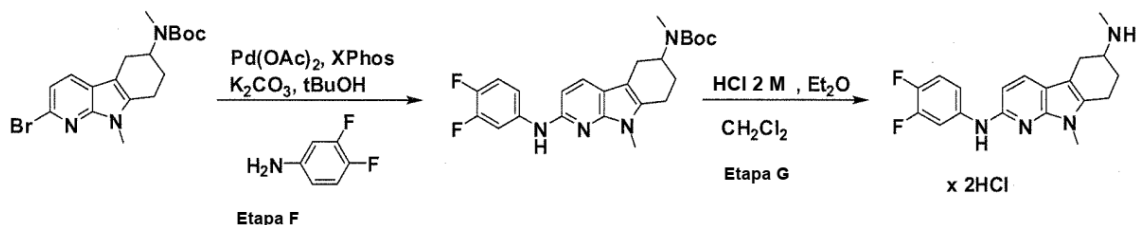
La Figura 8 muestra el precursor protegido con Boc del compuesto 214b derivado del último diastereómero

Etapa B

Se disolvió el compuesto del título de la Etapa A anterior (0,08 g, 0,045 mmoles) en diclorometano (2,0 ml) y se trató con una solución 2 M de cloruro de hidrógeno (2 ml) en dietil éter. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche y se recogió el precipitado por filtración. Se lavaron los sólidos con dietil éter (5 ml) y se secaron a presión reducida proporcionando el compuesto del título como un sólido blanquecino (0,068 g, 97 %).

RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6/\text{D}_2\text{O}$): δ = 1,90 (m, 1H), 2,25-2,28 (m, 1H), 2,50-2,64 (m, 1H), 2,64 (s, 3H), 2,75-2,88 (m, 2H), 3,10 (dd, 1H), 3,40 (m, 1H), 3,57 (s, 3H), 6,54 (d, 1H), 7,20-7,27 (m, 1H), 7,31 (m, 1H), 7,65 (d, 1H), 8,10-8,05 (m, 1H).

5 214.3 Esquema de síntesis del compuesto enantioméricamente enriquecido 214a



Se aplicó el mismo procedimiento para la Etapa A como se describe para la síntesis del compuesto 214b para el elemento estructural enantioméricamente enriquecido derivado del primer diastereómero del Ejemplo preparativo 336, dando el precursor protegido con Boc del compuesto 214a.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ = 1,49 (s, 9H), 2,04 (m, 2H), 2,69-2,85 (m, 7H), 3,70 (s, 3H), 4,29-4,50 (m, 1H), 6,51 (d, 1H), 7,00-7,02 (m, 1H), 7,05-7,12 (m, 1H), 7,61 (m, 2H). EM (ESI); m/z = 443,64 (MH^+)

La Figura 9 muestra el precursor protegido con Boc de 214a derivado del primer diastereómero

Se aplicó el mismo procedimiento para la Etapa B como se describe para la síntesis del compuesto 214b para el elemento estructural enantioméricamente enriquecido derivado del primer diastereómero, dando el compuesto 214a.

RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6/\text{D}_2\text{O}$): δ = 1,90 (m, 1H), 2,25-2,28 (m, 1H), 2,50-2,64 (m, 1H), 2,64 (s, 3H), 2,75-2,88 (m, 2H), 3,10 (dd, 1H), 3,40 (m, 1H), 3,57 (s, 3H), 6,54 (d, 1H), 7,20-7,27 (m, 1H), 7,31 (m, 1H), 7,65 (d, 1H), 8,10-8,05 (m, 1H).

214.4 Conclusiones

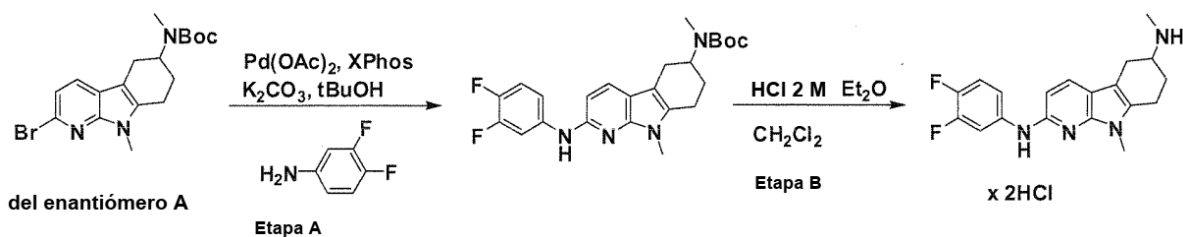
Se prepararon los compuestos enantioméricamente enriquecidos 214a y 214b usando los elementos estructurales obtenidos de la separación de diastereómeros. El elemento estructural derivado del primer diastereómero dio un compuesto enantioméricamente enriquecido (compuesto protegido con Boc 214a) que contenía 89 % del primer enantiómero y 10,6 % del último enantiómero. El elemento estructural derivado del último diastereómero dio un compuesto enantioméricamente enriquecido (compuesto protegido con Boc 214b) que contenía 28,5 % del primer enantiómero y 69,4 % del último enantiómero.

Ejemplo 215: Preparación de los compuestos 215a y 215b (enantiómeros del compuesto 26) usando los compuestos del título del Ejemplo preparativo 337 (separación por cristalización)

215.1 Objetivo y diseño del estudio

El objetivo de este estudio era sintetizar los compuestos 215a y 215b, los dos enantiómeros del compuesto 26 usando elementos estructurales enantioméricamente puros preparados mediante cristalización de sales diastereoméricas.

215.2 Esquema de síntesis del compuesto enantioméricamente puro 215b



Etapa A

Se añadió *tert*-butanol (13 ml) a una mezcla de 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo (XPhos, 0,119 g, 0,25 mmoles) y acetato de paladio (II) (0,0198 g, 0,084 mmoles). Se desgasificó la mezcla por sonicación durante 1 min mientras se pasaba una corriente de argón a través de la solución. Esta mezcla se calentó a -100 °C en un baño de arena durante 1 min para generar el catalizador. A la solución de catalizador suavemente roja se añadió entonces el compuesto del título del Ejemplo preparativo 337 obtenido a partir del enantiómero que eluye primero A (0,33 g, 0,84 mmoles), 3,4-difluoroanilina comercialmente disponible (0,125 g, 0,99 mmoles) disuelta en 1 ml de *tert*-butanol y carbonato de potasio (0,257 g, 1,85 mmoles). Se calentó la mezcla en un baño de arena a ~110 °C durante 3 h. Se

diluyó la mezcla con acetato de etilo (250 ml) y agua (25 ml). Se separó la fase orgánica, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se retiraron los disolventes. Se purificó el residuo usando un sistema de purificación Biotage Isolera One empleando un gradiente de acetato de etilo/n-heptano (5/95 a 30/70) proporcionando el compuesto del título como un sólido blanquecino (0,35 g, 95 %).

RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ = 1,42 (s, 9H), 1,92-2,04 (m, 2H), 2,67 (m, 2H), 2,78-2,92 (m, 7H), 3,61 (s, 3H), 4,08-4,34 (m a, 1H), 6,53 (d, 1H), 7,25-7,33 (m, 1H), 7,35-7,38 (m, 1H), 7,65 (d, 1H), 8,17 (dd, 1H), 9,16 (s, 1H). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ = 1,58 (s, 9H), 2,10-2,18 (m, 2H), 2,82-3,00 (m, 7H), 3,77 (s, 3H), 4,34-4,63 (m a, 1H), 6,48 (s a, 1H), 6,60 (d, 1H), 7,09-7,12 (m, 1H), 7,13-7,22 (m, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,85 (ddd, 1H).

EM (ESI); m/z = 443,64 (MH^+)

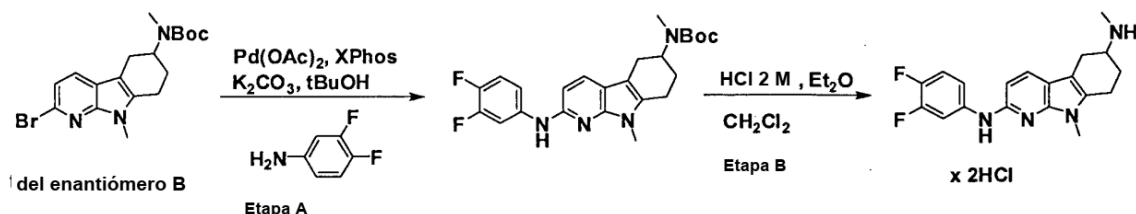
Etapas B

Se disolvió el compuesto del título de la Etapa A anterior (0,35 g, 0,79 mmoles) en diclorometano (8 ml). Se enfrió la solución a 0 °C y entonces se trató con una solución 2 M de cloruro de hidrógeno (8 ml) en dietil éter. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche y se recogió el precipitado por filtración. Se lavaron los sólidos con dietil éter (15 ml) y se secaron proporcionando el compuesto del título como un sólido blanquecino (0,32 g, 95 %).

RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6/\text{D}_2\text{O}$): δ = 1,85-1,95 (m, 1H), 2,25-2,28 (m, 1H), 2,59-2,64 (m, 1H), 2,64 (s, 3H), 2,73-2,88 (m, 2H), 3,10 (dd, 1H), 3,40 (m, 1H), 3,57 (s, 3H), 6,54 (d, 1H), 7,20-7,27 (m, 1H), 7,32-7,34 (m, 1H), 7,65 (d, 1H), 8,10-8,05 (m, 1H).

$[\alpha]^{25}_D$ = - 54,0° (c 0,1, MeOH)

215.3 Esquema de síntesis del compuesto enantioméricamente puro 215a



Etapas A

Se añadió *tert*-butanol (4 ml) a una mezcla de 2-dicyclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo (XPhos, 0,031 g, 0,065 mmoles) y acetato de paladio (II) (0,0049 g, 0,022 mmoles). Se desgasificó la mezcla por sonicación durante 1 min mientras se pasaba una corriente de argón a través de la solución. Esta mezcla se calentó a ~100 °C en un baño de arena durante 1 min para generar el catalizador. A la solución de catalizador suavemente roja se añadió entonces el compuesto del título del Ejemplo preparativo 337 obtenido a partir del enantiómero que eluye posteriormente B (0,086 g, 0,218 mmoles), 3,4-difluoroanilina comercialmente disponible (0,024 ml, 0,240 mmoles) disuelta en 1 ml de *tert*-butanol y carbonato de potasio (0,060 g, 0,436 mmoles). Se calentó la mezcla en un baño de arena a ~110 °C durante 3 h. Se diluyó la mezcla con acetato de etilo (250 ml) y agua (25 ml). Se separó la fase orgánica, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se retiraron los disolventes. Se purificó el residuo usando un sistema de purificación Biotage Isolera One empleando un gradiente de acetato de etilo/n-heptano (10/90 a 30/70) proporcionando el compuesto del título como un sólido blanquecino (0,095 g, 98 %).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ = 1,49 (s, 9H), 2,04 (m, 2H), 2,69-2,85 (m, 7H), 3,70 (s, 3H), 4,29-4,50 (m a, 1H), 6,51 (d, 1H), 7,00-7,02 (m, 1H), 7,05-7,12 (m, 1H), 7,61 (m, 2H).

EM (ESI); m/z = 443,68 (MH^+)

Etapas B

Se disolvió el compuesto del título de la Etapa A anterior (0,095 g, 0,21 mmoles) en diclorometano (4 ml). Se enfrió la solución a 0 °C y entonces se trató con una solución 2 M de cloruro de hidrógeno (2 ml) en dietil éter. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche y se recogió el precipitado por filtración. Se lavaron los sólidos con dietil éter (10 ml) y se secaron proporcionando el compuesto del título como un sólido blanquecino (0,078 g, 87 %).

RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6/\text{D}_2\text{O}$): δ = 1,82-2,00 (m, 1H); 2,21-2,35 (m, 1H); 2,57-2,70 (m, 4H); 2,72-2,93 (m, 2H); 3,10 (dd, 1H); 3,34-3,48 (m, 1H); 3,58 (s, 3H); 6,56 (d, 1H); 7,25 (q, 1H); 7,31-7,40 (m, 1H); 7,66 (d, 1H); 8,10 (dd, 1H).

EM (ESI); m/z = 343,78 (M^+H)

$[\alpha]^{25}_D$ = + 20,0° (c 0,1, MeOH)

215.4 Conclusiones

Se prepararon los compuestos enantioméricamente puros 215a y 215b usando los elementos estructurales enantioméricos obtenidos mediante cristalización de sales diastereoméricas.

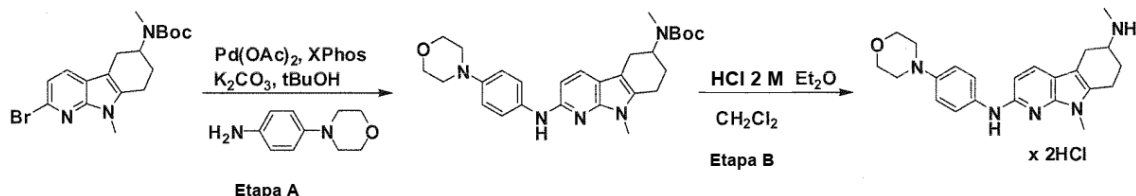
Ejemplo 216: Preparación de los compuestos 216a y 216b (enantiómeros de compuesto 42) usando los

compuestos del título del Ejemplo preparativo 336 (separación de diastereómeros)

216.1 Objetivo y diseño del estudio

- 5 El objetivo de este estudio era sintetizar los compuestos 216a y 216b, los dos enantiómeros del compuesto 42 usando elementos estructurales enantioméricamente enriquecidos preparados mediante separación de diastereómeros.

216.2 Esquema de síntesis del compuesto enantioméricamente enriquecido 216b



Etapa A

Se añadió *tert*-butanol (2 ml) a una mezcla de 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo (XPhos, 0,0108 g, 0,022 mmoles) y acetato de paladio (II) (0,0017 g, 0,0076 mmoles). Se desgasificó la mezcla por sonicación durante 1 min mientras se pasaba una corriente de argón a través de la solución. Esta mezcla se calentó a ~100 °C en un baño de arena durante 1 min para generar el catalizador. A la solución de catalizador suavemente roja se añadió entonces el compuesto del título del Ejemplo preparativo 336 obtenido a partir del último diastereómero (0,03 g, 0,076 mmoles), 4-morfolinoanilina comercialmente disponible (0,0169 g, 0,095 mmoles) y carbonato de potasio (0,0262 g, 0,19 mmoles). Se calentó la mezcla en un baño de arena a ~110 °C durante 3 h. Se diluyó la mezcla con acetato de etilo (100 ml) y agua (10 ml). Se separó la fase orgánica, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se retiraron los disolventes. Se purificó el residuo dos veces usando una purificación de purificación ultrarrápida Biotage Isolera (MeOH/DCM: 0-1 % seguido por EtOAc/n-heptano: 10-30 %) proporcionando el compuesto del título como un sólido blanquecino (0,024 g, 64 %).

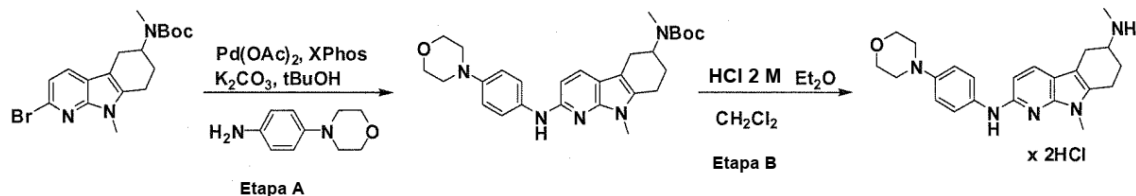
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,49 (s, 9H), 2,02 (m, 2H), 2,76-2,86 (m, 6H), 3,02-3,32 (m, 2H), 3,63 (s, 3H), 3,88 (m, 4H), 4,31-4,52 (m a, 1H), 6,93 (s a, 1H), 7,17-7,19 (m, 1H), 7,24-7,27 (m, 1H), 7,52 (s a, 1H).
EM (ESI); m/z = 492,72 (MH⁺)

Etapa B

Se disolvió el compuesto del título de la Etapa A anterior (0,02 g, 0,040 mmoles) en diclorometano (2,0 ml) y se trató con una solución 2 M de cloruro de hidrógeno (0,5 ml) en dietil éter. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche y se recogió el precipitado por filtración. Se lavaron los sólidos con dietil éter (5 ml) y se secaron a presión reducida proporcionando el compuesto del título como un sólido blanco (0,016 g, 99 %).

RMN ¹H (400 MHz, D₂O): δ = 2,11 (m, 1H), 2,36 (m, 1H), 2,71-2,79 (m, 6H), 3,06-3,13 (m, 1H), 3,53 (m, 8H), 4,0 (m, 4H), 6,59 (s, 1H), 7,4 (m, 2H), 7,55 (m, 2H), 7,77 (s, 1H).

216.2 Esquema de síntesis del compuesto enantioméricamente enriquecido 216a



Se aplicó el mismo procedimiento para la Etapa A y B como se describe para la síntesis del compuesto 216b para el elemento estructural enantioméricamente enriquecido derivado del primer diastereómero del Ejemplo preparativo 336, dando el compuesto 216a.

EM (ESI); m/z = 391,99 (M+H)

216.4 Conclusiones

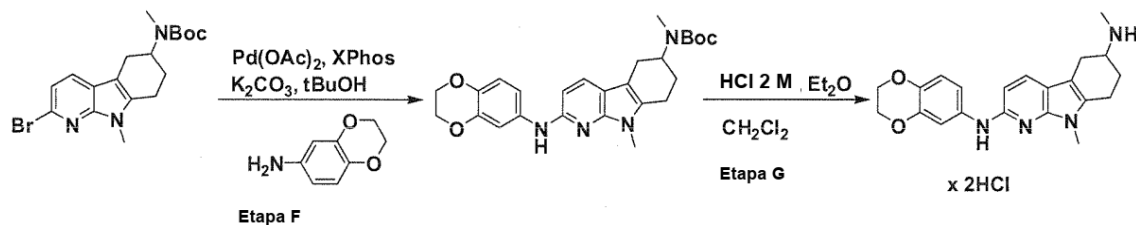
Se prepararon los compuestos enantioméricamente enriquecidos 216a y 216b usando los elementos estructurales obtenidos de la separación de diastereómeros.

Ejemplo 217: Preparación de los compuestos 217a y 217b (enantiómeros del compuesto 156) usando los compuestos del título del Ejemplo preparativo 336 (separación de diastereómeros)

217.1 Objetivo y diseño del estudio

El objetivo de este estudio era sintetizar los compuestos 217a y 217b, los dos enantiómeros del compuesto 156 usando elementos estructurales enantioméricamente enriquecidos preparados mediante separación de diastereómeros.

217.2 Esquema de síntesis del compuesto enantioméricamente enriquecido 217b



Etapa A

A una mezcla de XPhos (0,0108 mg, 0,023 mmoles) y acetato de paladio (II) (0,0017 g, 0,008 mmoles) se añadieron 4 ml de *tert*-butanol desgasificado (sonicado bajo una corriente de argón). Se calentó la solución resultante hasta 80 °C durante 90 s (hasta que se pudo observar un color rojo intenso). Se transfirió el catalizador activado a un segundo vial que contenía el compuesto del título del Ejemplo preparativo 336 obtenido del último diastereómero (0,030 g, 0,076 mmoles), 2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-6-amina (0,0115 g, 0,076 mmoles) y carbonato de potasio (0,021 g, 0,152 mmoles). Se calentó la mezcla resultante hasta 110 °C durante 3 h. Se concentró a sequedad la mezcla de reacción. Se purificó el residuo por el sistema de cromatografía ultrarrápida Biotage en EtOAc/n-heptano 15 % a 30 % proporcionando el compuesto del título como una espuma beis (0,036 g, 100 %).

EM (ESI); m/z = 465,70 (M+H)

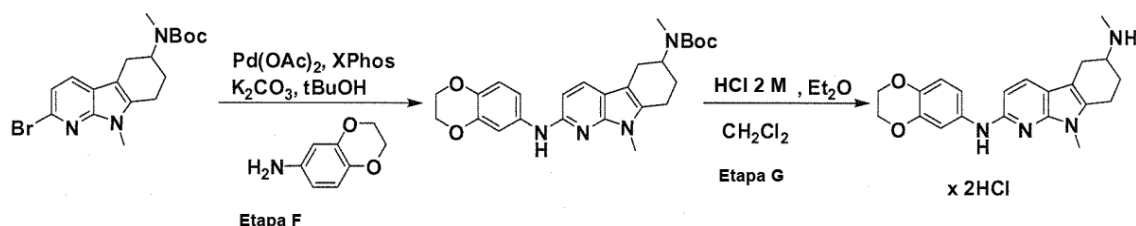
Etapa B

A una solución del compuesto del título de la Etapa A anterior (0,034 g, 0,073 mmoles) en 4 ml de diclorometano se añadió una solución 2 M de cloruro de hidrógeno en dietil éter (0,183 ml, 0,366 mmoles) y 0,050 ml de metanol. Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 12 h. Tras completarse, se concentró a sequedad la mezcla y se añadieron algunas gotas de MeOH para disolver el residuo. Finalmente se añadió EtOAc para precipitar el producto. Se filtró la suspensión y se secó a vacío durante 2 h proporcionando el compuesto del título como un sólido amarillo (0,016 g, 50 %).

RMN ¹H (400 MHz, MeOD): δ = 2,03-2,17 (m, 1H); 2,36-2,48 (m, 1H); 2,70-3,03 (m, 6H); 3,18-3,30 (m, 1H); 3,51-3,63 (m, 1H); 3,74 (s, 3H); 4,27 (s, 4H); 6,64 (d, J =8,0Hz, 1H); 6,78-7,05 (m, 3H); 8,05 (d, J =8,0Hz, 1H)

EM (ESI); m/z = 365,75 (M+H) / 406,79 (M+ACN+H)

217.3 Esquema de síntesis del compuesto enantioméricamente enriquecido 217a



Se aplicó el mismo procedimiento para la Etapa A que se describe para la síntesis del compuesto 217b para el elemento estructural enantioméricamente enriquecido derivado del primer diastereómero del Ejemplo preparativo 336, dando el precursor protegido con Boc del compuesto 217a.

EM (ESI); m/z = 465,70 (M+H)

Etapa B

Se aplicó el mismo procedimiento para la Etapa B que se describe para la síntesis del compuesto 217b para el elemento estructural enantioméricamente enriquecido derivado del primer diastereómero, dando el compuesto 217a (0,015 g, 42 %).

RMN ¹H (400 MHz, MeOD): δ = 2,03-2,19 (m, 1H); 2,34-2,49 (m, 1H); 2,70-3,06 (m, 6H); 3,18-3,36 (m, 1H); 3,50-3,65 (m, 1H); 3,74 (s, 3H); 4,26 (s, 4H); 6,64 (d, J =8,0Hz, 1H); 6,77-7,05 (m, 3H); 8,05 (d, J =8,0Hz, 1H)

EM (ESI); m/z = 365,74 (M+H) / 406,77 (M+ACN+H)

217.4 Conclusiones

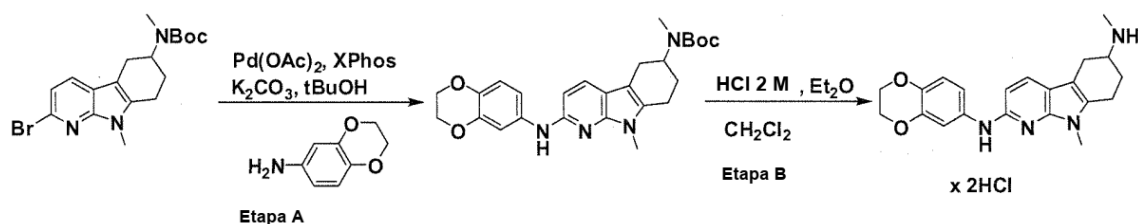
Se prepararon los compuestos enantioméricamente enriquecidos 217a y 217b usando los elementos estructurales obtenidos de la separación de diastereómeros.

5 Ejemplo 218: Preparación de los compuestos 218a y 218b (enantiómero del compuesto 156) usando el compuesto del título del Ejemplo preparativo 337 (separación por cristalización)

218.1 Objetivo y diseño del estudio

10 El objetivo de este estudio era sintetizar los compuestos 218a y 218b, los dos enantiómeros del compuesto 156 usando elementos estructurales enantioméricamente puros preparados mediante cristalización de sales diastereoméricas

218.2 Esquema de síntesis del compuesto enantioméricamente puro 218b



Etapa A

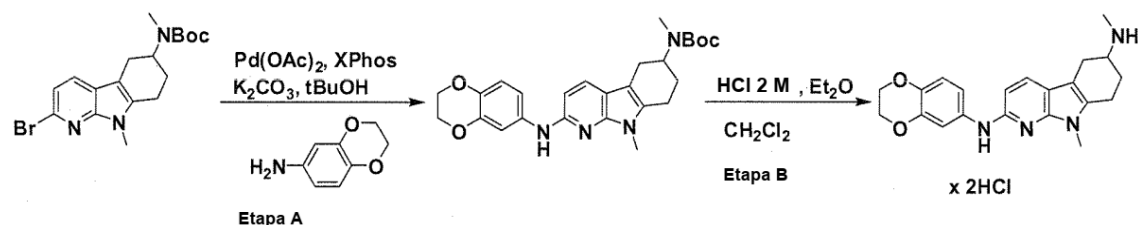
A una mezcla de XPhos (0,0272 mg, 0,057 mmoles) y acetato de paladio (II) (0,0042 g, 0,019 mmoles) se añadieron 4 ml de *tert*-butanol desgasificado (sonicado bajo una corriente de argón). Se calentó la solución resultante hasta 80 °C durante 90 s (hasta que se pudo observar un color rojo intenso). Se transfirió el catalizador activado a un segundo vial que contenía el compuesto del título del Ejemplo preparativo 337 obtenido del enantiómero que eluye primero A (0,075 g, 0,190 mmoles), 2,3-dihidrobencob[1,4]dioxin-6-amina (0,0288 mg, 0,190 mmoles) y carbonato de potasio (0,0526 mg, 0,380 mmoles). Se calentó la mezcla resultante hasta 110 °C durante 3 h. Se concentró a sequedad la mezcla de reacción. Se purificó el residuo por un sistema de cromatografía ultrarrápida Biotage en EtOAc/n-heptano 15 % a 35 % proporcionando el compuesto del título como un sólido blanco (0,083 g, 94 %). EM (ESI); m/z = 465,70 (M+H)

Etapa B

A una solución del compuesto del título de la Etapa A anterior (0,082 g, 0,177 mmoles) en 4 ml de diclorometano se añadió una solución 2 M de cloruro de hidrógeno en dietil éter (0,183 ml, 0,366 mmoles) y 0,050 ml de metanol. Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 12 h. Tras completarse, se concentró a sequedad la mezcla y se añadieron algunas gotas de MeOH para disolver el residuo. Finalmente se añadió EtOAc para precipitar el producto. Se filtró la suspensión y se secó a vacío durante 2 h proporcionando el compuesto del título como un sólido amarillento (0,074 g, 96 %).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,88-2,07 (m, 1H); 2,27-2,40 (m, 1H); 2,62 (t, J=5,2Hz, 3H); 2,67-2,95 (m, 3H); 3,10 (dd, J₁=5,2Hz, J₂=15,2Hz, 1H); 3,33-3,48 (m, 1H); 3,60 (s, 3H); 4,15-4,27 (m, 4H); 6,53 (d, J=8,4Hz, 1H); 6,75 (d, J=8,8Hz, 1H); 7,06 (dd, J₁=2,4Hz, 8,4Hz, 1H); 7,61 (s, 1H); 7,62 (d, J=10,0Hz, 1H); 7,60 (d, J=2,4Hz, 1H); 7,62 (d, J=8,4Hz, 1H); 9,23 (sl, 2H) EM (ESI); m/z = 365,75 (M+H) / 406,79 (M+ACN+H)

218.3 Esquema de síntesis del compuesto enantioméricamente enriquecido 218a



Se aplicó el mismo procedimiento para la Etapa A que se describe para la síntesis del compuesto 218b para el elemento estructural enantioméricamente puro derivado del enantiómero que eluye posteriormente B del Ejemplo preparativo 337, dando el precursor protegido con Boc del compuesto 218a.

EM (ESI); m/z = 465,70 (M+H)

Etapa B

Se aplicó el mismo procedimiento para la Etapa B que se describe para la síntesis del compuesto 218b para el elemento estructural enantioméricamente puro derivado del enantiómero que eluye posteriormente B, dando el compuesto 218a (0,069 g, 85 %) como un sólido amarillo claro.

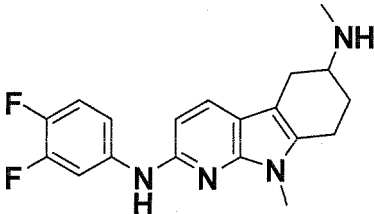
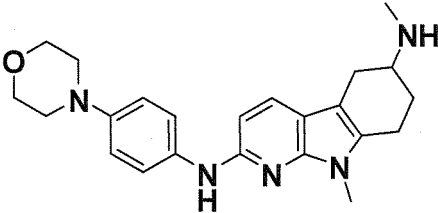
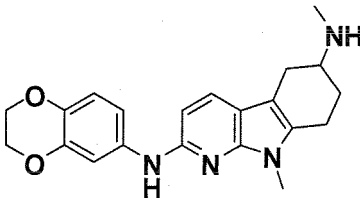
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,89-2,05 (m, 1H); 2,26-2,40 (m, 1H); 2,64 (t, J=5,2Hz, 3H); 2,67-2,95 (m, 3H); 3,10 (dd, J₁=4,4Hz, J₂=14,4Hz, 1H); 3,33-3,48 (m, 1H); 3,60 (s, 3H); 4,13-4,27 (m, 4H, bajo el pico del agua); 6,53 (d, J=8,4Hz, 1H); 6,76 (d, J=8,8Hz, 1H); 7,05 (dd, J₁=2,4Hz, 8,4Hz, 1H); 7,61 (s, 1H); 7,62 (d, J=10,0Hz, 1H); 9,18 (sl, 2H)

EM (ESI); m/z = 365,74 (M+H) / 406,77 (M+ACN+H)

10 Ejemplo 219: Inhibición de la agregación del péptido amiloide beta (Aβ)₁₋₄₂ (ensayo de ThT)

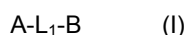
Se probaron los compuestos racémicos y sus enantiómeros para su capacidad para inhibir la agregación del péptido amiloide usando el ensayo de ThT. Para determinar la CI₅₀, se usaron las siguientes diluciones de los compuestos en el ensayo de ThT descrito anteriormente:

15 330 μM, 82,50 μM, 20,63 μM, 5,16 μM, 1,29 μM, 0,32 μM y 0,08 μM

Ejemplo		CI ₅₀ μM ensayo	1° CI ₅₀ μM ensayo	2° CI ₅₀ μM ensayo
26		12,2		16,8
214a	Se preparó usando el elemento estructural diastereomérico que eluye primero de la separación de diastereómeros	35,4		33,5
214b	Se preparó usando el elemento estructural diastereomérico que eluye posteriormente de la separación de diastereómeros	13,4		7,7
42		63,0		111,6
216a	Se preparó usando el elemento estructural diastereomérico que eluye primero de la separación de diastereómeros	99,3		54,9
216b	Se preparó usando el elemento estructural diastereomérico que eluye posteriormente de la separación de diastereómeros	45,0		34,5
156		39,7		26,7
217a	Se preparó usando el elemento estructural diastereomérico que eluye primero de la separación de diastereómeros	28		23,6
217b	Se preparó usando el elemento estructural diastereomérico que eluye posteriormente de la separación de diastereómeros	6,6		5,9

Se desvelan los siguientes puntos:

20 1. Un compuesto de la fórmula (I):

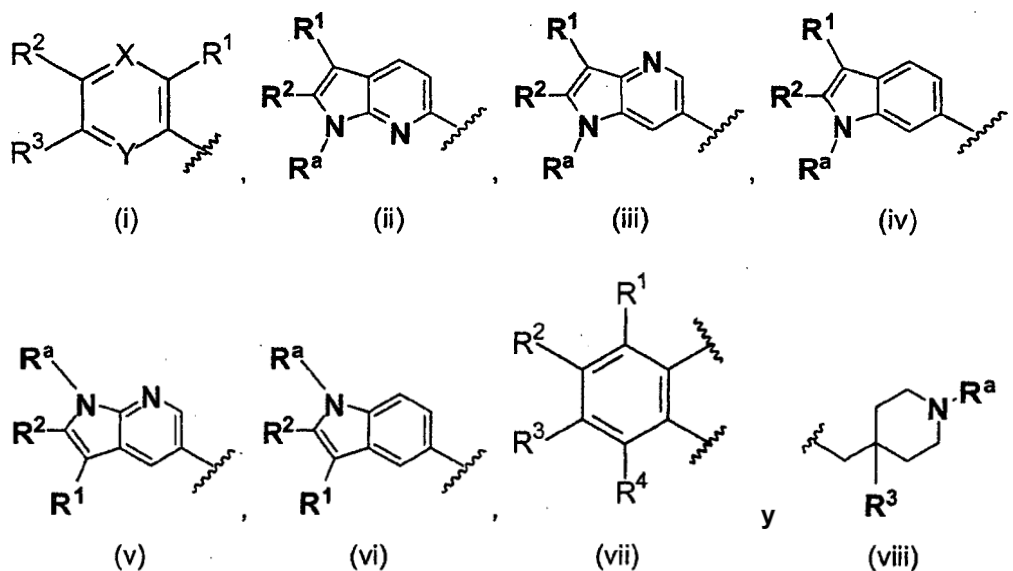


y todos los estereoisómeros, mezclas racémicas, sales farmacéuticamente aceptables, hidratos, solvatos y sus

polimorfos;
en donde

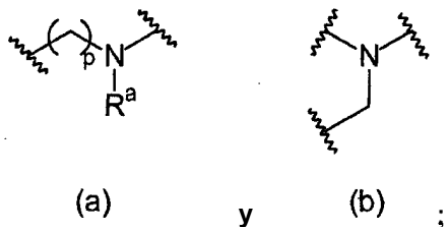
A se selecciona del grupo que consiste en

5

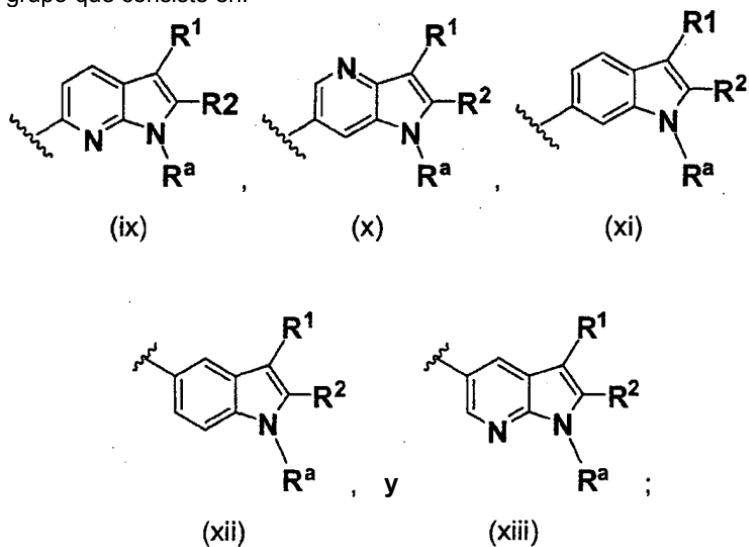


10

L₁ se selecciona direccionalmente del grupo que consiste en:



B se selecciona del grupo que consiste en:



15

en donde

R¹, R², R³ y R⁴ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno,

CN, CF₃, CONR³⁰R³¹, alquilo, -O-alquilo, -C(O)O-alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, fluoroalquilo, heterocicloalquilalquilo, alqueno, alquino, arilo, heteroarilo, arilalquilo y heteroarilalquilo, en donde alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, fluoroalquilo, heterocicloalquilalquilo, alqueno, alquino, arilo, heteroarilo, arilalquilo y heteroarilalquilo se pueden sustituir opcionalmente, o si cualquiera de los grupos R¹/R²/R³/R⁴ son adyacentes, se pueden tomar opcionalmente conjuntamente y pueden formar un anillo de 5 a 8 miembros que contiene átomos de carbono y opcionalmente uno o más heteroátomos seleccionados de O, S o N, u opcionalmente uno o más restos que contienen heteroátomo (por ejemplo, N, O y/o S) y en donde el anillo de 5 a 8 miembros se pueden sustituir por NR²⁰R²¹;

para cada aparición, R^a se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, haloalquilo, S(O)_tNR³⁰R³¹, S(O)_tR³⁰, C(O)OR³⁰, C(O)R³⁰ y C(O)NR³⁰R³¹;

para cada aparición, R^b se selecciona independientemente del grupo que consiste en: hidrógeno, halógeno, CN, CF₃, CONR³⁰R³¹, alquilo, -O-alquilo, -C(O)O-alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, fluoroalquilo, heterocicloalquilalquilo, alqueno, alquino, arilo, heteroarilo, arilalquilo y heteroarilalquilo, en donde alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, fluoroalquilo, heterocicloalquilalquilo, alqueno, alquino, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo y aminoalquilo se pueden sustituir opcionalmente;

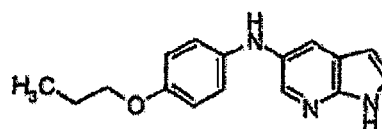
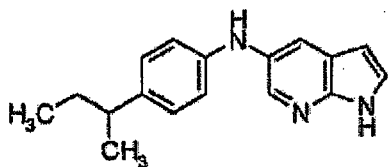
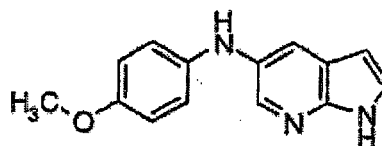
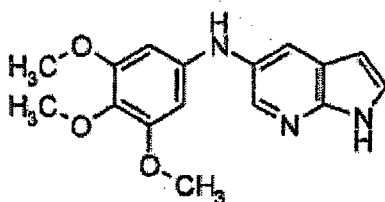
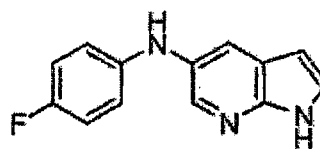
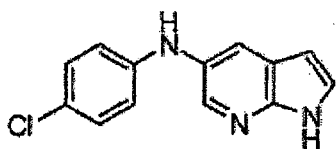
para cada aparición, R³⁰, R³¹, R²⁰ y R²¹ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en: hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, fluoroalquilo, heterocicloalquilalquilo, alqueno, alquino, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo y aminoalquilo, en donde alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, fluoroalquilo, heterocicloalquilalquilo, alqueno, alquino, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo y aminoalquilo se pueden sustituir opcionalmente, o en donde R²⁰ y R²¹, cuando se toman conjuntamente con el nitrógeno al que están unidos, pueden formar un anillo de 3 a 8 miembros que contiene átomos de carbono y opcionalmente uno o más heteroátomos adicionales seleccionados de O, S o N, u opcionalmente uno o más restos que contienen heteroátomo (por ejemplo, N, O y/o S) y en donde el anillo de 3 a 8 miembros se puede sustituir opcionalmente;

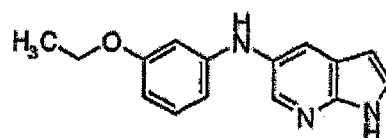
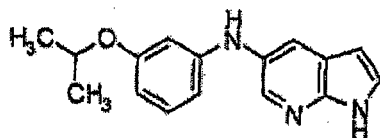
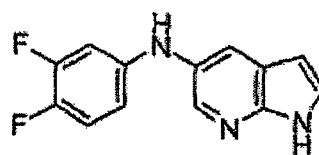
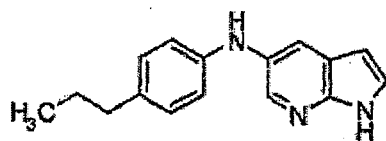
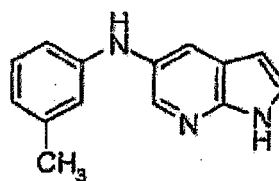
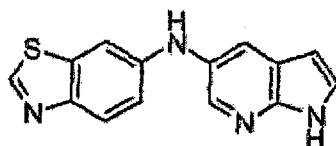
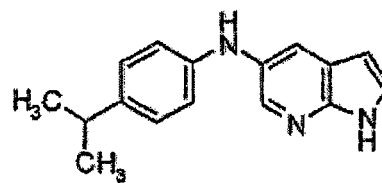
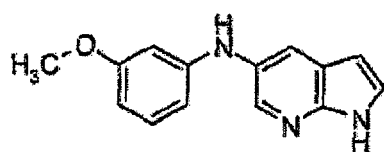
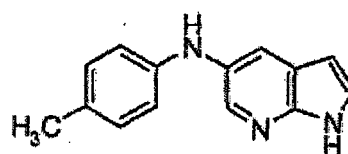
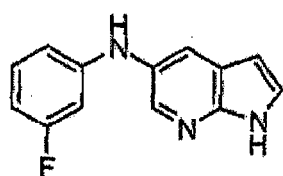
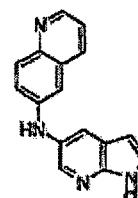
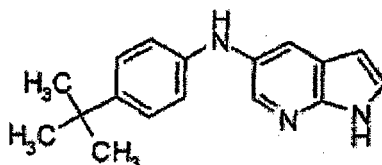
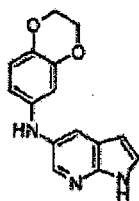
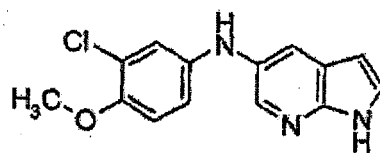
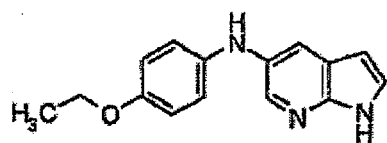
X e Y se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en CR^b y N;

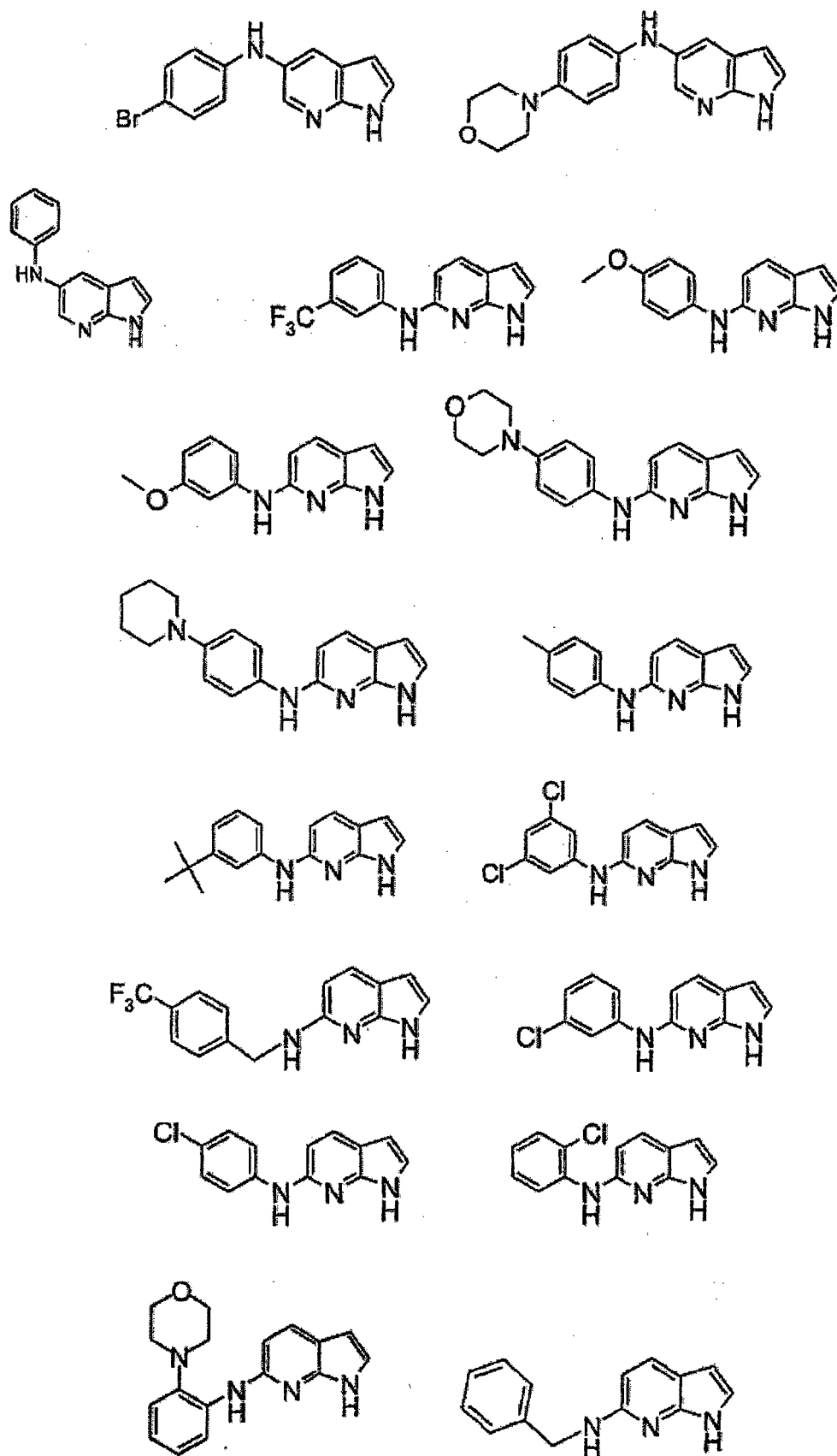
t es 1 o 2; y

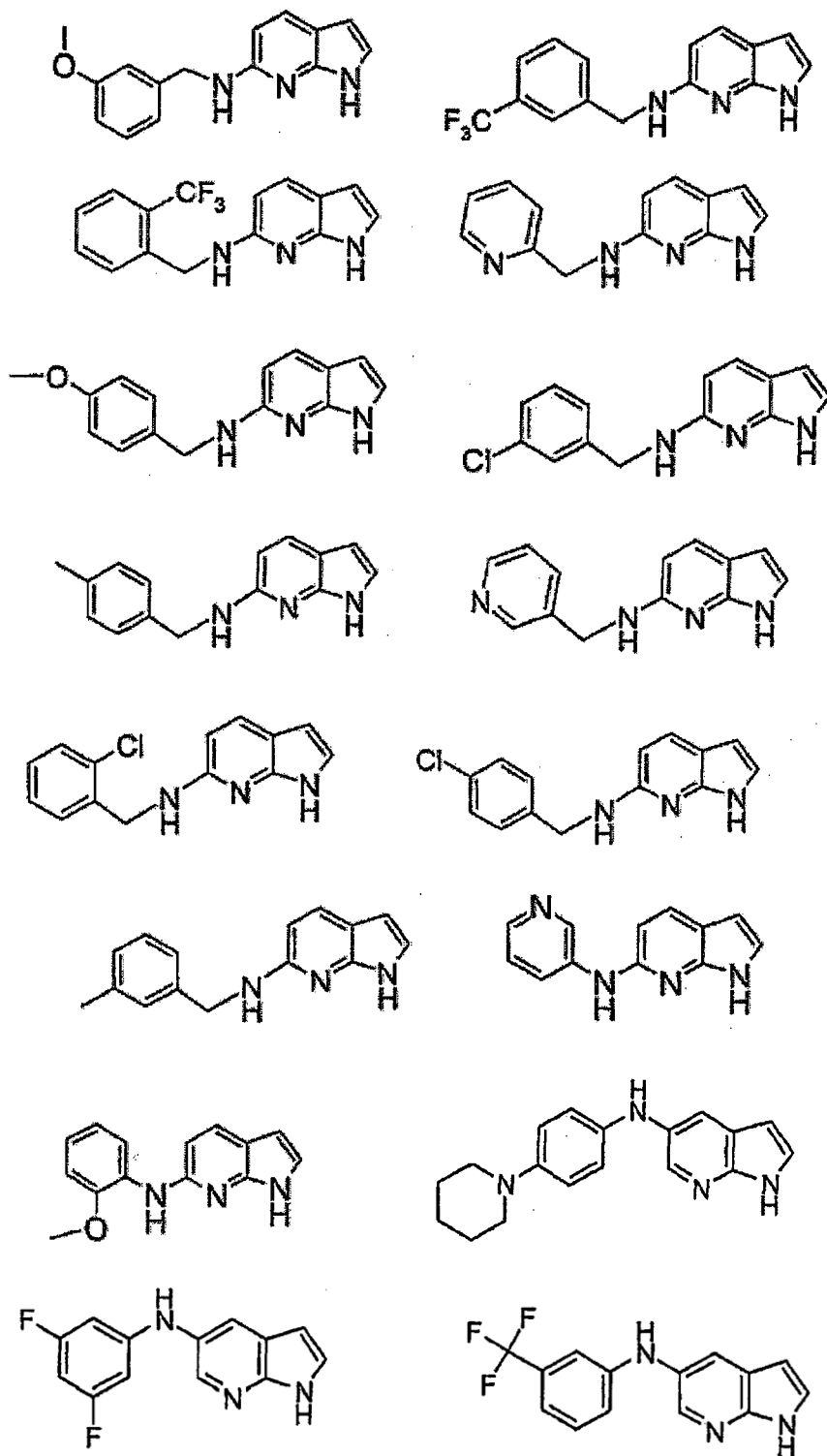
p es 0, 1 o 2

con la condición de que se excluyan los siguientes compuestos:







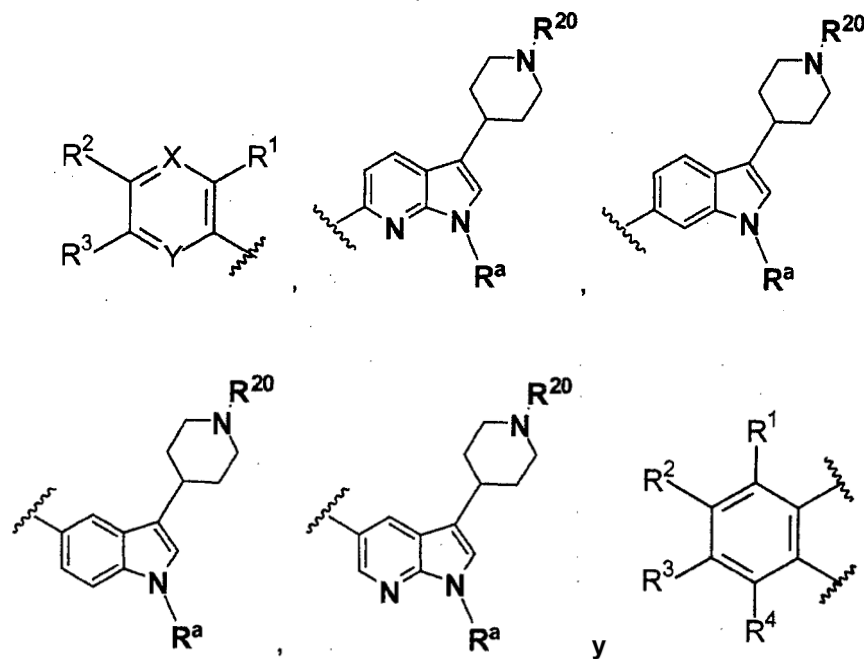


5

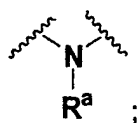
y

10

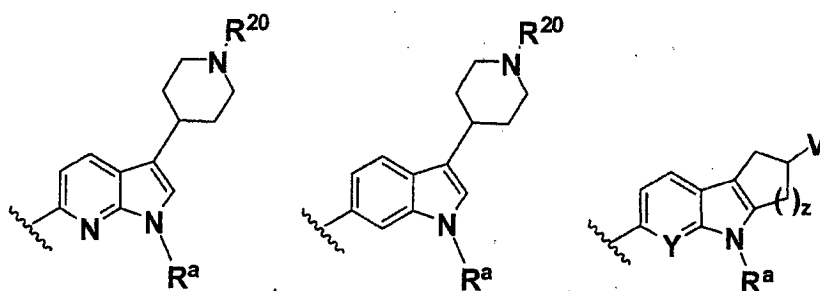
2. El compuesto del punto 1, en donde
A se selecciona del grupo que consiste en:



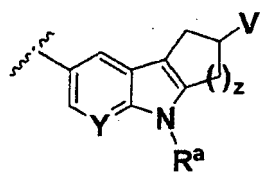
5 L_1 es



10 B se selecciona del grupo que consiste en:



y



15

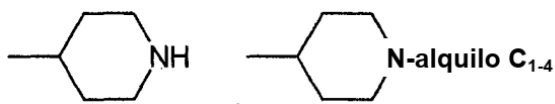
en donde:

20 $R^1, R^2, R^3, R^4, R^a, R^{20}, X$ e Y tienen los mismos significados que en el punto 1;
 V está ausente o es $NR^{20}R^{21}$ y
 z es 1 o 2.

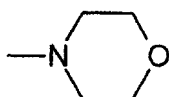
3. El compuesto del punto 1 o 2, en donde A tiene la fórmula (i).

4. El compuesto de cualquiera de los puntos anteriores, en donde L_1 tiene la fórmula (a) y preferentemente p es 0.

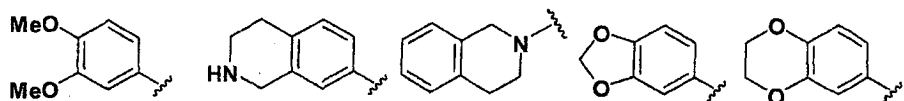
5. El compuesto de cualquiera de los puntos anteriores, en donde R^1 , R^2 , R^3 y R^4 se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, halógeno (tal como F), CN, CF_3 , $CONR^{30}R^{31}$, -O-alquilo, heterocicloalquilo (tal como



o

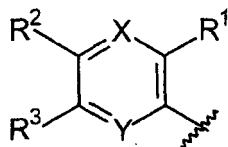


6. El compuesto del punto 1, en donde la fórmula (vii) en A se selecciona de

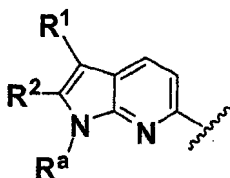


7. El compuesto de cualquiera de los puntos anteriores, en donde R^a es hidrógeno o alquilo C_{1-4} .

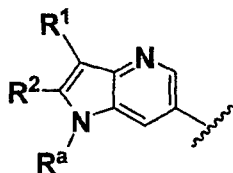
8. El compuesto del punto 1, en donde A tiene la fórmula (i)



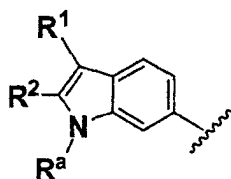
9. El compuesto del punto 1, en donde A tiene la fórmula (ii)



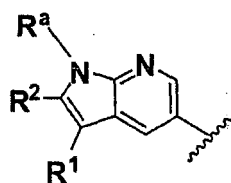
10. El compuesto del punto 1, en donde A tiene la fórmula (iii)



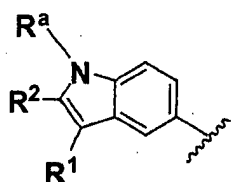
11. El compuesto del punto 1, en donde A tiene la fórmula (iv)



12. El compuesto del punto 1, en donde A tiene la fórmula (v)

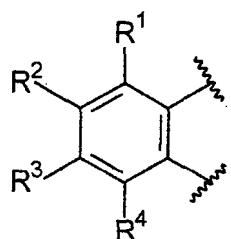


13. El compuesto del punto 1, en donde A tiene la fórmula (vi)



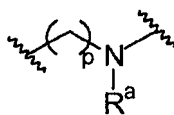
5

14. El compuesto del punto 1, en donde A tiene la fórmula (vii)



10

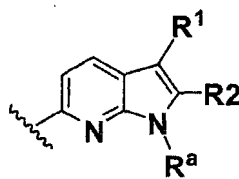
15. El compuesto del punto 1, en donde L₁ tiene la fórmula (a)



(a)

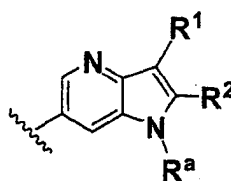
15

16. El compuesto del punto 1, en donde B tiene la fórmula (ix)

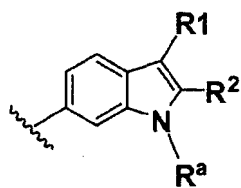


20

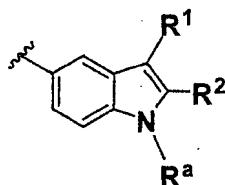
17. El compuesto del punto 1, en donde B tiene la fórmula (x)



18. El compuesto del punto 1, en donde B tiene la fórmula (xi)

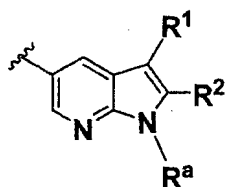


19. El compuesto del punto 1, en donde B tiene la fórmula (xii)



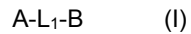
5

20. El compuesto del punto 1, en donde B tiene la fórmula (xiii)



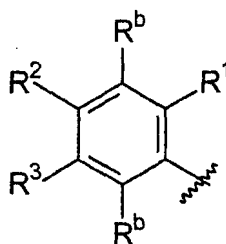
10

21. El compuesto del punto 1 que tiene la fórmula (I):



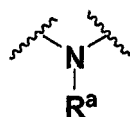
15 y todos los estereoisómeros, mezclas racémicas, sales farmacéuticamente aceptables, hidratos, solvatos y sus polimorfos;

en donde A es:



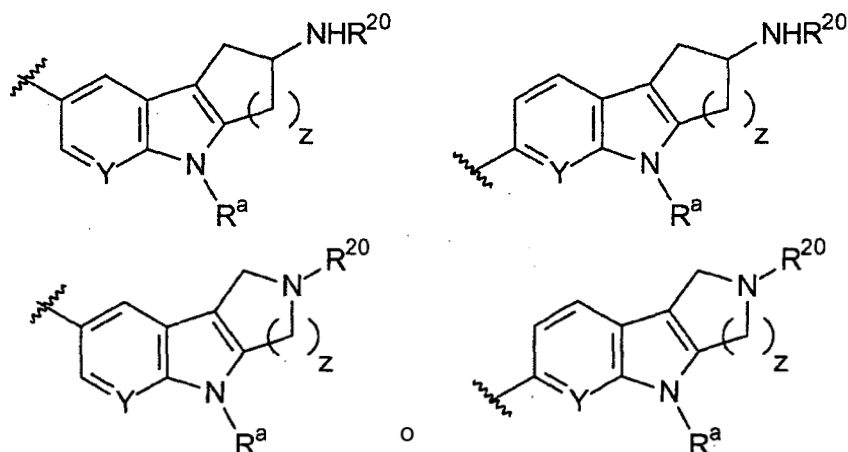
20

L₁ es:



25

B es:



en donde

R^1 y R^2 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, CN, CF_3 , $CONR^{30}R^{31}$, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, fluoroalquilo, heterocicloalquilalquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo y heteroarilalquilo, en donde alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, fluoroalquilo, heterocicloalquilalquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo y heteroarilalquilo se pueden sustituir opcionalmente, o si R^1 y R^2 son adyacentes, se pueden tomar opcionalmente conjuntamente y pueden formar un anillo de 5 o 6 miembros que contiene átomos de carbono y opcionalmente uno o dos heteroátomos seleccionados de O, S o N, o el resto que contiene heteroátomo NR^{50} ; R^3 es hidrógeno o halógeno;

R^a es hidrógeno o alquilo;

para cada aparición, R^b se selecciona independientemente del grupo que consiste en: hidrógeno, halógeno, CN, CF_3 , $CONR^{30}R^{31}$, alquilo, -O-alquilo, -C(O)O-alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, fluoroalquilo, heterocicloalquilalquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo y heteroarilalquilo, en donde alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, fluoroalquilo, heterocicloalquilalquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo y aminoalquilo se pueden sustituir opcionalmente;

para cada aparición, R^{30} , R^{31} , R^{20} y R^{21} se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, fluoroalquilo, heterocicloalquilalquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo y aminoalquilo, en donde alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, fluoroalquilo, heterocicloalquilalquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo y aminoalquilo se pueden sustituir opcionalmente;

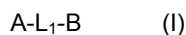
R^{50} es para cada aparición, R^{20} , $S(O)_tNR^{20}R^{21}$, $S(O)_tR^{20}$, $C(O)OR^{20}$, $C(O)R^{20}C(=NR^a)NR^{20}R^{21}$, $C(=NR^{20})NR^{21}R^a$, $C(=NOR^{20})R^{21}$ o $C(O)NR^{20}R^{21}$

Y es cada uno independientemente CH o N

t es 1 o 2; y

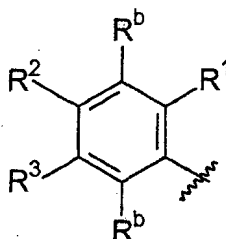
z es 1 o 2.

22. Un compuesto del punto 1 que tiene la fórmula (I):

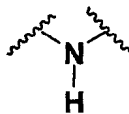


y todos los estereoisómeros, mezclas racémicas, sales farmacéuticamente aceptables, hidratos, solvatos y sus polimorfos;

en donde A es:

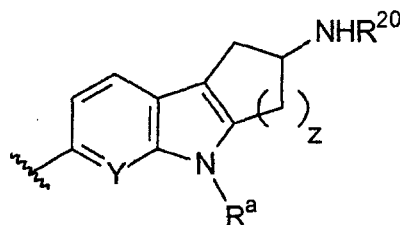


L_1 es:



B es:

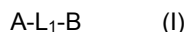
5



en donde

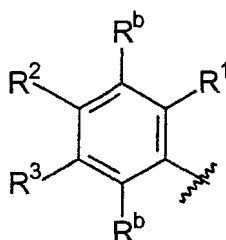
- 10 R^1 y R^2 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, CN, CF_3 , $CONR^{30}R^{31}$, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, fluoroalquilo, heterocicloalquilalquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo y heteroarilalquilo, en donde alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, fluoroalquilo, heterocicloalquilalquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo y heteroarilalquilo se pueden sustituir opcionalmente, o si R^1 y R^2 son adyacentes, se pueden tomar
- 15 opcionalmente conjuntamente y pueden formar un anillo de 5 o 6 miembros que contiene átomos de carbono y opcionalmente uno o dos heteroátomos seleccionados de O, S o N, o el resto que contiene heteroátomo NR^{50} ; R^3 es hidrógeno o halógeno; R^a es hidrógeno o alquilo;
- 20 para cada aparición, R^b se selecciona independientemente del grupo que consiste en: hidrógeno, halógeno, CN, CF_3 , $CONR^{30}R^{31}$, alquilo, -O-alquilo, -C(O)O-alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, fluoroalquilo, heterocicloalquilalquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo y heteroarilalquilo, en donde alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, fluoroalquilo, heterocicloalquilalquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo y aminoalquilo se pueden sustituir opcionalmente;
- 25 para cada aparición, R^{30} , R^{31} , R^{20} y R^{21} se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, fluoroalquilo, heterocicloalquilalquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo y aminoalquilo, en donde alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, fluoroalquilo, heterocicloalquilalquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo y aminoalquilo se pueden sustituir opcionalmente;
- 30 R^{50} es, para cada aparición, R^{20} , $S(O)_tNR^{20}R^{21}$, $S(O)_tR^{20}C(O)OR^{20}$, $C(O)R^{20}C(=NR^a)NR^{20}R^{21}$, $C(=NR^{20})NR^{21}R^a$, $C(=NOR^{20})R^{21}$ o $C(O)NR^{20}R^{21}$;
- Y es cada uno independientemente CH o N;
- t es 1 o 2; y
- 35 z es 1 o 2.

23. Un compuesto del punto 1 que tiene la fórmula (I):



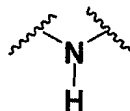
40 y todos los estereoisómeros, mezclas racémicas, sales farmacéuticamente aceptables, hidratos, solvatos y sus polimorfos;

en donde A es:

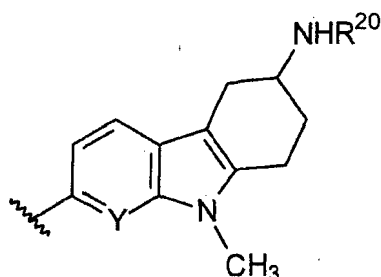


45

L₁ es:



5 B es:



10 en donde

R¹ y R² se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, CN, CF₃, CONR³⁰R³¹, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, fluoroalquilo, heterocicloalquilalquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo y heteroarilalquilo, en donde alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, fluoroalquilo, heterocicloalquilalquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo y heteroarilalquilo se pueden sustituir opcionalmente, o si R¹ y R² son adyacentes, se pueden tomar opcionalmente conjuntamente y pueden formar un anillo de 5 o 6 miembros que contiene átomos de carbono y opcionalmente uno o dos heteroátomos seleccionados de O, S o N, o el resto que contiene heteroátomo NR⁵⁰;

R³ es hidrógeno o halógeno;

R^a es hidrógeno o alquilo;

para cada aparición, R^b se selecciona independientemente del grupo que consiste en: hidrógeno, halógeno, CN, CF₃, CONR³⁰R³¹, alquilo, -O-alquilo, -C(O)O-alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, fluoroalquilo, heterocicloalquilalquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo y heteroarilalquilo, en donde alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, fluoroalquilo, heterocicloalquilalquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo y aminoalquilo se pueden sustituir opcionalmente;

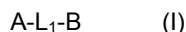
para cada aparición, R³⁰, R³¹, R²⁰ y R²¹ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, fluoroalquilo, heterocicloalquilalquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo y aminoalquilo, en donde alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, fluoroalquilo, heterocicloalquilalquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo y aminoalquilo se pueden sustituir opcionalmente;

R⁵⁰ es, para cada aparición, R²⁰, S(O)_tNR²⁰R²¹, S(O)_tR²⁰, C(O)OR²⁰, C(O)R²⁰C(=NR⁸)NR²⁰R²¹, C(=NR²⁰)NR²¹R^a, C(=NOR²⁰)R²¹ o C(O)NR²⁰R²¹;

Y es cada uno independientemente CH o N; y

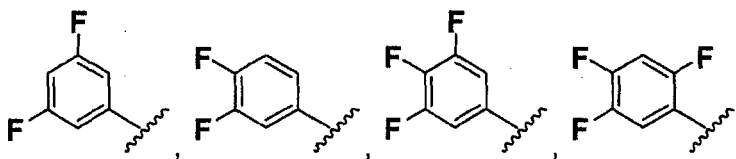
t es 1 o 2.

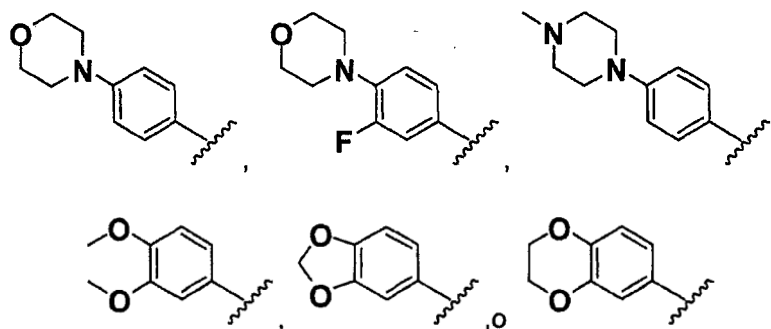
24. Un compuesto del punto 1 que tiene la fórmula (I):



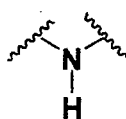
y todos los estereoisómeros, mezclas racémicas, sales farmacéuticamente aceptables, hidratos, solvatos y sus polimorfos;

en donde A es:

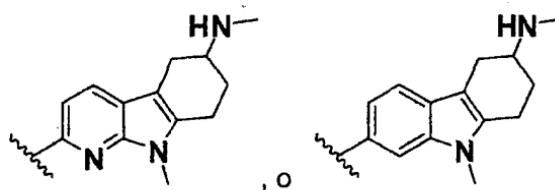




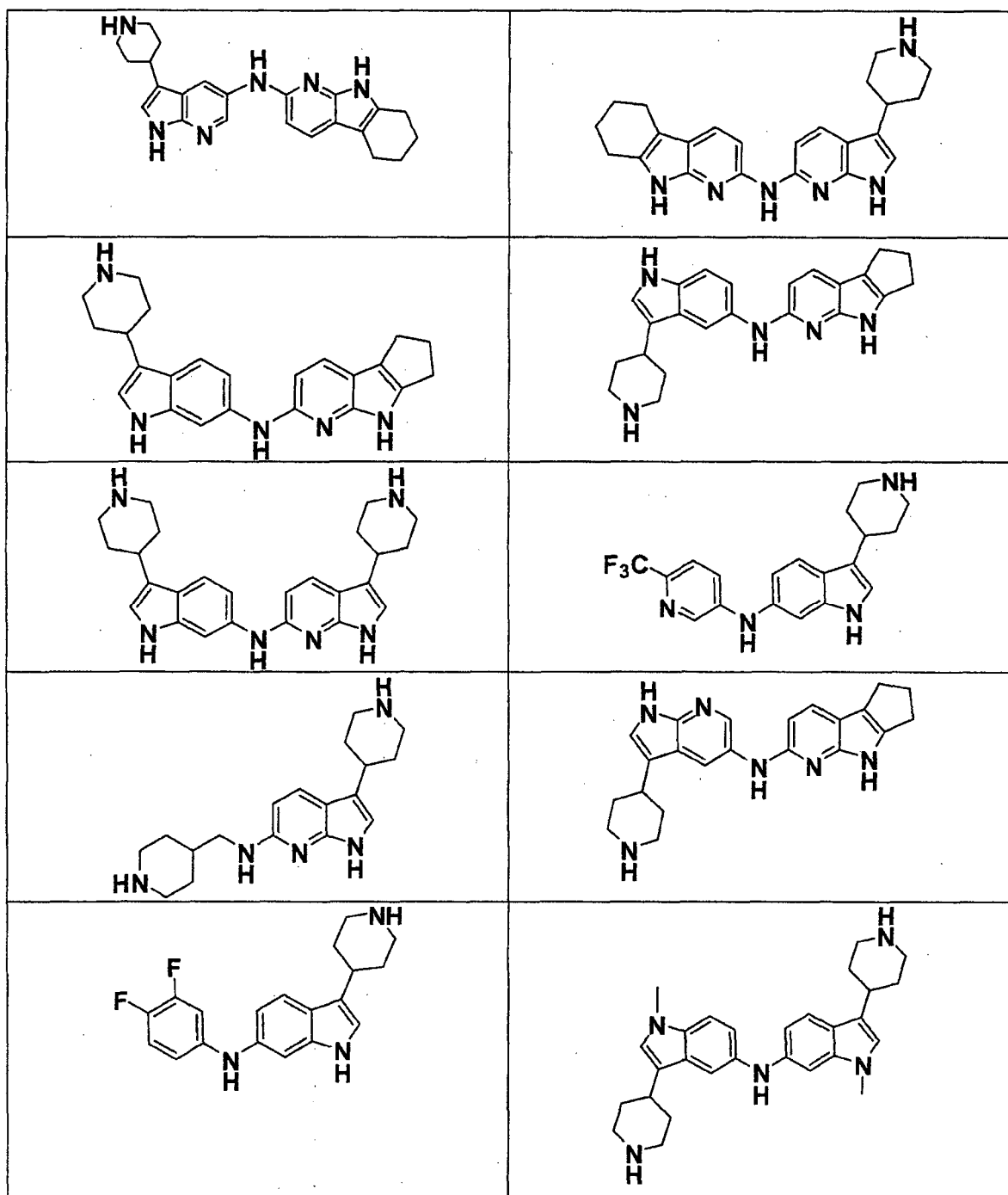
5 L₁ es:

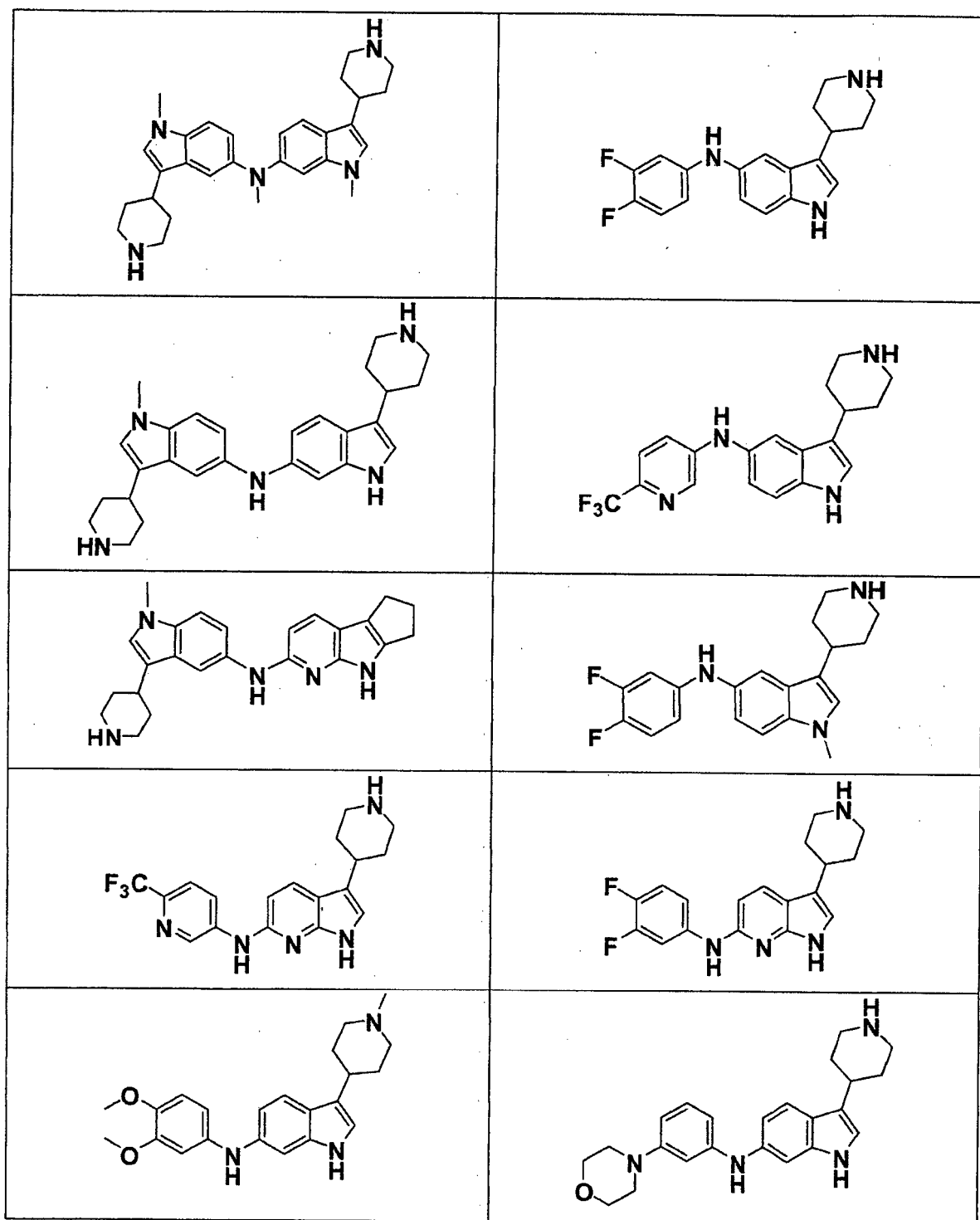


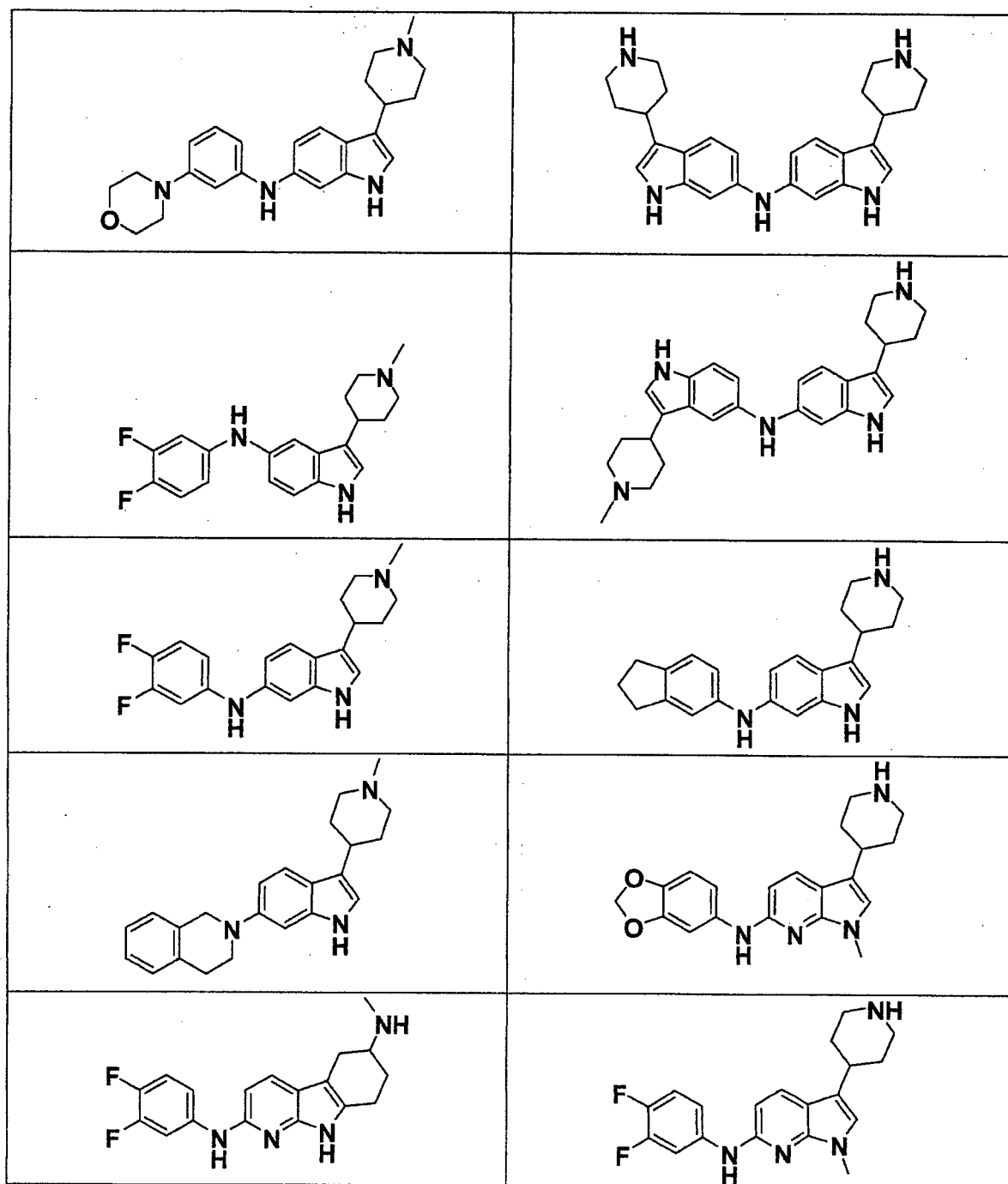
10 y
B es:

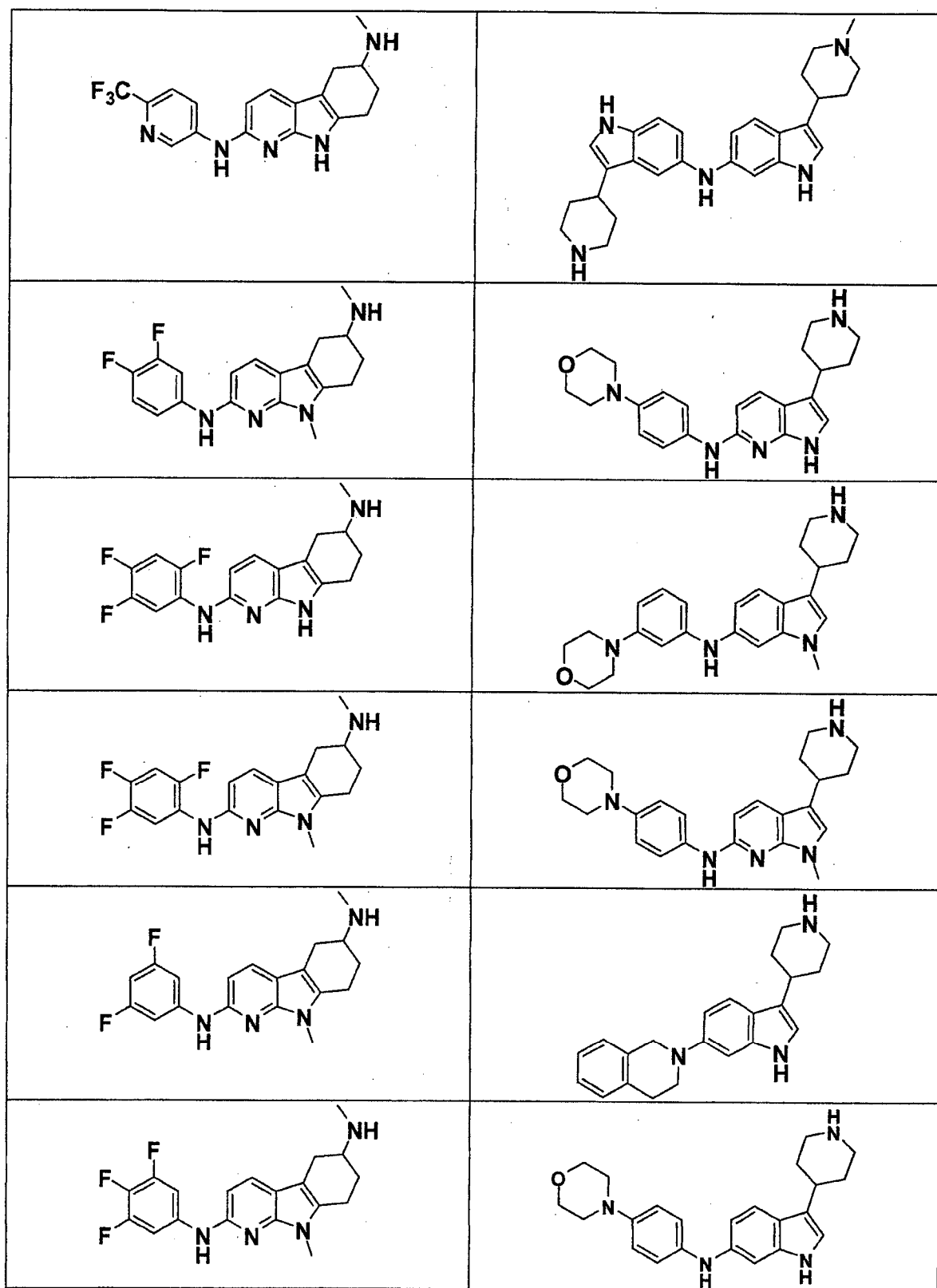


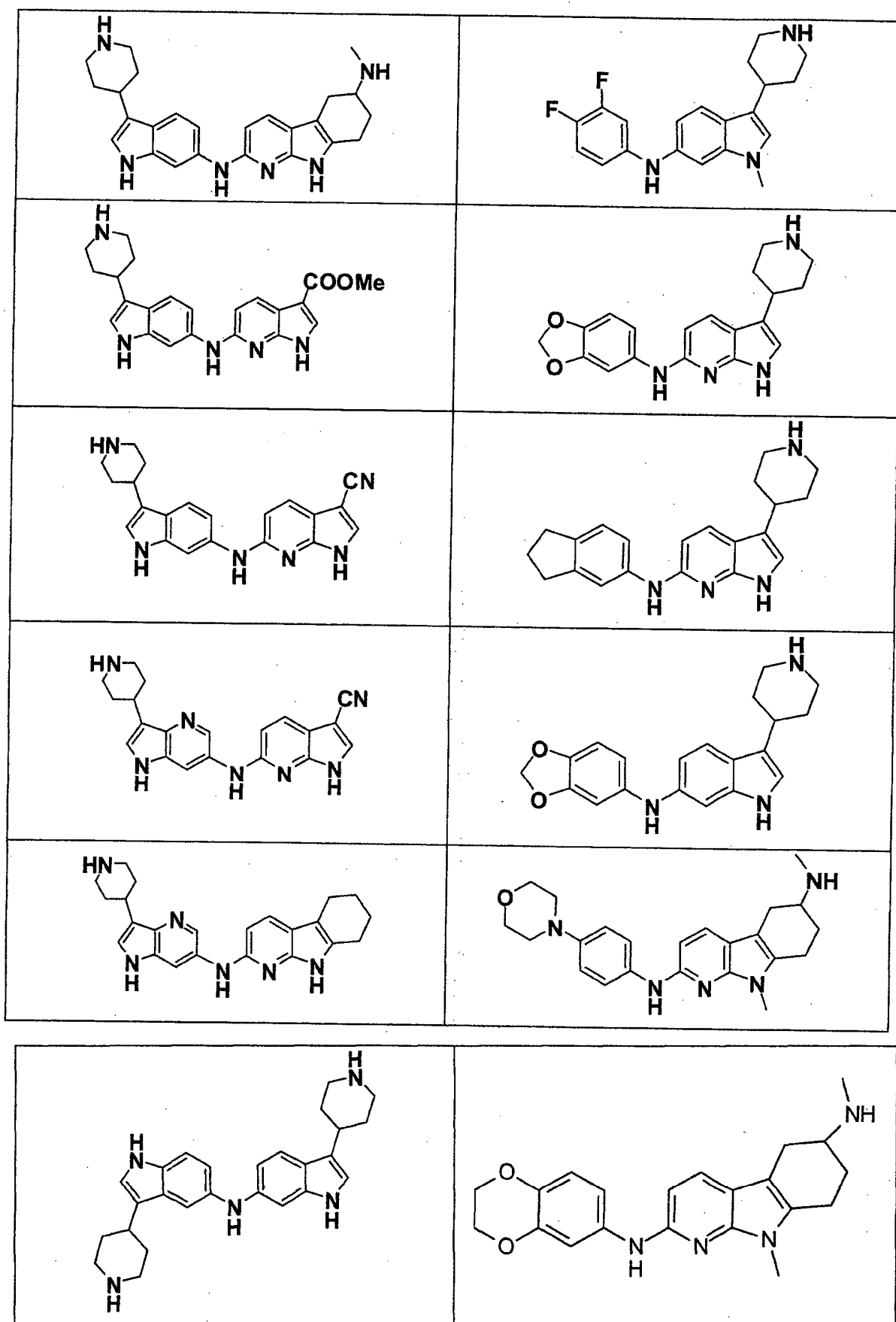
15 25. El compuesto de cualquiera de los puntos anteriores, en donde el compuesto se selecciona del grupo que consiste en











26. Un compuesto como se define en uno cualquiera de los puntos 1 a 25 que comprende un radionúclido en donde

se excluyen los compuestos excluidos en el punto 1.

27. Una formulación radiofarmacéutica que comprende un compuesto como se define en uno cualquiera de los puntos 1 a 25 que comprende un radionúclido en donde se excluyen o no se excluyen los compuestos excluidos en el punto 1.
28. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto como se define en uno cualquiera de los puntos 1 a 25 en donde se excluyen los compuestos excluidos en el punto 1.
29. La composición farmacéutica del punto 28 que comprende además un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.
30. Uso del compuesto como se define en uno cualquiera de los puntos 1 a 25 en donde se excluyen o no se excluyen los compuestos excluidos en el punto 1 para la preparación de un medicamento para tratar o prevenir una enfermedad o afección asociada a una proteína amiloide y/o de tipo amiloide.
31. El uso del punto 30, en donde la enfermedad es un trastorno neurológico.
32. El uso del punto 31, en donde el trastorno neurológico es enfermedad de Alzheimer (AD), demencia con cuerpos de Lewy (DCL), síndrome de Down, hemorragia cerebral hereditaria con amiloidosis (tipo holandés), el complejo Guam-Parkinson-demencia o deterioro cognitivo leve (DCL).
33. El uso del punto 32, en donde el trastorno neurológico es enfermedad de Alzheimer.
34. El uso del punto 30, en donde la enfermedad es parálisis supranuclear progresiva, esclerosis múltiple, miositis por cuerpos de inclusión (MCI), enfermedad de Creutzfeld-Jacob, enfermedad de Parkinson, demencia relacionada con VIH, esclerosis lateral amiotrófica (ELA), miositis por cuerpos de inclusión (MCI), diabetes de aparición en la adultez, amiloidosis cardíaca senil, tumores endocrinos, glaucoma, amiloidosis ocular, degeneración retiniana primaria, degeneración macular (tal como degeneración macular senil (DMS)), drusas del nervio óptico, neuropatía óptica, neuritis óptica o distrofia reticular.
35. Un método de tratamiento o prevención de una enfermedad o afección asociada a una proteína amiloide y/o de tipo amiloide que comprende administrar a un sujeto en necesidad de tal tratamiento una cantidad eficaz de un compuesto como se define en uno cualquiera de los puntos 1 a 25 en donde se excluyen o no se excluyen los compuestos excluidos en el punto 1.
36. El método del punto 35, en donde la enfermedad es un trastorno neurológico.
37. El método del punto 36, en donde el trastorno neurológico es enfermedad de Alzheimer (AD), demencia con cuerpos de Lewy (DCL), síndrome de Down, hemorragia cerebral hereditaria con amiloidosis (tipo holandés), el complejo Guam-Parkinson-demencia o deterioro cognitivo leve (DCL).
38. El método del punto 37, en donde el trastorno neurológico es enfermedad de Alzheimer.
39. El método del punto 35, en donde la enfermedad es parálisis supranuclear progresiva, esclerosis múltiple, miositis por cuerpos de inclusión (MCI), enfermedad de Creutzfeld-Jacob, enfermedad de Parkinson, demencia relacionada con VIH, esclerosis lateral amiotrófica (ELA), miositis por cuerpos de inclusión (MCI), diabetes de aparición en la adultez, amiloidosis cardíaca senil, tumores endocrinos, glaucoma, amiloidosis ocular, degeneración retiniana primaria, degeneración macular (tal como degeneración macular senil (DMS)), drusas del nervio óptico, neuropatía óptica, neuritis óptica o distrofia reticular).
40. El compuesto como se define en uno cualquiera de los puntos 1 a 25 en donde se excluyen o no se excluyen los compuestos excluidos en el punto 1 para su uso en el tratamiento o la prevención de una enfermedad o afección asociada a una proteína amiloide y/o de tipo amiloide.
41. El compuesto del punto 40, en donde la enfermedad es un trastorno neurológico.
42. El compuesto del punto 41, en donde el trastorno neurológico es enfermedad de Alzheimer (EA), demencia con cuerpos de Lewy (DCL), síndrome de Down, hemorragia cerebral hereditaria con amiloidosis (tipo holandés), el complejo Guam-Parkinson-demencia o deterioro cognitivo leve (DCL).
43. El compuesto del punto 42, en donde el trastorno neurológico es enfermedad de Alzheimer.
44. El compuesto del punto 40, en donde la enfermedad es parálisis supranuclear progresiva, esclerosis múltiple, miositis por cuerpos de inclusión (MCI), enfermedad de Creutzfeld-Jacob, enfermedad de Parkinson, demencia relacionada con VIH, esclerosis lateral amiotrófica (ELA), miositis por cuerpos de inclusión (MCI), diabetes de

aparición en la adultez, amiloidosis cardíaca senil, tumores endocrinos, glaucoma, amiloidosis ocular, degeneración retiniana primaria, degeneración macular (tal como degeneración macular senil (DMS)), drusas del nervio óptico, neuropatía óptica, neuritis óptica o distrofia reticular.

- 5 45. Una mezcla que comprende un compuesto como se define en uno cualquiera de los puntos 1 a 25 en donde se excluyen o no se excluyen los compuestos excluidos en el punto 1 y opcionalmente al menos un compuesto biológicamente activo adicional y/o un vehículo y/o un diluyente y/o un excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 10 46. La mezcla según el punto 45, en donde el compuesto biológicamente activo adicional es un compuesto usado en el tratamiento de amiloidosis.
- 15 47. La mezcla según el punto 45 o 46, en donde el compuesto biológicamente activo adicional se selecciona del grupo que consiste en anticuerpos, vacunas, compuestos contra estrés oxidativo, compuestos antiapoptóticos, quelantes de metal, inhibidores de la reparación de ADN tales como pirenzepina y metabolitos, ácido 3-amino-1-propanosulfónico (3APS), 1,3-propanodisulfonato (1,3PDS), activadores de α -secretasa, inhibidores de β - y γ -secretasa, proteínas tau, neurotransmisores, rompedores de hojas β , atrayentes para componentes celulares de limpieza / agotamiento de amiloide beta, inhibidores de amiloide-beta truncado en el extremo N que incluyen amiloide-beta 3-42 piroglutamatado, moléculas antiinflamatorias, o inhibidores de la acetilcolinesterasa (ChEIs) tales como tacrina, rivastigmina, donepezilo y/o galantamina, agonistas de M1y otros fármacos que incluyen cualquier fármaco que modifica amiloide o tau y suplementos nutritivos.
- 20 48. La mezcla según el punto 47, en donde el compuesto biológicamente activo adicional es un inhibidor de la acetilcolinesterasa (ChEI).
- 25 49. La mezcla según el punto 47, en donde el compuesto biológicamente activo adicional se selecciona del grupo que consiste en tacrina, rivastigmina, donepezilo, galantamina, niacina y memantina.
- 30 50. La mezcla según el punto 45, en donde el compuesto biológicamente activo adicional es un anticuerpo, particularmente un anticuerpo monoclonal, que incluye cualquier anticuerpo funcionalmente equivalente o partes funcionales del mismo.
- 35 51. La mezcla según el punto 50, en donde el anticuerpo, particularmente el anticuerpo monoclonal, que incluye cualquier anticuerpo funcionalmente equivalente o partes funcionales del mismo, es un anticuerpo que se une a amiloide β .
- 40 52. La mezcla según el punto 50 o 51, en donde el anticuerpo, particularmente el anticuerpo monoclonal, que incluye cualquier anticuerpo funcionalmente equivalente o partes funcionales del mismo, es un anticuerpo que, tras la co-incubación con péptidos monoméricos amiloides y/o amiloides solubles poliméricos, particularmente con péptidos monoméricos amiloides β tales como, por ejemplo, péptidos monoméricos A β 1-39; 1-40, 1-41, o 1-42, y/o un péptido amiloide β soluble polimérico que comprende una pluralidad de las unidades monoméricas A β , pero especialmente con un péptido amiloide monomérico A β ₁₋₄₂ y/o soluble polimérico A β que comprende una pluralidad de las unidades monoméricas A β ₁₋₄₂, inhibe la agregación de los monómeros A β en fibrillas o filamentos poliméricos de alto peso molecular y, además, tras la co-incubación con fibrillas o filamentos amiloides poliméricos de alto peso molecular preformados formados por la agregación de péptidos monoméricos amiloides, particularmente péptidos monoméricos amiloides β tales como, por ejemplo, péptidos monoméricos A β 1-39; 1-40, 1-41, o 1-42, pero especialmente péptidos monoméricos A β ₁₋₄₂, es capaz de disgregar las fibrillas o filamentos poliméricos preformados.
- 45 53. La mezcla según el punto 50, en donde el anticuerpo es un anticuerpo quimérico o una parte funcional del mismo, o un anticuerpo humanizado o una parte funcional del mismo.
- 50 54. La mezcla según el punto 50, en donde el anticuerpo es un anticuerpo monoclonal seleccionado del grupo de anticuerpos que tienen las propiedades características de un anticuerpo producido por la línea celular de hibridoma:
- 55 a) FP 12H3, depositado el 1 de diciembre de 2005 y el 9 de diciembre de 2005, respectivamente, como DSM ACC2752;
b) FP 12H3-G2, depositado el 1 de diciembre de 2005 y el 9 de diciembre de 2005, respectivamente, como DSM ACC2750;
c) FP 12H3-G2, depositado el 1 de diciembre de 2005 y el 9 de diciembre de 2005, respectivamente, como DSM ACC2751;
- 60 d) ET 7E3, depositado el 8 de diciembre de 2005 como DSM ACC2755; y
e) EJ 7H3, depositado el 8 de diciembre de 2005 como DSM ACC2756.
- 65 55. La mezcla según el punto 50, en donde el anticuerpo es un anticuerpo monoclonal seleccionado del grupo de anticuerpos producido por la línea celular de hibridoma:

- a) FP 12H3, depositado el 1 de diciembre de 2005 y el 9 de diciembre de 2005, respectivamente, como DSM ACC2752;
 b) FP 12H3-C2, depositado el 1 de diciembre de 2005 y el 9 de diciembre de 2005, respectivamente, como DSM ACC2750;
 5 c) FP 12H3-G2, depositado el 1 de diciembre de 2005 y el 9 de diciembre de 2005, respectivamente, como DSM ACC2751;
 d) ET 7E3, depositado el 8 de diciembre de 2005 como DSM ACC2755; y
 e) EJ 7H3, depositado el 8 de diciembre de 2005 como DSM ACC2756.
- 10 56. La mezcla según el punto 50, en donde el anticuerpo es un anticuerpo humanizado que presenta una cadena ligera y una cadena pesada como se representa en SEQ ID No. 2 y SEQ ID No. 4 de la solicitud internacional N° PCT/US2007/073504.
- 15 57. La mezcla según el punto 50, en donde el anticuerpo es un anticuerpo humanizado que presenta una región variable de la cadena ligera y una región variable de la cadena pesada como se representa en SEQ ID No. 1 y SEQ ID No. 3 de la solicitud internacional NO. PCT/US2007/073504.
- 20 58. La mezcla según el punto 45, en donde el compuesto biológicamente activo adicional es un fragmento de péptido antigénico A β que consiste en una extensión individual o repetitiva de una pluralidad de restos de aminoácidos contiguos de la parte del extremo N del péptido A β , particularmente una extensión de entre 13 y 15 restos de aminoácidos contiguos.
- 25 59. La mezcla según el punto 58, en donde el fragmento de péptido antigénico A β es un antígeno de péptido A β ₁₋₁₅.
60. La mezcla según el punto 58, en donde el antígeno de péptido A β ₁₋₁₅ péptido es un antígeno de péptido A β ₁₋₁₅ palmitoilado modificado por restos de palmitoiló unidos covalentemente, particularmente entre 2 y 4, más particularmente 4 restos, en cada extremo del péptido reconstituido en un liposoma.
- 30 61. La mezcla según uno cualquiera de los puntos 45 a 60, en donde el compuesto y/o el compuesto biológicamente activo adicional están presentes en una cantidad terapéuticamente eficaz.
- 35 62. Un método de recogida de datos para el diagnóstico de una enfermedad o afección asociada a amiloide en una muestra o un paciente que comprende:
- (a) poner una muestra o una parte o área del cuerpo específica del cuerpo sospechosa de contener una proteína amiloide en contacto con un compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25 en donde se excluyen o no se excluyen los compuestos excluidos en la reivindicación 1;
 40 (b) dejar que el compuesto se una a la proteína amiloide;
 (c) detectar el compuesto unido a la proteína; y
 (d) opcionalmente correlacionar la presencia o ausencia de compuesto que se une con la proteína amiloide con la presencia o ausencia de la proteína amiloide en la muestra o parte del cuerpo o área del cuerpo específica.
- 45 63. Un método de determinación del grado de carga de placas amiloidogénicas en un tejido y/o un líquido corporal que comprende:
- (a) proporcionar una muestra representativa del tejido y/o líquido corporal en investigación;
 (b) probar la muestra para la presencia de la proteína amiloide con un compuesto como se define en uno cualquiera de los puntos 1 a 25 en donde se excluyen o no se excluyen los compuestos excluidos en el punto 1;
 50 (c) determinar la cantidad de compuesto unido a la proteína amiloide; y
 (d) calcular la carga de placas en el tejido y/o líquido corporal.
- 55 64. El método según el punto 63, en donde la determinación en la etapa (c) se realiza de forma que la presencia o ausencia del compuesto que se une con la proteína amiloide se correlaciona con la presencia o ausencia de la proteína amiloide.
- 60 65. Un método de recogida de datos para determinar una predisposición a una enfermedad o afección asociada a amiloide en un paciente que comprende detectar la unión específica de un compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25, en donde se excluyen o no se excluyen los compuestos excluidos en la reivindicación 1, a una proteína amiloide en una muestra o *in situ* que comprende las etapas de:
- (a) poner la muestra o una parte o área del cuerpo específica del cuerpo que se sospecha que contiene la proteína amiloide en contacto con el compuesto como se define en uno cualquiera de los puntos 1 a 25 en donde se excluyen o no se excluyen los compuestos excluidos en el punto 1, compuesto que se une específicamente a la proteína amiloide;
 65

- (b) dejar que el compuesto se una a la proteína amiloide para formar un complejo de compuesto/proteína;
- (c) detectar la formación del complejo de compuesto/proteína;
- (d) opcionalmente correlacionar la presencia o ausencia del complejo de compuesto/proteína con la presencia o ausencia de la proteína amiloide en la muestra o parte del cuerpo o área del cuerpo específica; y
- (e) opcionalmente comparar la cantidad del complejo de compuesto/proteína con un valor de control normal.

66. Un método de recogida de datos para monitorizar la enfermedad residual mínima en un paciente tras el tratamiento con un anticuerpo o una composición de vacuna, en donde el método comprende:

- (a) poner una muestra o una parte o área del cuerpo específica del cuerpo sospechosa de contener una proteína amiloide en contacto con un compuesto como se define en uno cualquiera de los puntos 1 a 25 en donde se excluyen o no se excluyen los compuestos excluidos en el punto 1, compuesto que se une específicamente a la proteína amiloide;
- (b) dejar que el compuesto se una a la proteína amiloide para formar un complejo de compuesto/proteína;
- (c) detectar la formación del complejo de compuesto/proteína;
- (d) opcionalmente correlacionar la presencia o ausencia del complejo de compuesto/proteína con la presencia o ausencia de la proteína amiloide en la muestra o parte del cuerpo o área del cuerpo específica; y
- (e) opcionalmente comparar la cantidad del complejo de compuesto/proteína con un valor de control normal.

67. Un método de recogida de datos para predecir la sensibilidad de un paciente que está tratándose con un anticuerpo o una composición de vacuna que comprende:

- (a) poner una muestra o una parte o área del cuerpo específica del cuerpo sospechosa de contener una proteína amiloide en contacto con un compuesto como se define en uno cualquiera de los puntos 1 a 25 en donde se excluyen o no se excluyen los compuestos excluidos en el punto 1, compuesto que se une específicamente a la proteína amiloide;
- (b) dejar que el compuesto se una a la proteína amiloide para formar un complejo de compuesto/proteína;
- (c) detectar la formación del complejo de compuesto/proteína;
- (d) opcionalmente correlacionar la presencia o ausencia del complejo de compuesto/proteína con la presencia o ausencia de la proteína amiloide en la muestra o parte del cuerpo o área del cuerpo específica; y
- (e) opcionalmente comparar la cantidad del complejo de compuesto/proteína con un valor de control normal.

68. Un kit de prueba para la detección y/o el diagnóstico de una enfermedad o afección asociada a amiloide que comprende un compuesto como se define en uno cualquiera de los puntos 1 a 25, en donde se excluyen o no se excluyen los compuestos excluidos en el punto 1.

69. El kit de prueba según el punto 68 que comprende un recipiente que contiene uno o más compuestos como se define en uno cualquiera de los puntos 1 a 25, en donde se excluyen o no se excluyen los compuestos excluidos en el punto 1, e instrucciones para usar el compuesto con el fin de unir a una proteína amiloide para formar un complejo de compuesto/proteína y detectar la formación del complejo de compuesto/proteína de forma que la presencia o ausencia del complejo de compuesto/proteína se correlaciona con la presencia o ausencia de la proteína amiloide.

70. Uso del compuesto como se define en uno cualquiera de los puntos 1 a 25, en donde se excluyen o no se excluyen los compuestos excluidos en el punto 1, para la preparación de un medicamento para tratar o prevenir una enfermedad o afección ocular asociada a un cambio/anomalía patológica en el tejido del sistema visual, particularmente asociada a un cambio/anomalía patológica relacionada con amiloide-beta en el tejido del sistema visual.

71. El uso del punto 70, en donde la enfermedad o afección ocular se selecciona del grupo que consiste en degradación neuronal, déficits visuales corticales, glaucoma, cataratas debido a la deposición de amiloide-beta, amiloidosis ocular, degeneración retiniana primaria, degeneración macular, por ejemplo degeneración macular senil, drusas del nervio óptico, neuropatía óptica, neuritis óptica y distrofia reticular.

72. Un método de tratamiento o prevención de una enfermedad o afección ocular asociada a un cambio/anomalía patológica en el tejido del sistema visual, particularmente asociada a un cambio/anomalía patológica relacionada con amiloide-beta en el tejido del sistema visual que comprende administrar a un sujeto en necesidad de tal tratamiento una cantidad eficaz de un compuesto como se define en uno cualquiera de los puntos 1 a 25, en donde se excluyen o no se excluyen los compuestos excluidos en el punto 1.

73. El método del punto 72, en donde la enfermedad o afección ocular se selecciona del grupo que consiste en degradación neuronal, déficits visuales corticales, glaucoma, cataratas debido a la deposición de amiloide-beta, amiloidosis ocular, degeneración retiniana primaria, degeneración macular, por ejemplo degeneración macular senil, drusas del nervio óptico, neuropatía óptica, neuritis óptica y distrofia reticular.

74. Un compuesto como se define en uno cualquiera de los puntos 1 a 25, en donde se excluyen o no se excluyen

los compuestos excluidos en el punto 1 para su uso en el tratamiento o la prevención de una enfermedad o afección ocular asociada a un cambio/anomalía patológica en el tejido del sistema visual, particularmente asociada a un cambio/anomalía patológica relacionada con amiloide-beta en el tejido del sistema visual.

- 5 75. El compuesto del punto 74, en donde la enfermedad o afección ocular se selecciona del grupo que consiste en degradación neuronal, déficits visuales corticales, glaucoma, cataratas debido a la deposición de amiloide-beta, amiloidosis ocular, degeneración retiniana primaria, degeneración macular, por ejemplo degeneración macular senil, drusas del nervio óptico, neuropatía óptica, neuritis óptica y distrofia reticular.
- 10 76. Un compuesto como se define en uno cualquiera de los puntos 1 a 25, en donde se excluyen o no se excluyen los compuestos excluidos en el punto 1, para su uso en inhibir la agregación de proteínas, en particular para su uso en inhibir la agregación de A β 1-42, agregación de tau o agregación de alfa-sinucleína.
- 15 77. Uso del compuesto como se define en uno cualquiera de los puntos 1 a 25, en donde se excluyen o no se excluyen los compuestos excluidos en el punto 1 para la preparación de un medicamento para (a) reducir la carga de placas de amiloide β , y/o (b) inhibir la formación de placas de amiloide β y/o (c) retrasar el aumento de carga de amiloide en el cerebro de un paciente.
- 20 78. Un método de (a) reducir la carga de placas de amiloide β , y/o (b) inhibir la formación de placas de amiloide β y/o (c) retrasar el aumento de carga de amiloide en el cerebro de un sujeto que comprende administrar a un sujeto en necesidad de tal tratamiento una cantidad eficaz de un compuesto como se define en uno cualquiera de los puntos 1 a 25, en donde se excluyen o no se excluyen los compuestos excluidos en el punto 1.
- 25 79. Un compuesto como se define en uno cualquiera de los puntos 1 a 25, en donde se excluyen o no se excluyen los compuestos excluidos en el punto 1, para su uso en (a) la reducción de la carga de placas de amiloide β , y/o (b) la inhibición de la formación de placas de amiloide β y/o (c) el retraso del aumento de carga de amiloide en el cerebro de un paciente.
- 30 80. El uso del punto 77, el método del punto 78 o el compuesto del punto 79, en donde reducir la carga de placas de amiloide β , inhibir la formación de placas de amiloide β y/o retrasar el aumento de carga de amiloide conducen a una reducción y/o mejora de los efectos de una enfermedad o afección provocada por o asociada a la formación y deposición de placas de amiloide β en el cerebro.
- 35 81. Use del compuesto como se define en uno cualquiera de los puntos 1 a 25, en donde se excluyen o no se excluyen los compuestos excluidos en el punto 1, para la preparación de un medicamento para retener o aumentar la capacidad de memoria cognitiva en un sujeto que padece deterioro de la memoria.
- 40 82. Un método de retención o aumento de la capacidad de memoria cognitiva en un sujeto que padece deterioro de la memoria que comprende administrar a un sujeto en necesidad de tal tratamiento una cantidad eficaz de un compuesto como se define en uno cualquiera de los puntos 1 a 25, en donde se excluyen o no se excluyen los compuestos excluidos en el punto 1.
- 45 83. Un compuesto como se define en uno cualquiera de los puntos 1 a 25, en donde se excluyen o no se excluyen los compuestos excluidos en el punto 1, para su uso en la retención o el aumento de la capacidad de memoria cognitiva en un sujeto que padece deterioro de la memoria.
- 50 84. El uso del punto 30, el método del punto 35 o el compuesto del punto 40, en donde la afección asociada a amiloide se caracteriza por una pérdida de la capacidad de memoria cognitiva.
- 55 85. El uso, método o compuesto del punto 84, en donde el tratamiento de la afección asociada a amiloide caracterizada por una pérdida de la capacidad de memoria cognitiva conduce a un aumento en la retención de la capacidad de memoria cognitiva.
86. El uso, método o compuesto del punto 84, en donde el tratamiento de la afección asociada a amiloide caracterizada por una pérdida de la capacidad de memoria cognitiva conduce a una restauración completa de la capacidad de memoria cognitiva.

Listado de secuencias

- 60 <110> AC Immune S.A.
- <120> Compuestos novedosos para el tratamiento de enfermedades asociadas a proteínas amiloides o de tipo amiloide
- 65 <130> S1590 PCT

<150> EP 10 16 0223.3
 <151> 16-04-2010

 <150> EP 10 19 1616.1
 <151> 17-11-2010

 <160> 4

 <170> PatentIn versión 3.3

 <210> 1
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota=\224Descripción de secuencia artificial: cadena ligera variable de C2 HuVK 1 humanizada artificial\224

 <400> 1

 Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15

 Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val Tyr Ser
 20 25 30

 Asn Gly Asp Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
 35 40 45

 Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
 50 55 60

 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
 65 70 75 80

 Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ser Gln Ser
 85 90 95

 Thr His Val Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105 110

 <210> 2
 <211> 219
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota=\224Descripción de secuencia artificial: cadena ligera C2 humanizada artificial\224

 <400> 2

ES 2 734 552 T3

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val Tyr Ser
 20 25 30
 Asn Gly Asp Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
 35 40 45
 Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
 50 55 60
 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
 65 70 75 80
 Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ser Gln Ser
 85 90 95
 Thr His Val Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105 110
 Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
 115 120 125
 Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
 130 135 140
 Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
 145 150 155 160
 Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
 165 170 175
 Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
 180 185 190
 Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
 195 200 205
 Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210 215

<210> 3
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <221> fuente

ES 2 734 552 T3

<223> /nota=\224Descripción de secuencia artificial: cadena pesada variable C2 HuVH AF 4 humanizada artificial\224

<400> 15

5

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Leu Val
35 40 45

Ala Ser Ile Asn Ser Asn Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ser Gly Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
100 105 110

<210> 4

<211> 439

10

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

15

<223> /nota=\224Descripción de secuencia artificial: cadena pesada C2 humanizada artificial\224

<400> 4

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Leu Val
35 40 45

Ala Ser Ile Asn Ser Asn Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val
50 55 60

ES 2 734 552 T3

Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ala	Lys	Asn	Ser	Leu	Tyr	65	70	75	80
Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	85	90	95	
Ala	Ser	Gly	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser	100	105	110	
Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Cys	Ser	Arg	115	120	125	
Ser	Thr	Ser	Glu	Ser	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	130	135	140	
Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	145	150	155	160
Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	165	170	175	
Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Lys	Thr	180	185	190	
Tyr	Thr	Cys	Asn	Val	Asp	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	195	200	205	
Arg	Val	Glu	Ser	Lys	Tyr	Gly	Pro	Pro	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	210	215	220	
Glu	Phe	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	225	230	235	240
Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	245	250	255	
Asp	Val	Ser	Gln	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Gln	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	260	265	270	
Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Phe	275	280	285	
Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	290	295	300	
Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Gly	Leu	305	310	315	320

ES 2 734 552 T3

Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
325 330 335

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys
340 345 350

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
355 360 365

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
370 375 380

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
385 390 395 400

Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser
405 410 415

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
420 425 430

Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
435

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (I):

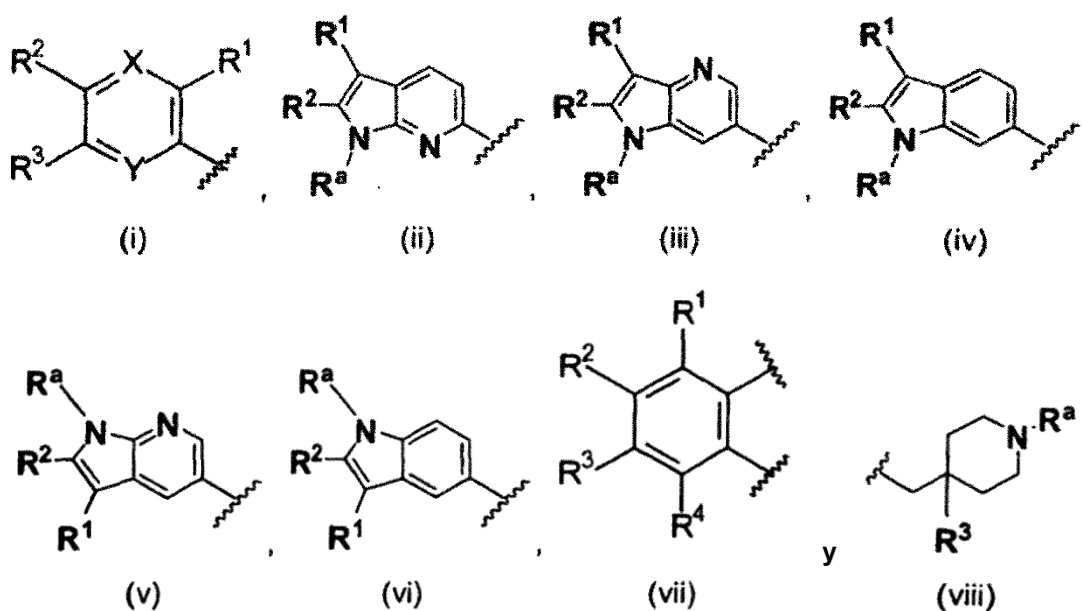
5 A-L₁-B (I)

y todos los estereoisómeros, mezclas racémicas, sales farmacéuticamente aceptables, hidratos, solvatos y sus polimorfos;

en donde

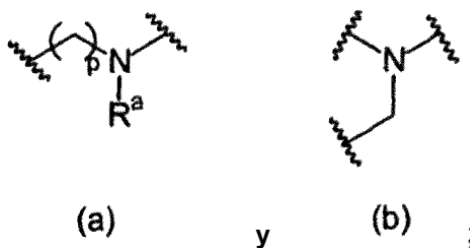
10

A se selecciona del grupo que consiste en



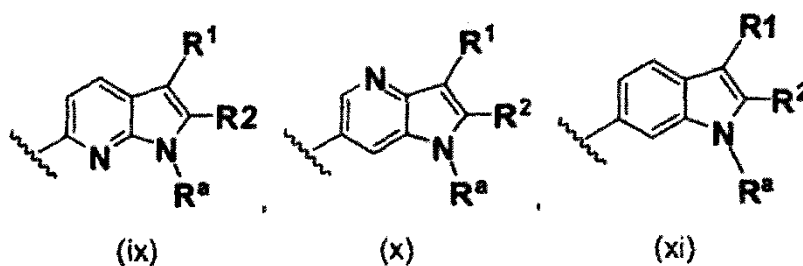
15

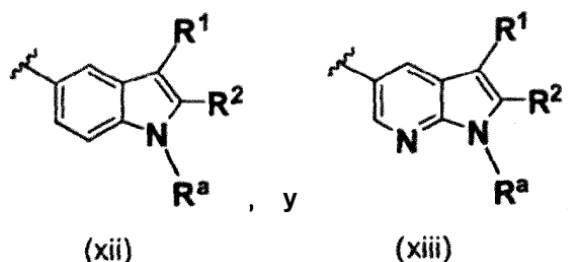
L₁ se selecciona direccionalmente del grupo que consiste en:



20

B se selecciona del grupo que consiste en:

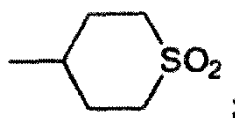




en donde

R¹ se selecciona cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, CN, CF₃, -CONR³⁰R³¹, -N(R³⁰)-C(O)-R³¹, -O-alquilo, -C(O)O-alquilo y heterocicloalquilo, en donde alquilo y heterocicloalquilo se pueden sustituir opcionalmente;

R², R³ y R⁴ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, CN, CF₃, -CONR³⁰R³¹, -N(R³⁰)-C(O)-R³¹, alquilo, -O-alquilo, -C(O)O-alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, fluoroalquilo, heterocicloalquilalquilo, alquénilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo y heteroarilalquilo, en donde alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, fluoroalquilo, heterocicloalquilalquilo, alquénilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo y heteroarilalquilo se pueden sustituir opcionalmente, o si cualquiera de los grupos R¹/R²/R³/R⁴ son adyacentes, se pueden tomar opcionalmente conjuntamente y pueden formar un anillo de 5 a 8 miembros que contiene átomos de carbono y opcionalmente uno o más heteroátomos seleccionados de O, S o N, u opcionalmente uno o más restos que contienen heteroátomo (por ejemplo, N, O y/o S) y en donde el anillo de 5 a 8 miembros se pueden sustituir con NR²⁰R²¹ o -O-alquilo, en donde el alquilo se puede sustituir opcionalmente, o con



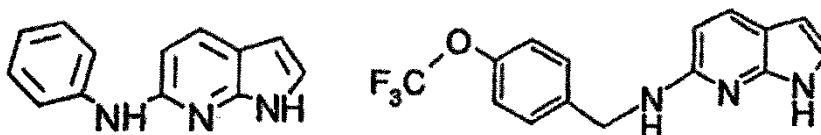
para cada aparición, R^a se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁₋₄; para cada aparición, R^b se selecciona independientemente del grupo que consiste en: hidrógeno, halógeno, CN, CF₃, CONR³⁰R³¹, alquilo, -O-alquilo, -C(O)O-alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, fluoroalquilo, heterocicloalquilalquilo, alquénilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo y heteroarilalquilo, en donde alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, fluoroalquilo, heterocicloalquilalquilo, alquénilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo y aminoalquilo se pueden sustituir opcionalmente;

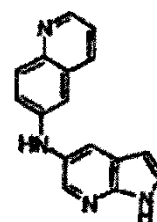
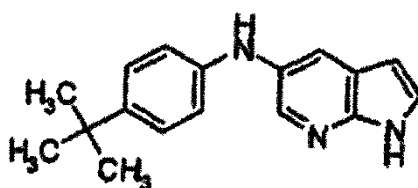
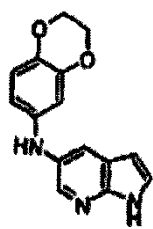
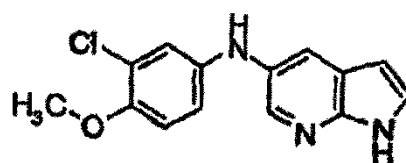
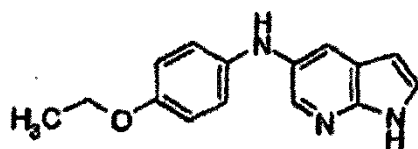
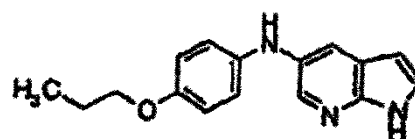
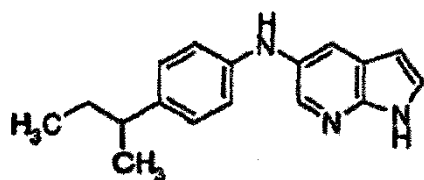
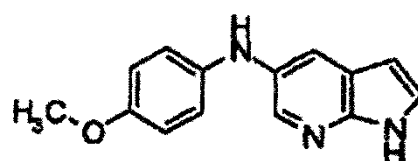
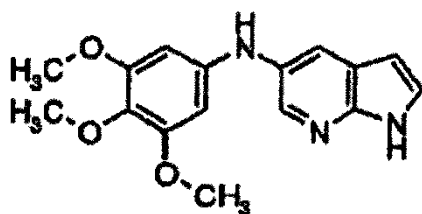
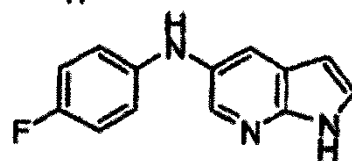
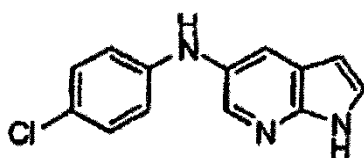
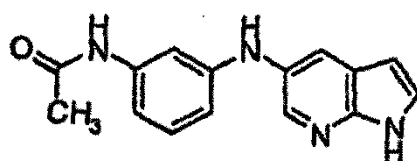
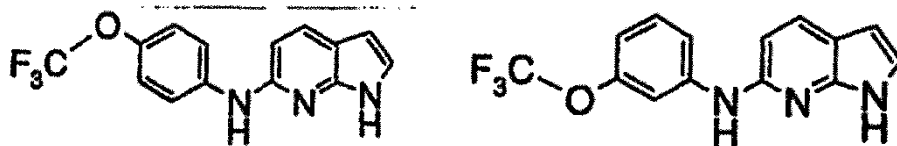
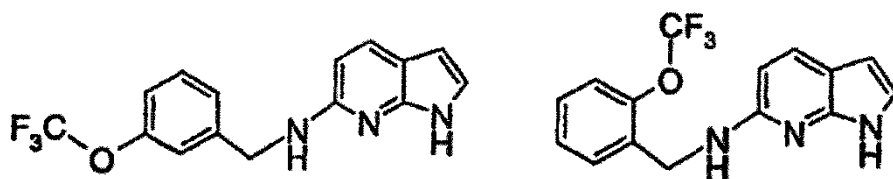
para cada aparición, R³⁰, R³¹, R²⁰ y R²¹ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en: hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, fluoroalquilo, heterocicloalquilalquilo, alquénilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo y aminoalquilo, en donde alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, fluoroalquilo, heterocicloalquilalquilo, alquénilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo y aminoalquilo se pueden sustituir opcionalmente, o en donde R²⁰ y R²¹, cuando se toman conjuntamente con el nitrógeno al que están unidos, pueden formar un anillo de 3 a 8 miembros que contiene átomos de carbono y opcionalmente uno o más heteroátomos adicionales seleccionados de O, S o N, u opcionalmente uno o más restos que contienen heteroátomo (por ejemplo, N, O y/o S) y en donde el anillo de 3 a 8 miembros se puede sustituir opcionalmente;

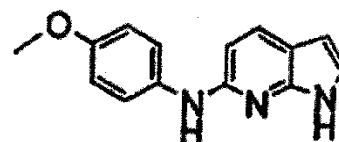
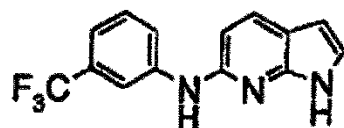
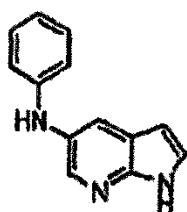
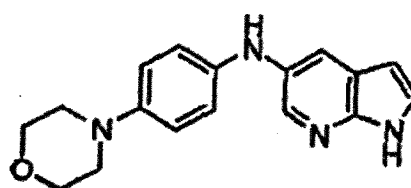
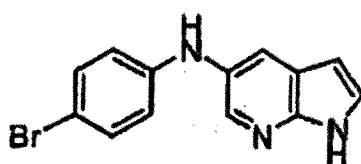
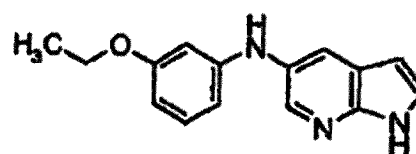
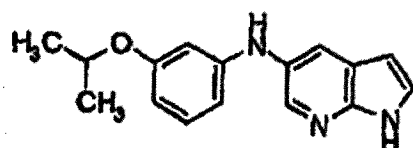
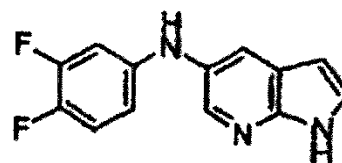
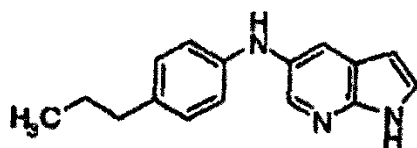
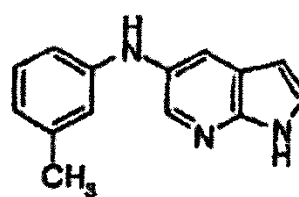
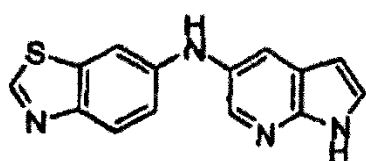
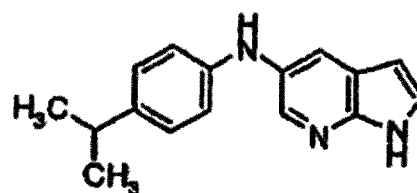
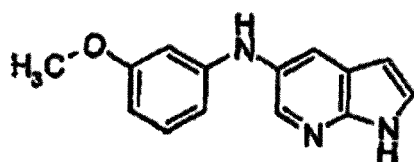
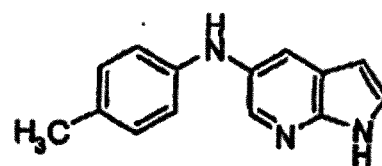
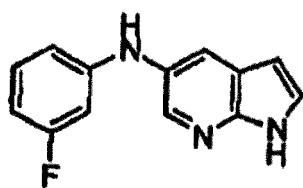
X e Y se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en CR^b y N;

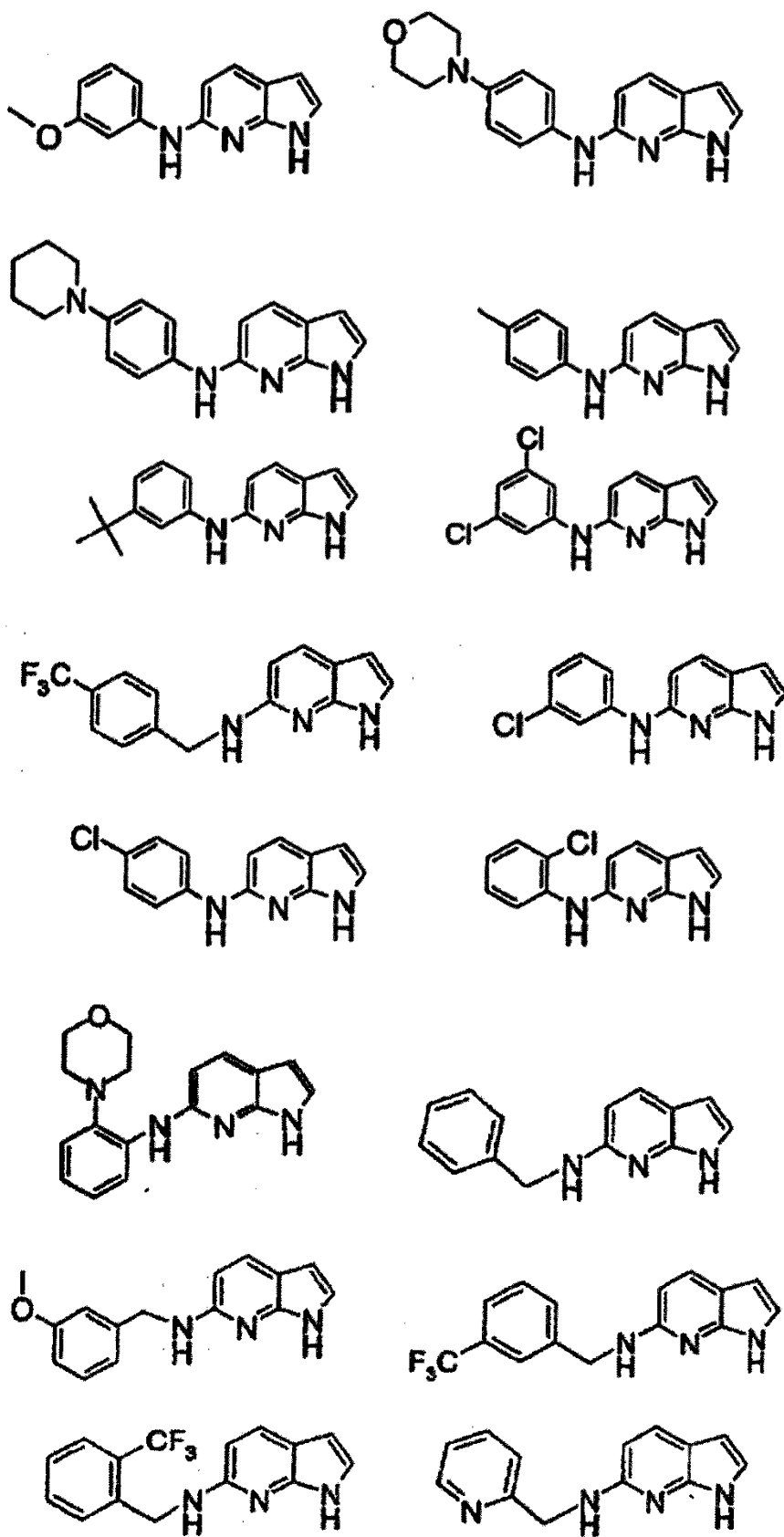
y
p es 0, 1 o 2

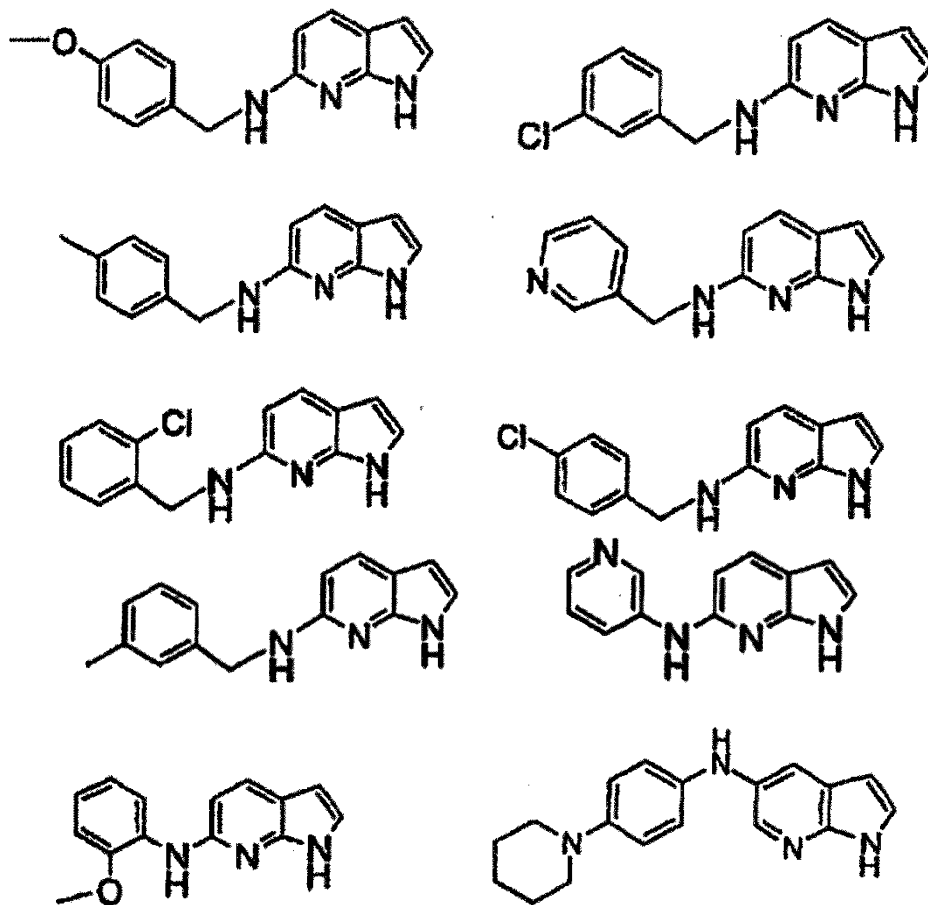
con la condición de que se excluyan los siguientes compuestos:



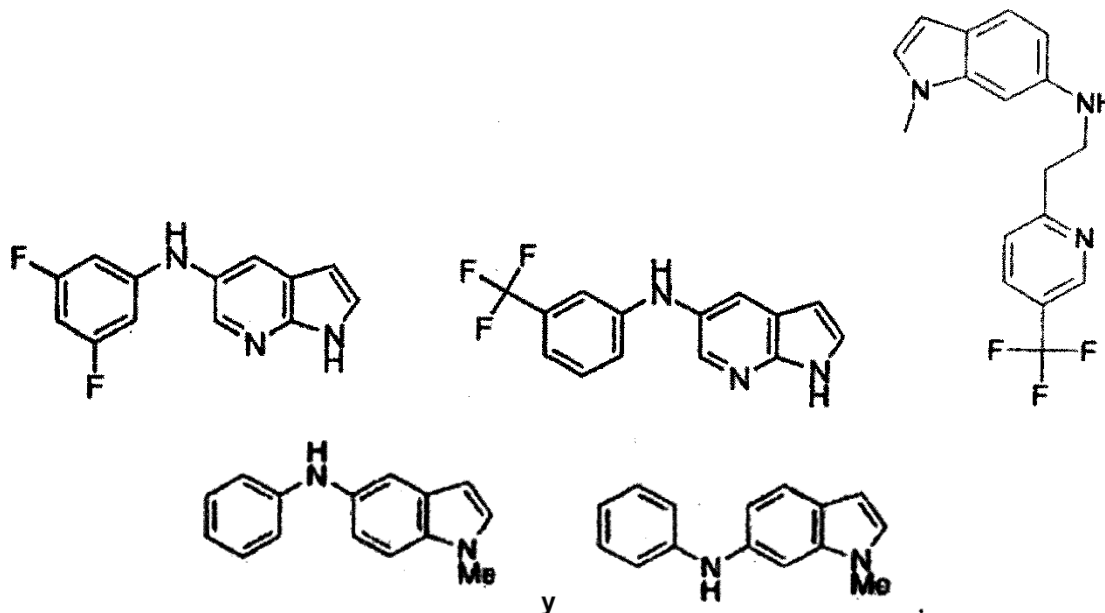






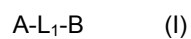


5



10

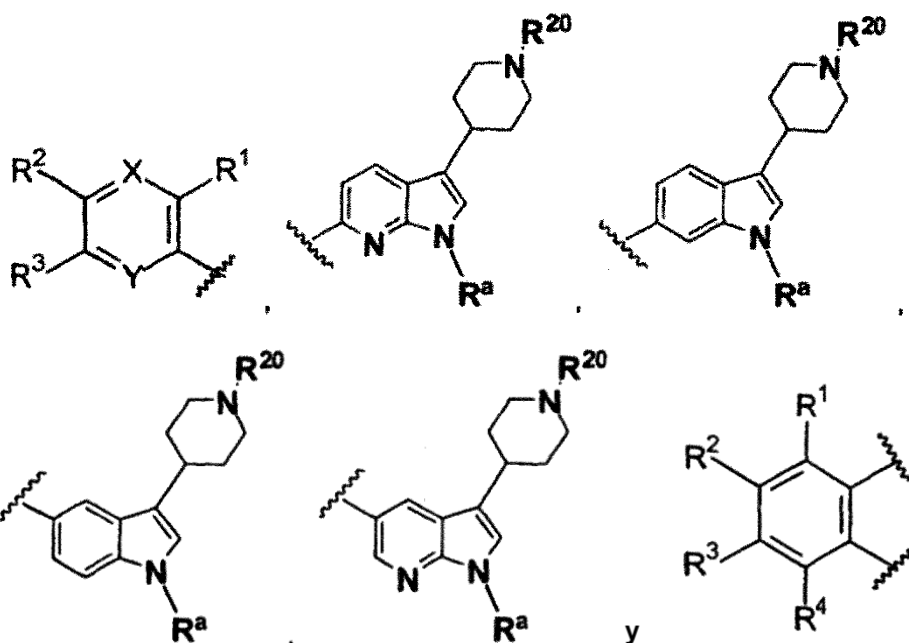
2. Un compuesto de la fórmula (I),



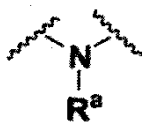
15

y todos los estereoisómeros, mezclas racémicas, sales farmacéuticamente aceptables, hidratos, solvatos y sus polimorfos;
en donde

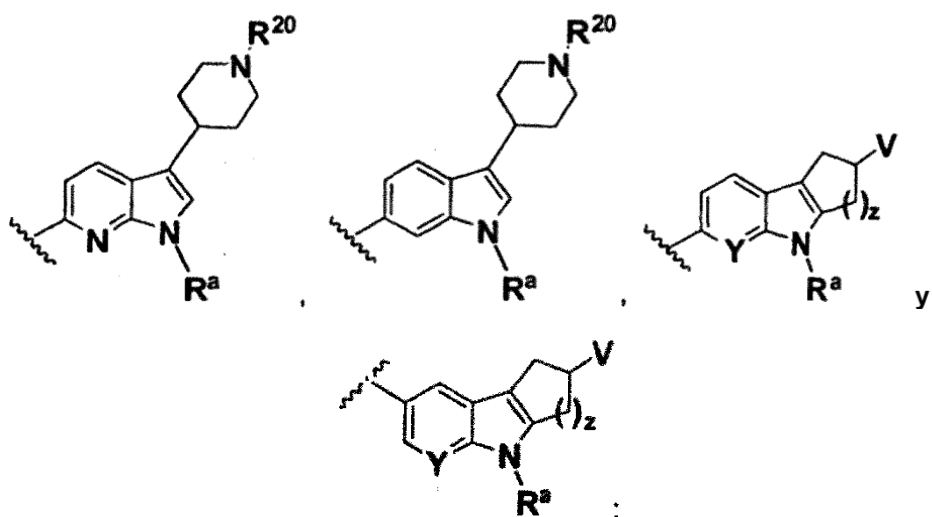
A se selecciona del grupo que consiste en:



L_1 es



B se selecciona del grupo que consiste en:

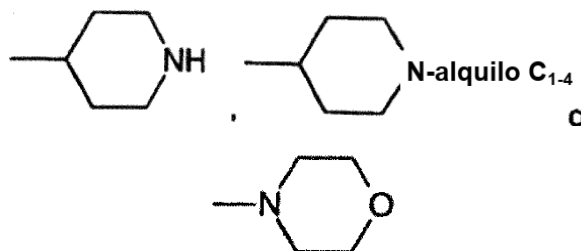


en donde:

R¹, R², R³, R⁴, R^a, R²⁰, X e Y tienen los mismos significados que en la reivindicación 1; V está ausente o es NR²⁰R²¹ y z es 1 o 2.

3. El compuesto de las reivindicaciones 1 o 2, en donde L_1 tiene la fórmula (a) y preferentemente p es 0.

4. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde R^1 , R^2 , R^3 y R^4 se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, halógeno (tal como F), CN, CF_3 , $CONR^{30}R^{31}$, -O-alquilo y heterocicloalquilo (tal como

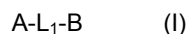


).

5. El compuesto de la reivindicación 1, en donde A se selecciona de

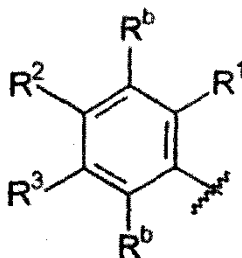


6. El compuesto de la reivindicación 1 que tiene la fórmula (I):



y todos los estereoisómeros, mezclas racémicas, sales farmacéuticamente aceptables, hidratos, solvatos y sus polimorfos;

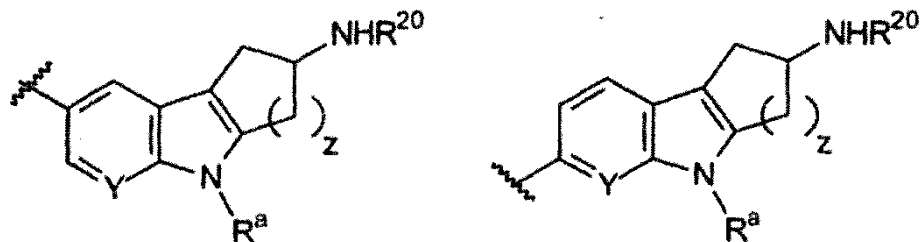
en donde A es:

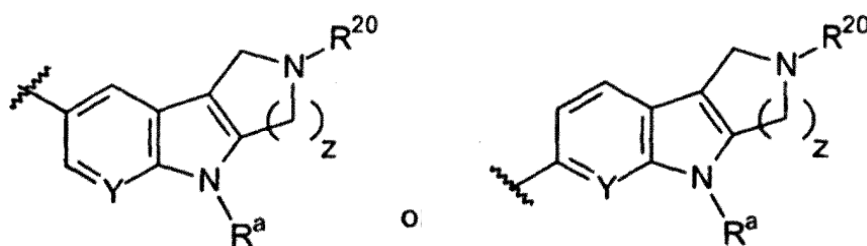


L₁ es:



B es:

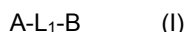




en donde

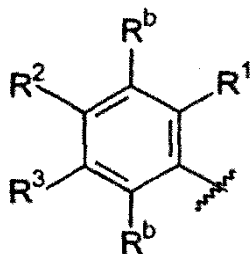
- 5 R^2 y R^3 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, CN, CF_3 , $CONR^{30}R^{31}$, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, fluoroalquilo, heterocicloalquilalquilo, alqueno, alquino, arilo, heteroarilo, arilalquilo y heteroarilalquilo, en donde alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, fluoroalquilo, heterocicloalquilalquilo, alqueno, alquino, arilo, heteroarilo, arilalquilo y heteroarilalquilo se pueden sustituir opcionalmente, o R^2 y R^3 pueden opcionalmente se tomar conjuntamente y pueden formar un anillo de 5 o 6 miembros que contiene átomos de carbono y opcionalmente uno o dos heteroátomos seleccionados de O, S o N, o el resto que contiene heteroátomo NR^{50} ;
- 10 R^1 es hidrógeno o halógeno;
 R^a es hidrógeno o alquilo;
 para cada aparición, R^b se selecciona independientemente del grupo que consiste en: hidrógeno, halógeno, CN, CF_3 , $CONR^{30}R^{31}$, alquilo, -O-alquilo, -C(O)O-alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, fluoroalquilo, heterocicloalquilalquilo, alqueno, alquino, arilo, heteroarilo, arilalquilo y heteroarilalquilo, en donde alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, fluoroalquilo, heterocicloalquilalquilo, alqueno, alquino, arilo, heteroarilo, arilalquilo y heteroarilalquilo se pueden sustituir opcionalmente;
- 15 para cada aparición, R^{30} , R^{31} , R^{20} y R^{21} se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, fluoroalquilo, heterocicloalquilalquilo, alqueno, alquino, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo y aminoalquilo, en donde alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, fluoroalquilo, heterocicloalquilalquilo, alqueno, alquino, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo y aminoalquilo se pueden sustituir opcionalmente;
- 20 R^{50} es, para cada aparición, R^{20} , $S(O)_tNR^{20}R^{21}$, $S(O)_tR^{20}$, $C(O)OR^{20}$, $C(O)R^{20}C(=NR^a)NR^{20}R^{21}$, $C(=NR^{20})NR^{21}R^a$, $C(=NOR^{20})R^{21}$ o $C(O)NR^{20}R^{21}$;
- 25 Y es cada uno independientemente CH o N
 t es 1 o 2; y
 z es 1 o 2.

- 30 7. Un compuesto de la reivindicación 1 que tiene la fórmula (I):

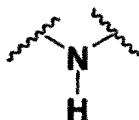


- 35 y todos los estereoisómeros, mezclas racémicas, sales farmacéuticamente aceptables, hidratos, solvatos y sus polimorfos;

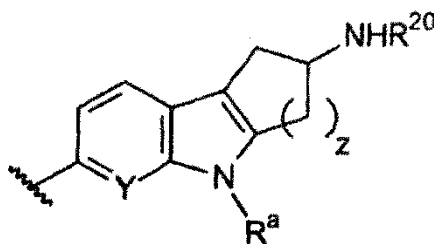
en donde A es:



- 40 L₁ es:



- 45 B es:



en donde

R^2 y R^3 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, CN, CF_3 , $CONR^{30}R^{31}$, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, fluoroalquilo, heterocicloalquilalquilo, alqueno, alquino, arilo, heteroarilo, arilalquilo y heteroarilalquilo, en donde alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, fluoroalquilo, heterocicloalquilalquilo, alqueno, alquino, arilo, heteroarilo, arilalquilo y heteroarilalquilo se pueden sustituir opcionalmente, o R^2 y R^3 se pueden tomar opcionalmente conjuntamente y pueden formar un anillo de 5 o 6 miembros que contiene átomos de carbono y opcionalmente uno o dos heteroátomos seleccionados de O, S o N, o el resto que contiene heteroátomo NR^{50} ;

R^1 es hidrógeno o halógeno;

R^a es hidrógeno o alquilo;

para cada aparición, R^b se selecciona independientemente del grupo que consiste en: hidrógeno, halógeno, CN, CF_3 , $CONR^{30}R^{31}$, alquilo, -O-alquilo, -C(O)O-alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, fluoroalquilo, heterocicloalquilalquilo, alqueno, alquino, arilo, heteroarilo, arilalquilo y heteroarilalquilo, en donde alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, fluoroalquilo, heterocicloalquilalquilo, alqueno, alquino, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo y aminoalquilo se pueden sustituir opcionalmente;

para cada aparición, R^{30} , R^{31} , R^{20} y R^{21} se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, fluoroalquilo, heterocicloalquilalquilo, alqueno, alquino, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo y aminoalquilo, en donde alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, fluoroalquilo, heterocicloalquilalquilo, alqueno, alquino, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo y aminoalquilo se pueden sustituir opcionalmente;

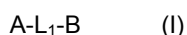
R^{50} es, para cada aparición, R^{20} , $S(O)_tNR^{20}R^{21}$, $S(O)_tR^{20}$, $C(O)OR^{20}$, $C(O)R^{20}C(=NR^a)NR^{20}R^{21}$, $C(=NR^{20})NR^{21}R^a$, $C(=NOR^{20})R^{21}$ o $C(O)NR^{20}R^{21}$;

Y es cada uno independientemente CH o N;

t es 1 o 2; y

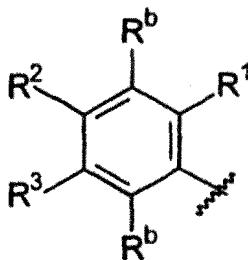
z es 1 o 2.

8. Un compuesto de la reivindicación 1 que tiene la fórmula (I):

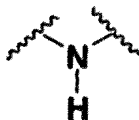


y todos los estereoisómeros, mezclas racémicas, sales farmacéuticamente aceptables, hidratos, solvatos y sus polimorfos;

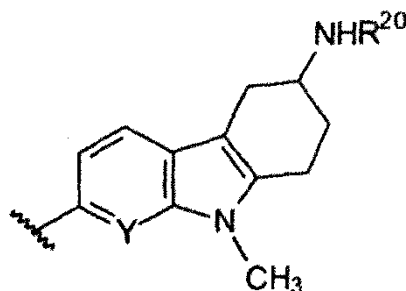
en donde A es:



L_1 es:



B es:



en donde

R^2 y R^3 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, CN, CF_3 , $CONR^{30}R^{31}$, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, fluoroalquilo, heterocicloalquilalquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo y heteroarilalquilo, en donde alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, fluoroalquilo, heterocicloalquilalquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo y heteroarilalquilo se pueden sustituir opcionalmente, o R^2 y R^3 se pueden tomar opcionalmente conjuntamente y pueden formar un anillo de 5 o 6 miembros que contiene átomos de carbono y opcionalmente uno o dos heteroátomos seleccionados de O, S o N, o el resto que contiene heteroátomo NR^{50} ;

R^1 es hidrógeno o halógeno;

R^a es hidrógeno o alquilo;

para cada aparición, R^b se selecciona independientemente del grupo que consiste en: hidrógeno, halógeno, CN, CF_3 , $CONR^{30}R^{31}$, alquilo, -O-alquilo, -C(O)O-alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, fluoroalquilo, heterocicloalquilalquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo y heteroarilalquilo, en donde alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, fluoroalquilo, heterocicloalquilalquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo y aminoalquilo se pueden sustituir opcionalmente;

para cada aparición, R^{30} , R^{31} , R^{20} y R^{21} se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, fluoroalquilo, heterocicloalquilalquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo y aminoalquilo, en donde alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, fluoroalquilo, heterocicloalquilalquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo y aminoalquilo se pueden sustituir opcionalmente;

R^{50} es, para cada aparición, R^{20} , $S(O)_tNR^{20}R^{21}$, $S(O)_tR^{20}$, $C(O)OR^{20}$, $C(O)R^{20}C(=NR^a)NR^{20}R^{21}$, $C(=NR^{20})NR^{21}R^a$, $C(=NOR^{20})R^{21}$ o $C(O)NR^{20}R^{21}$;

Y es cada uno independientemente CH o N; y

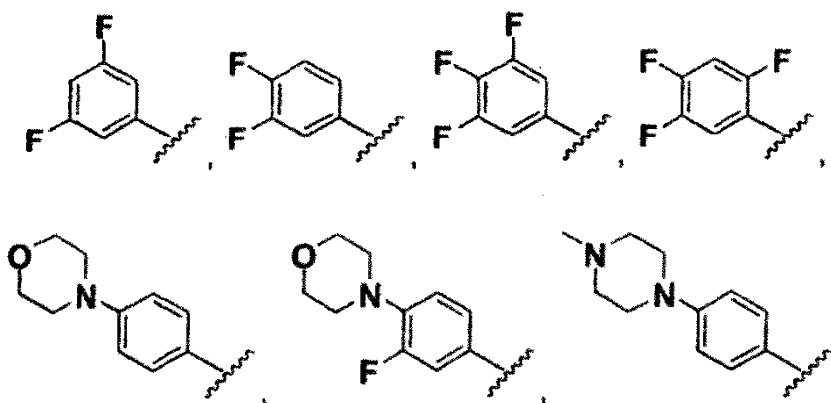
t es 1 o 2.

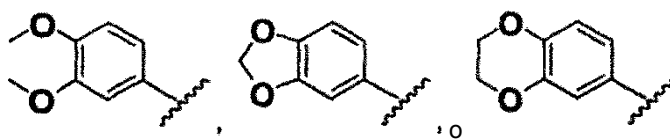
9. Un compuesto de la reivindicación 1 que tiene la fórmula (I):

A-L₁-B (I)

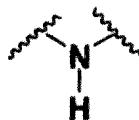
y todos los estereoisómeros, mezclas racémicas, sales farmacéuticamente aceptables, hidratos, solvatos y sus polimorfos;

en donde A es:



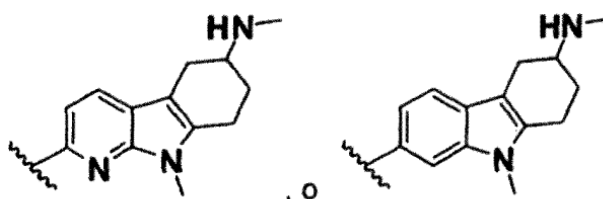


L₁ es:



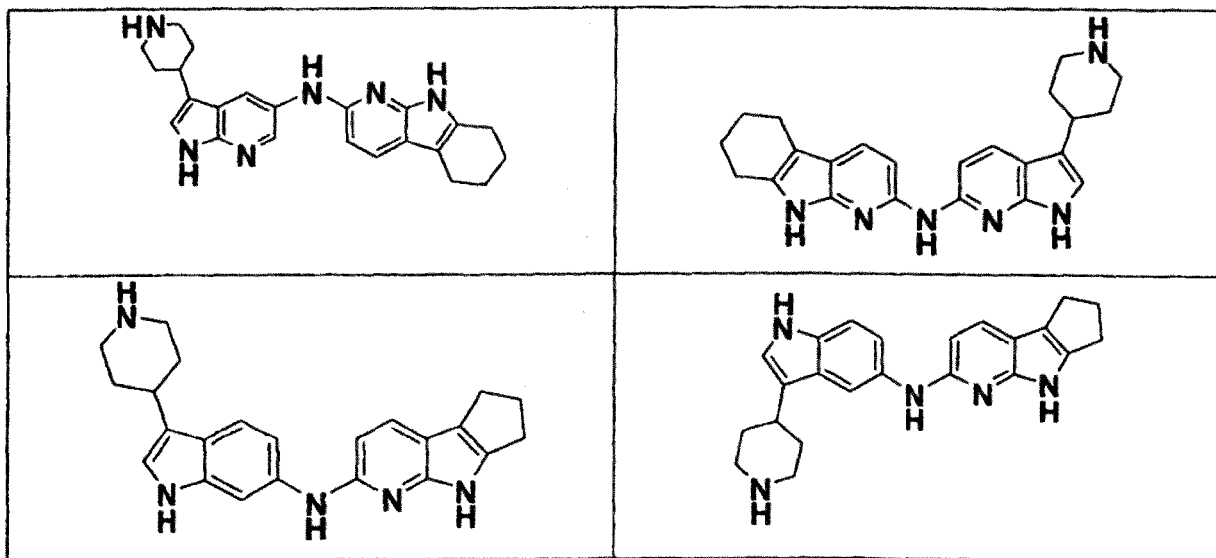
5

y
B es:

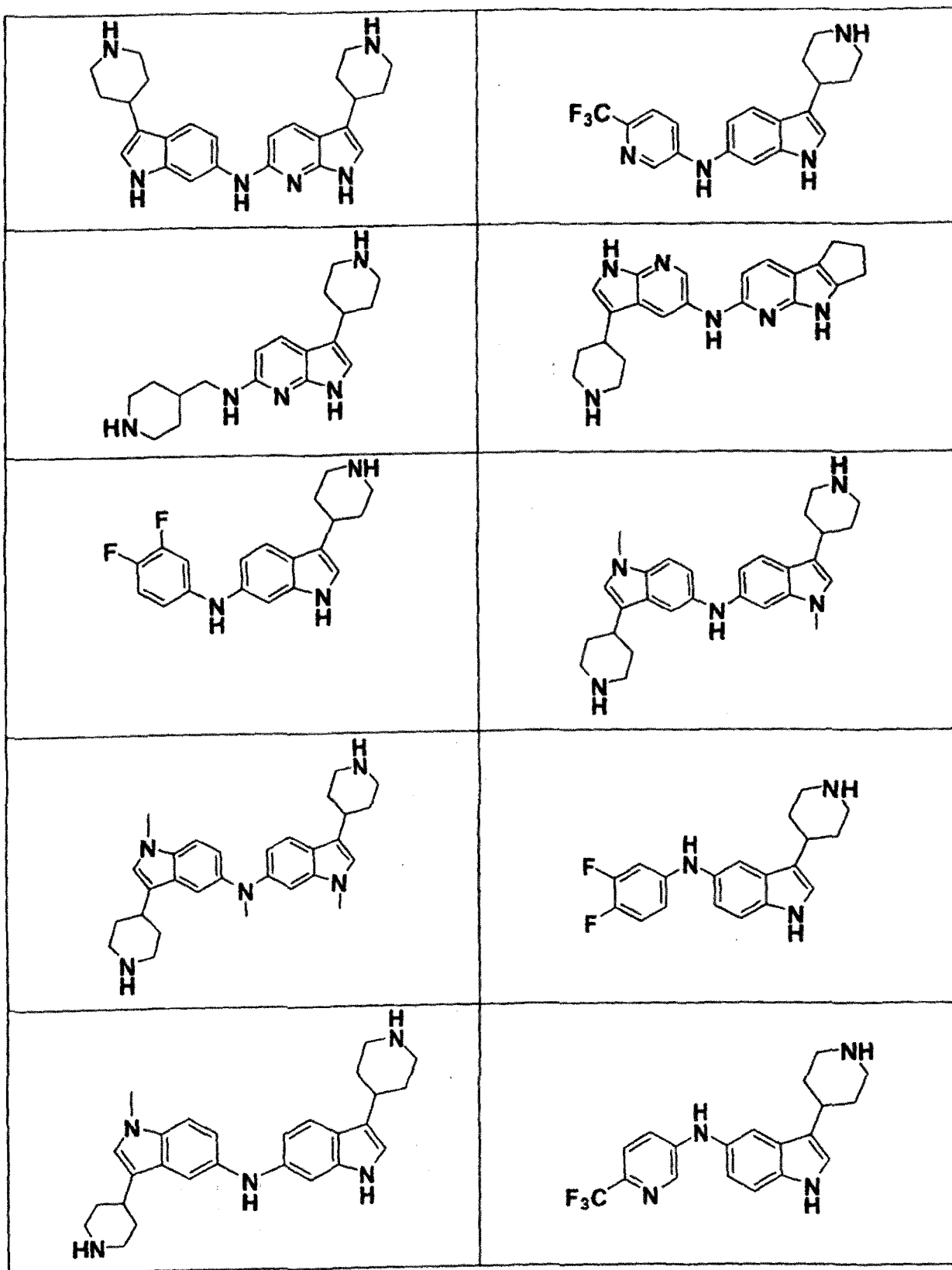


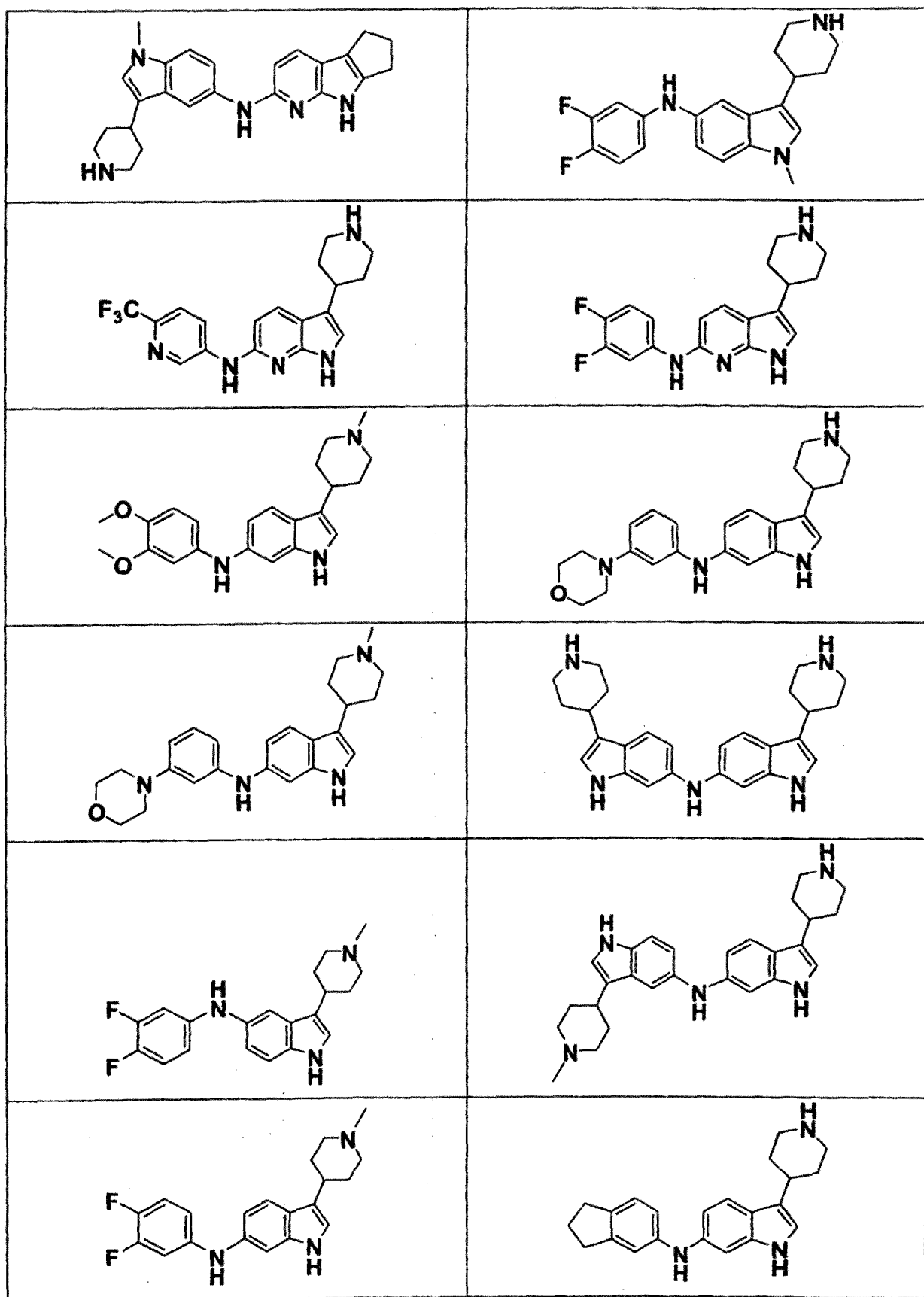
10

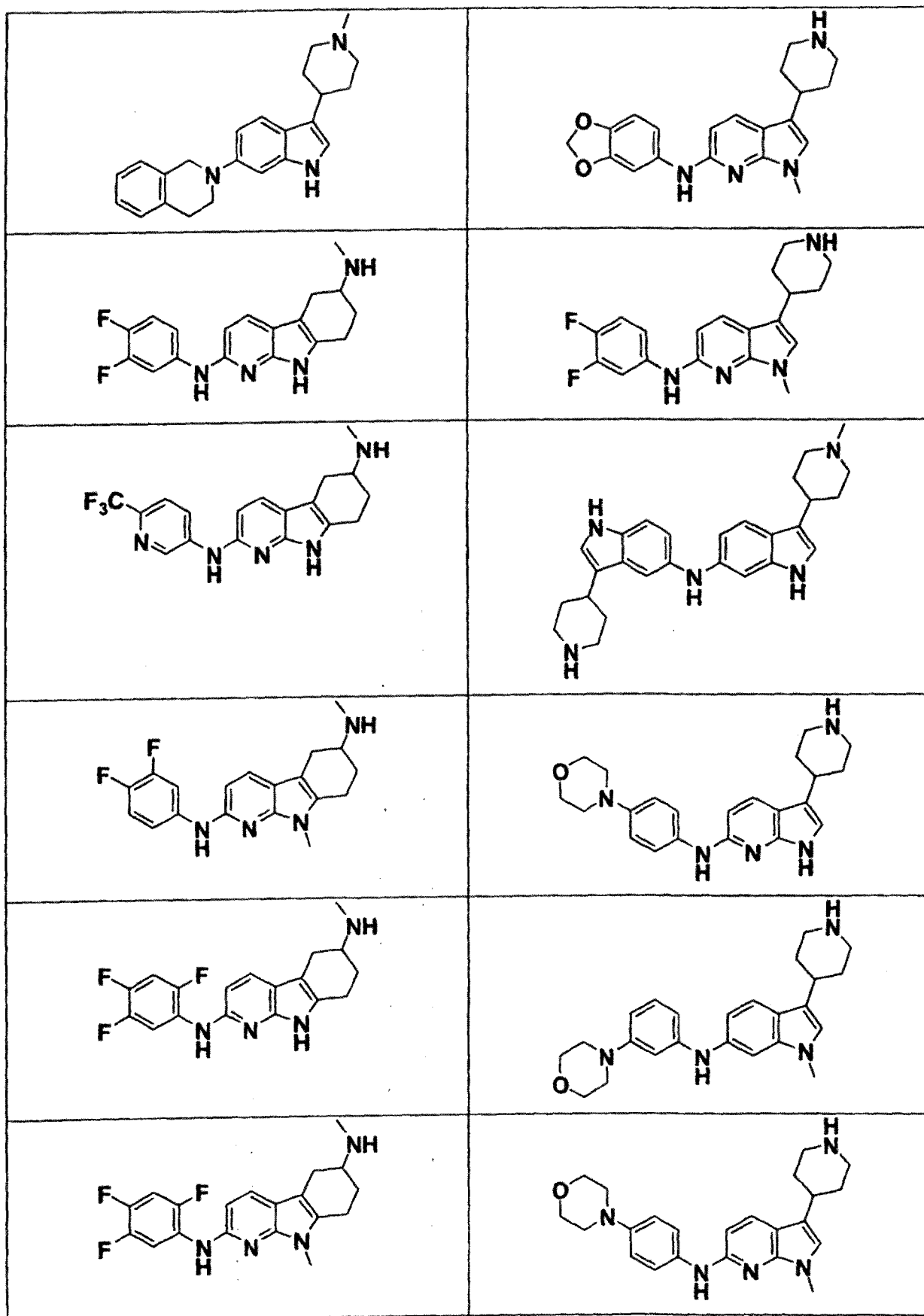
10. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el compuesto se selecciona del grupo que consiste en

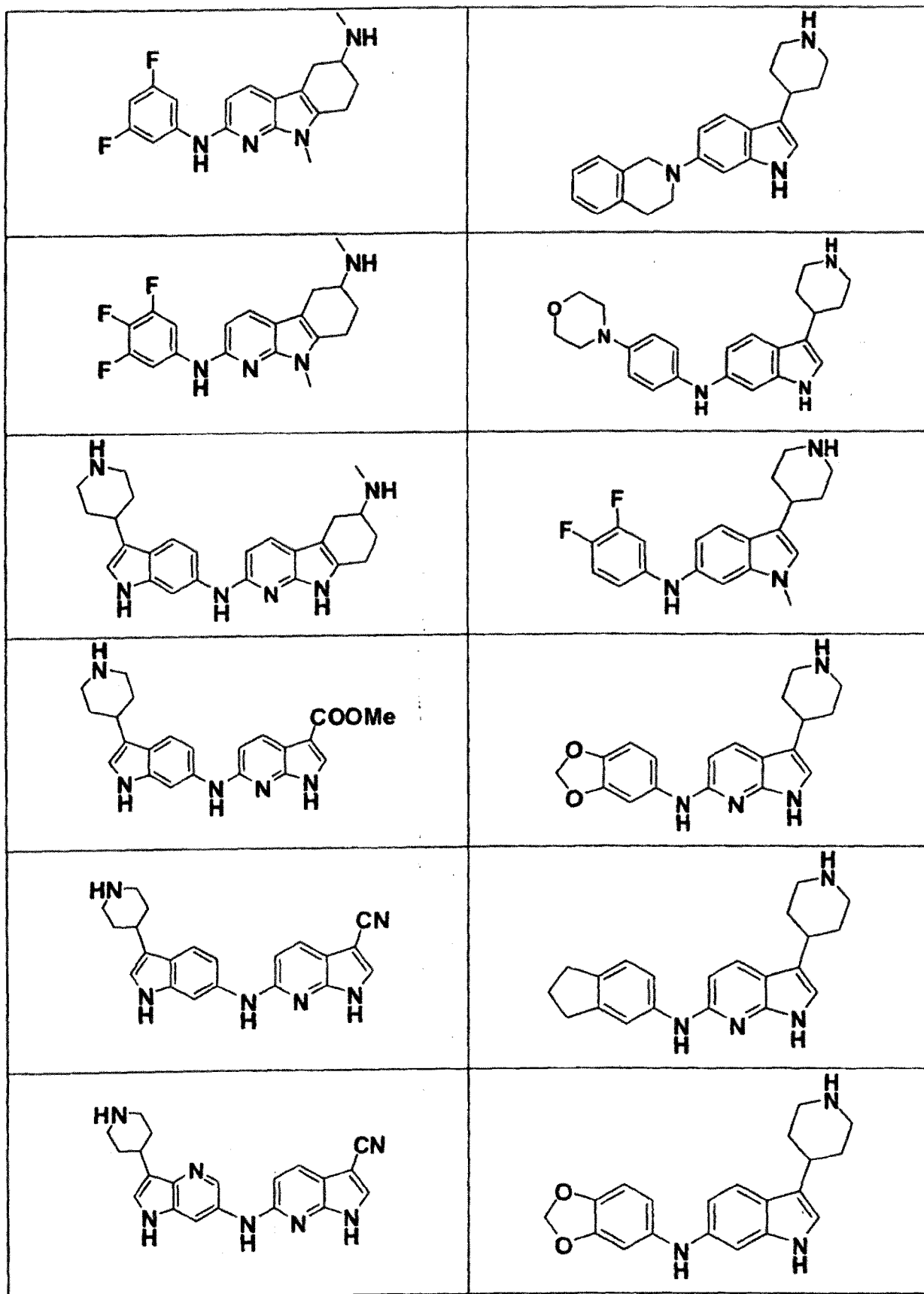


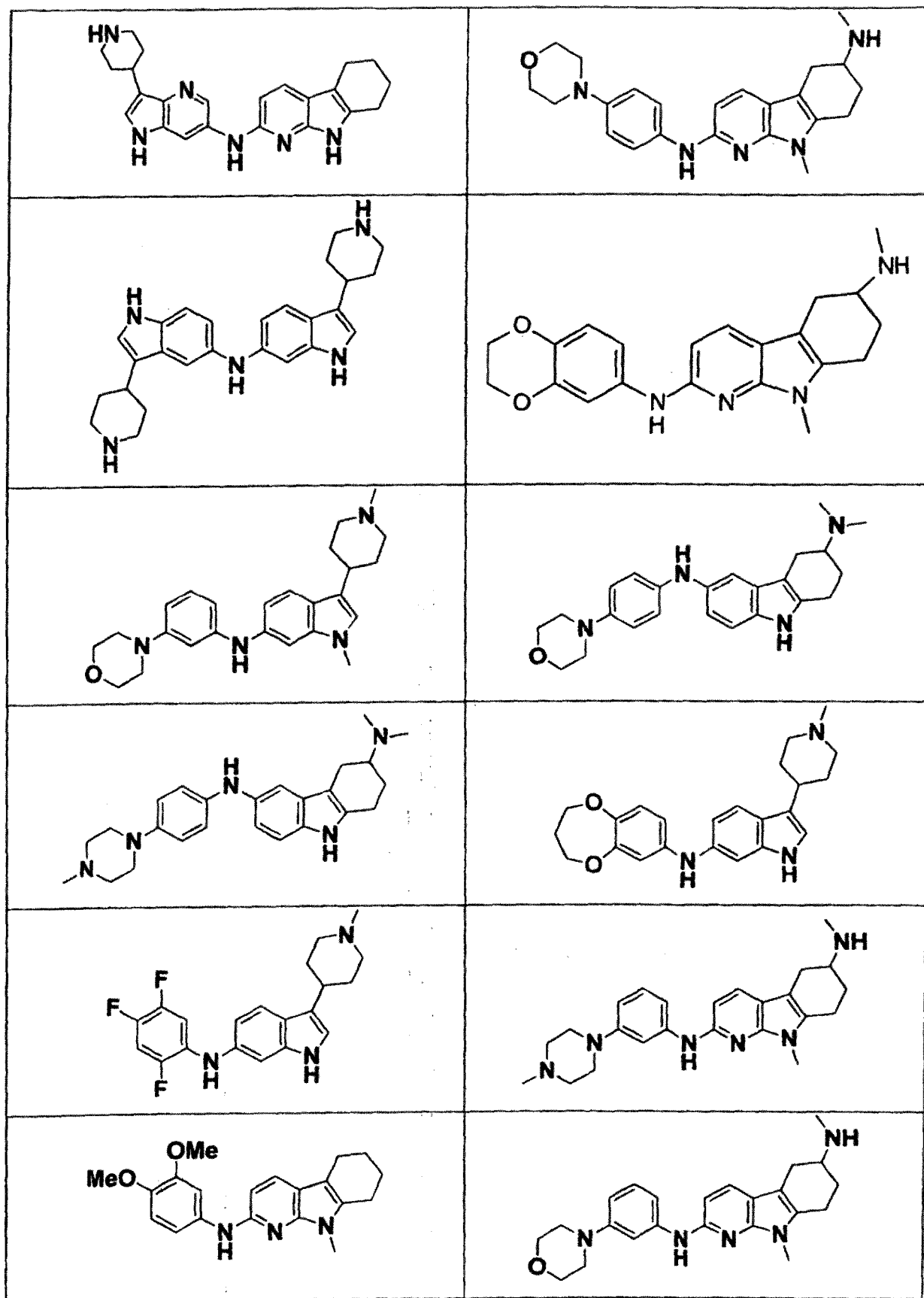
15

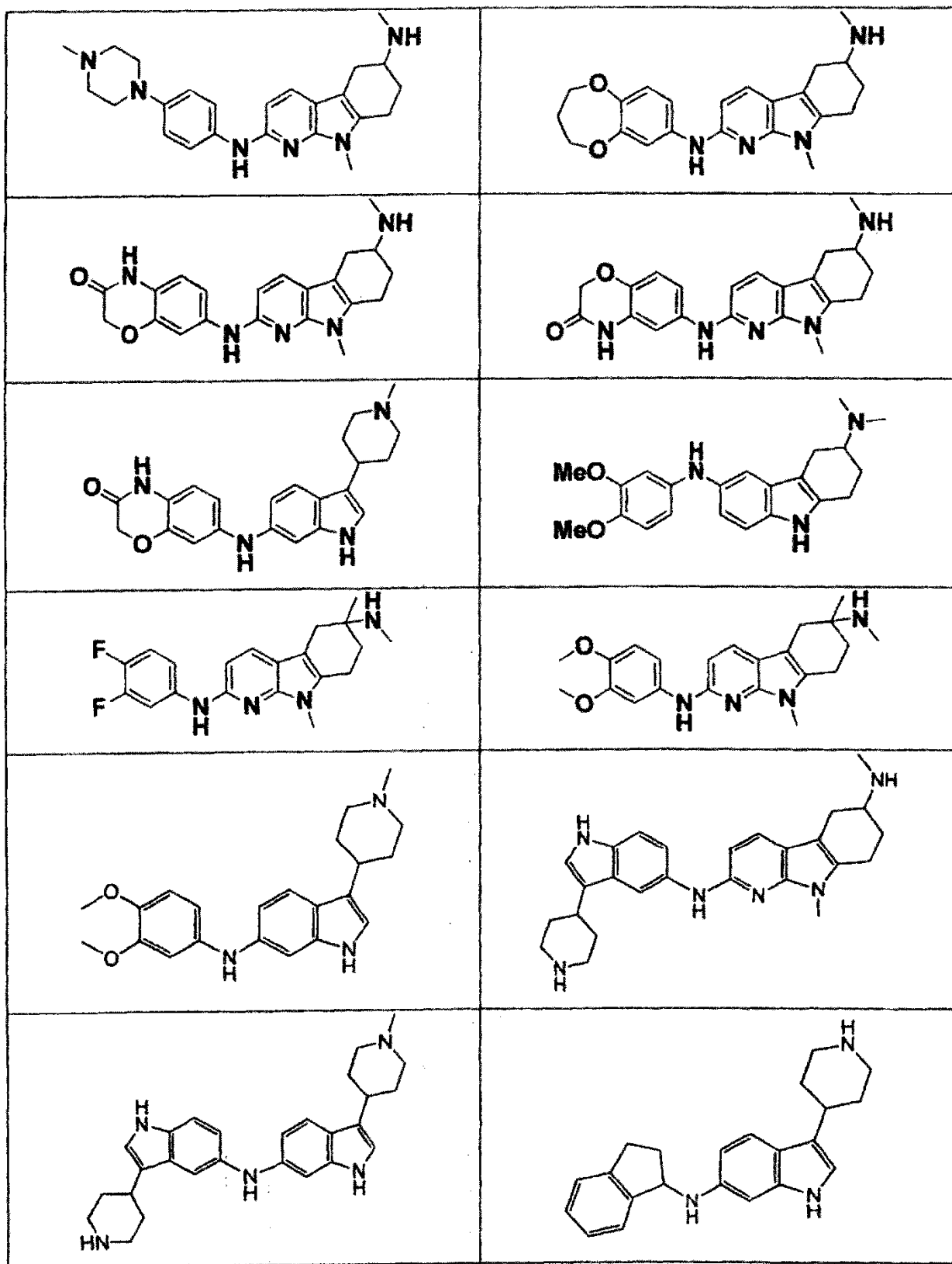


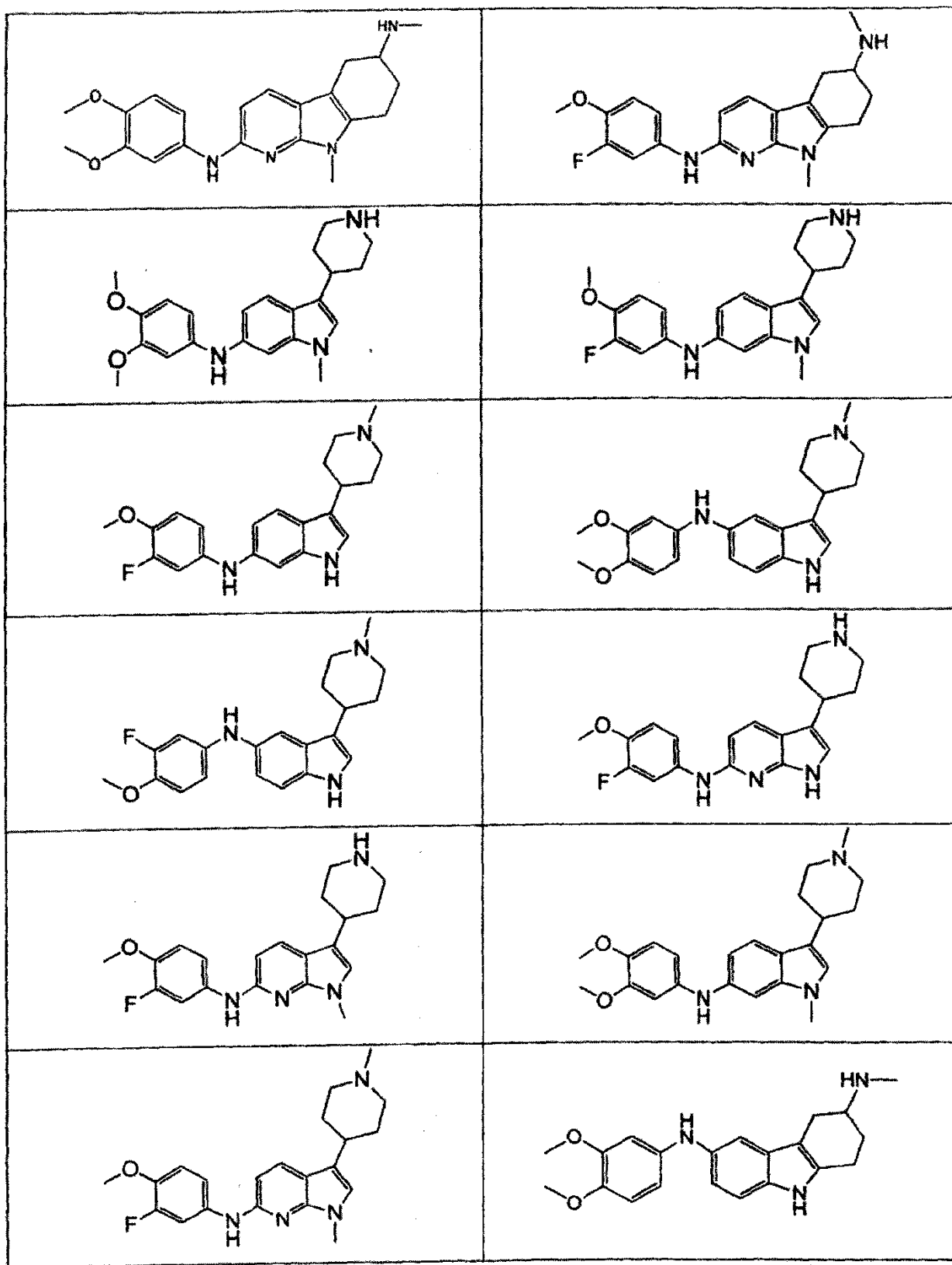


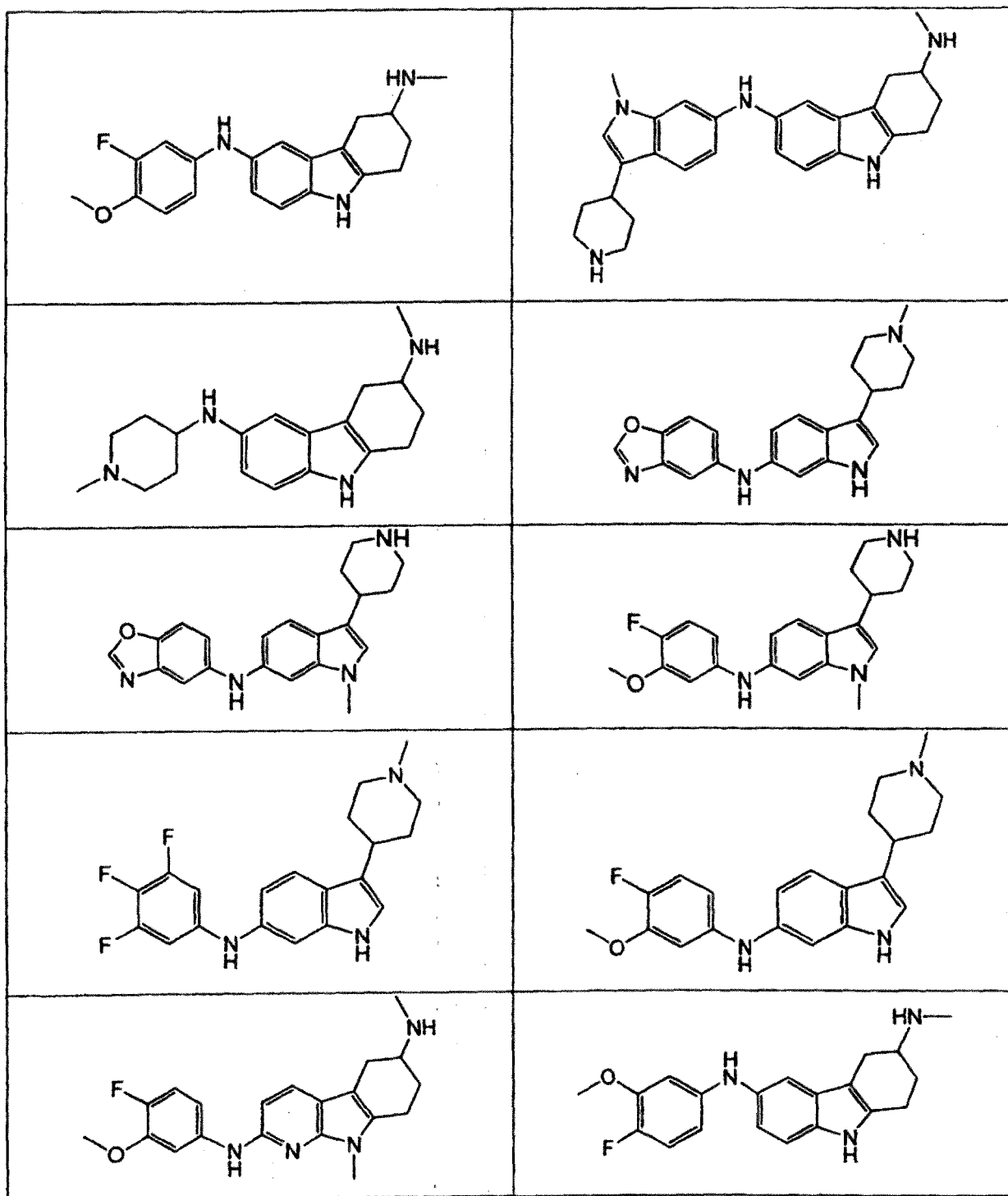


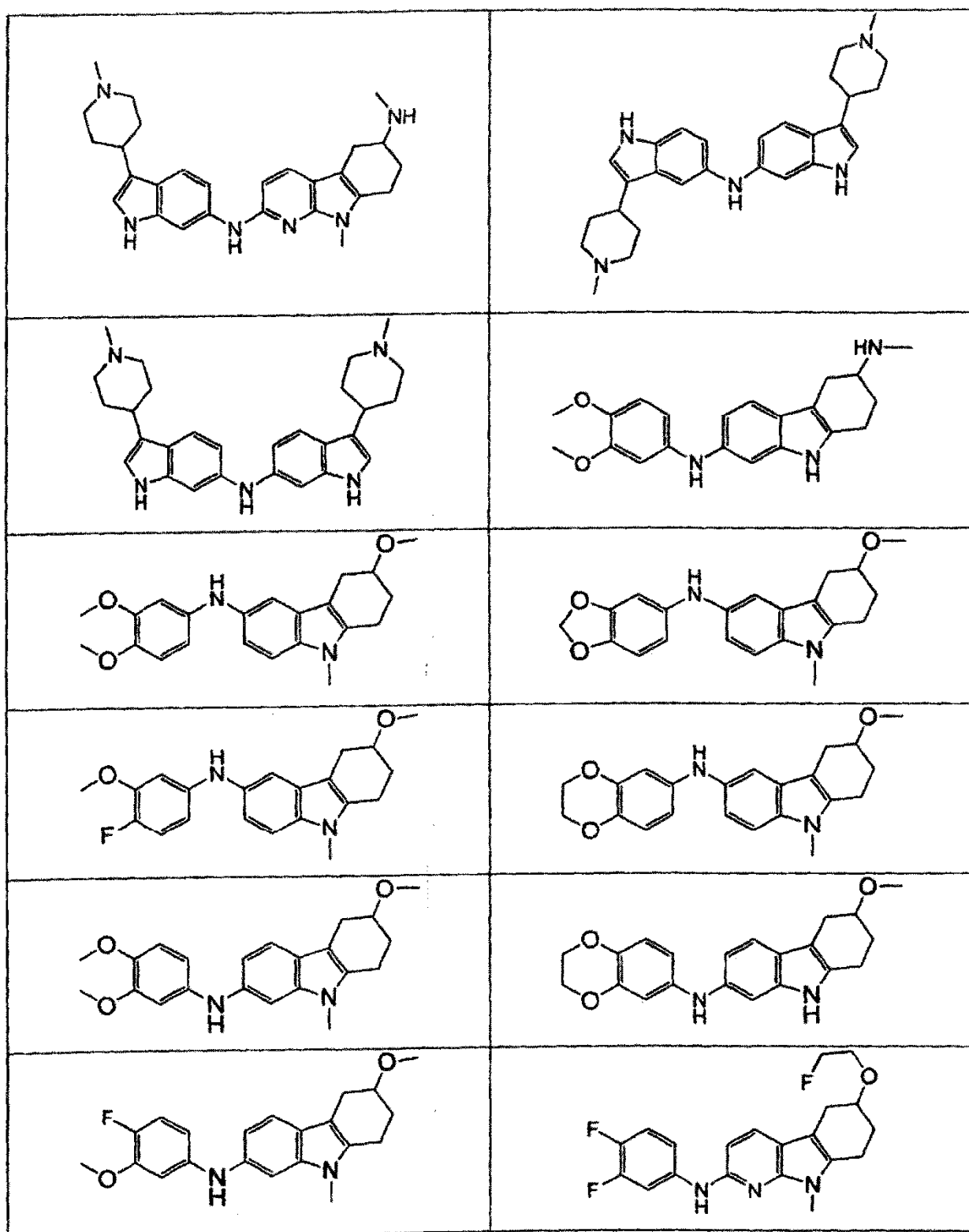


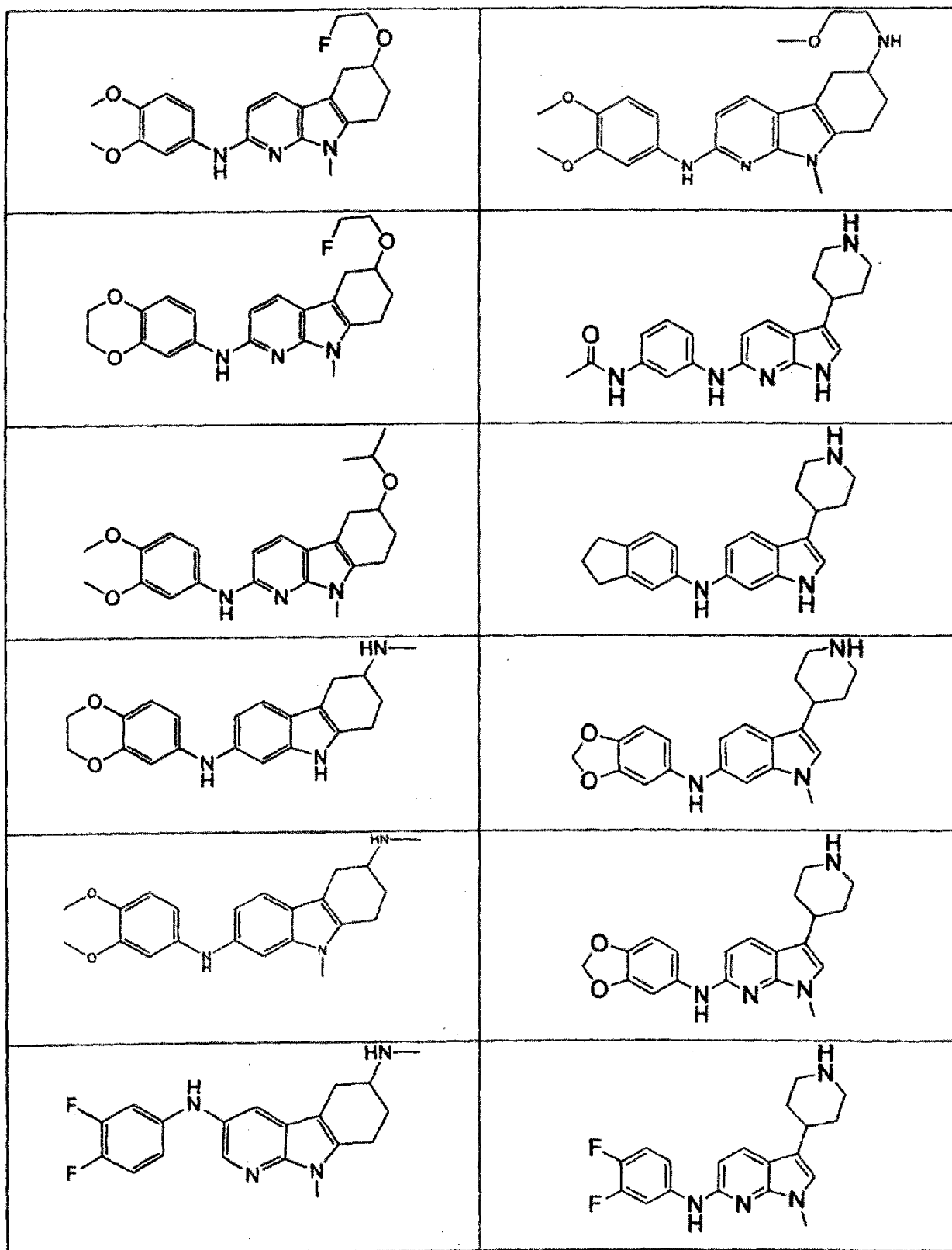


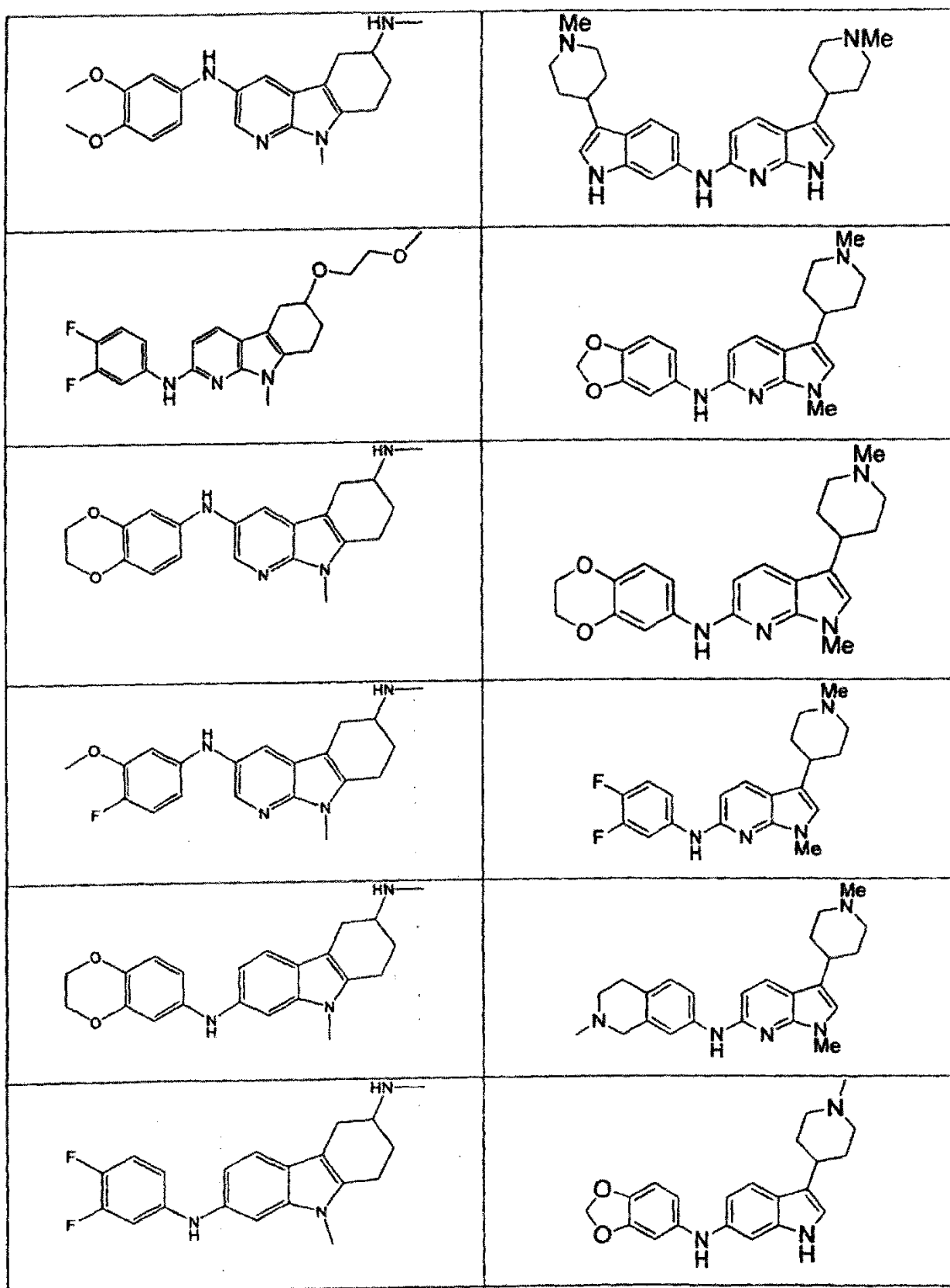


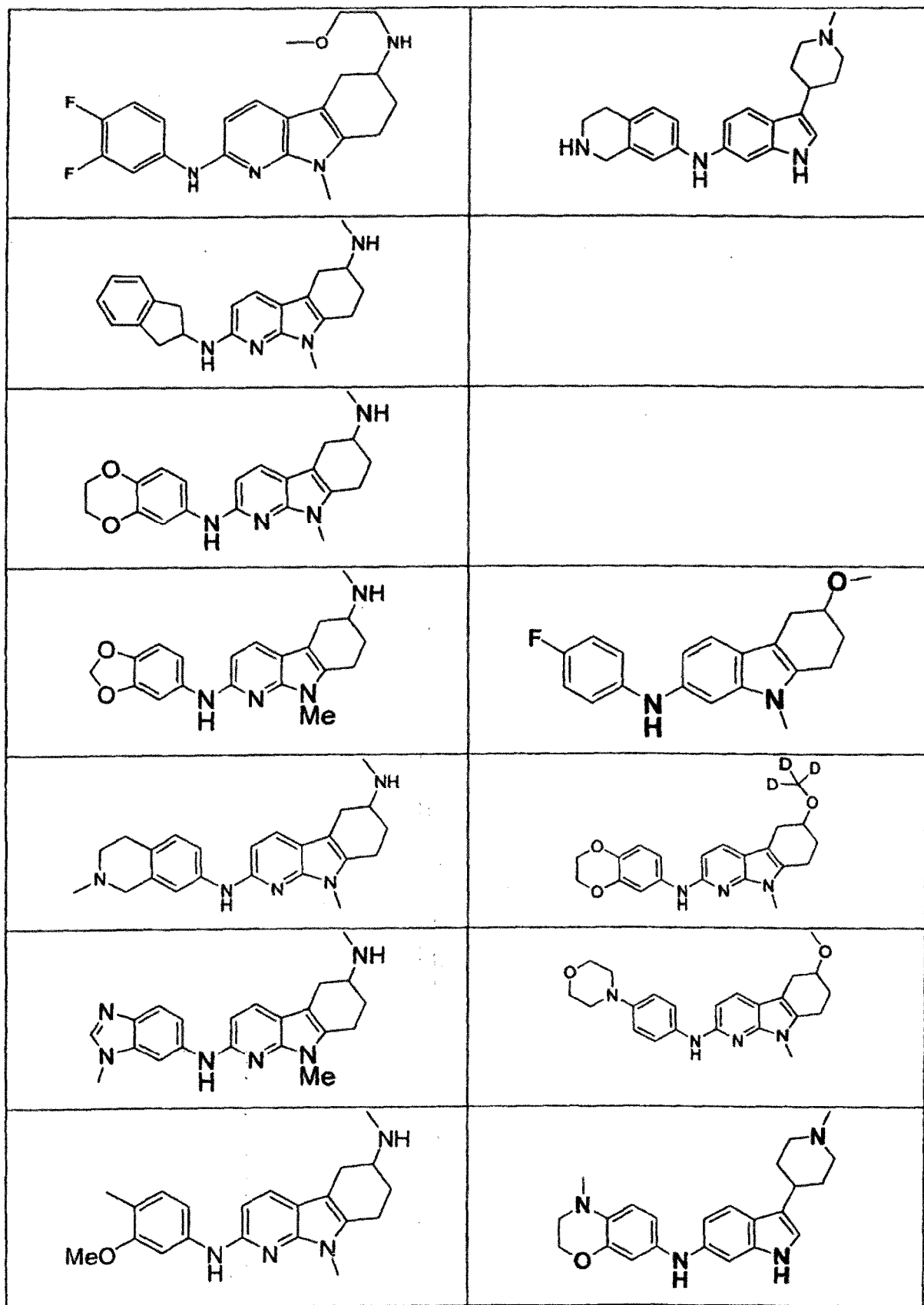


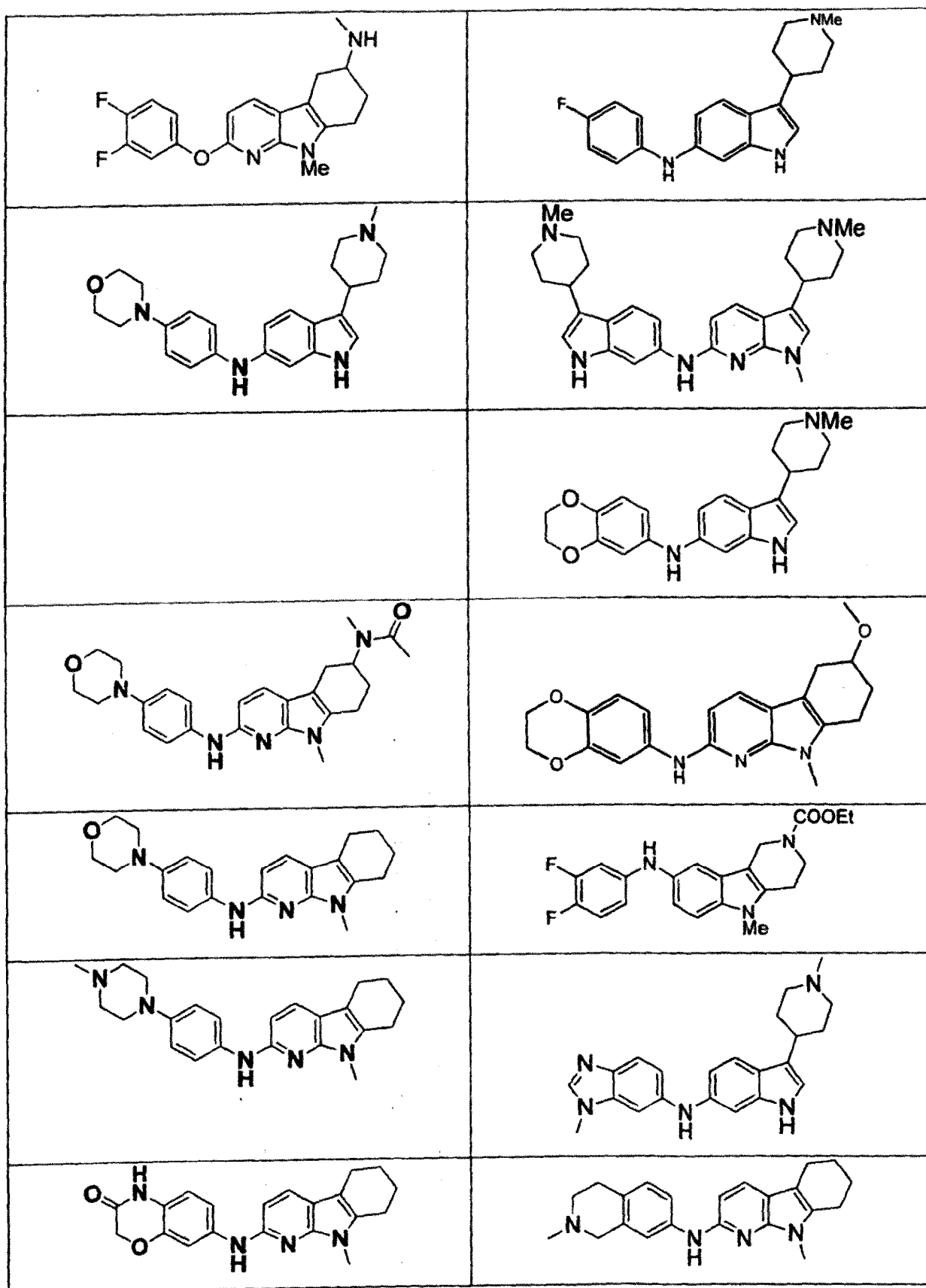


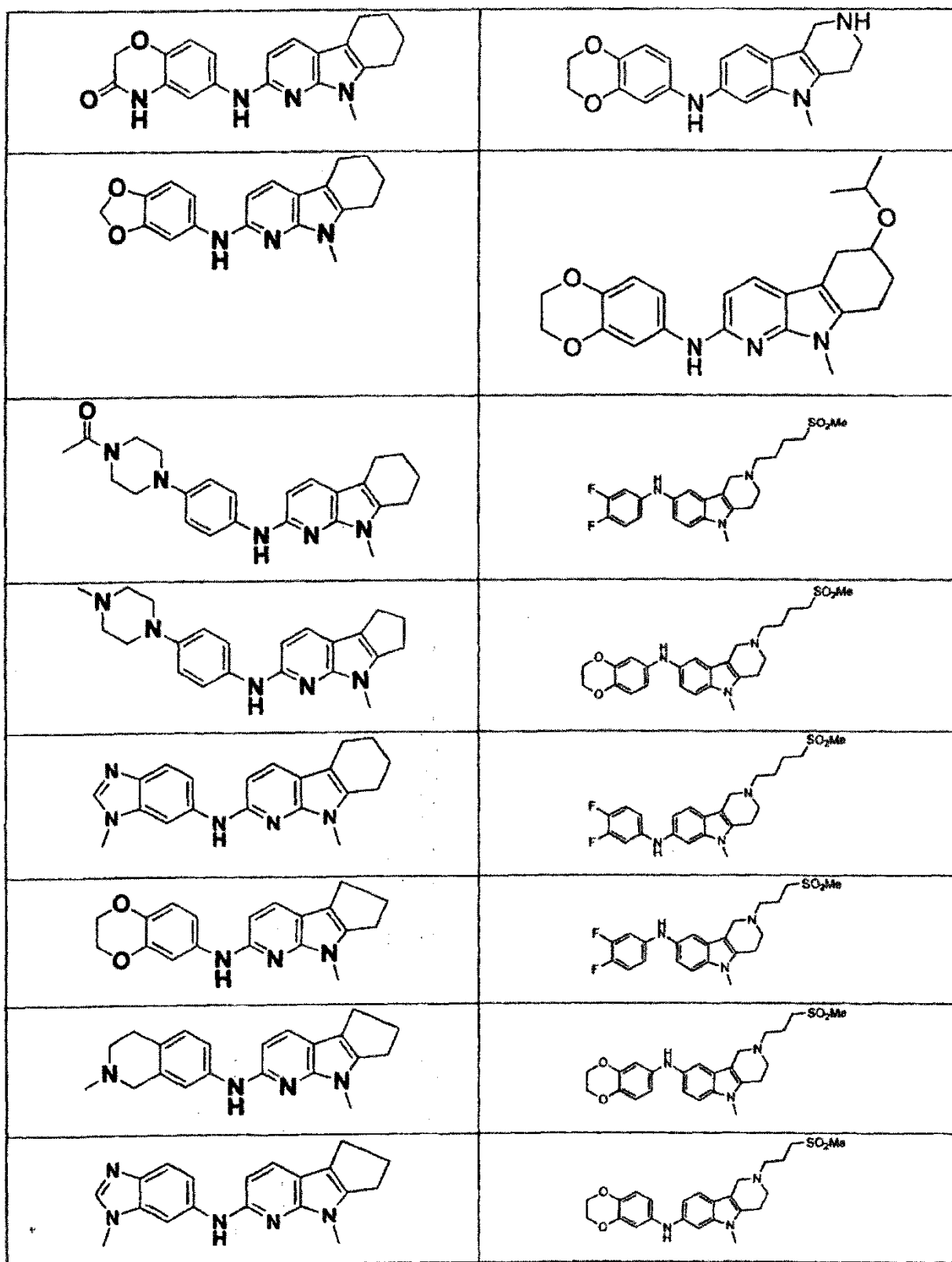


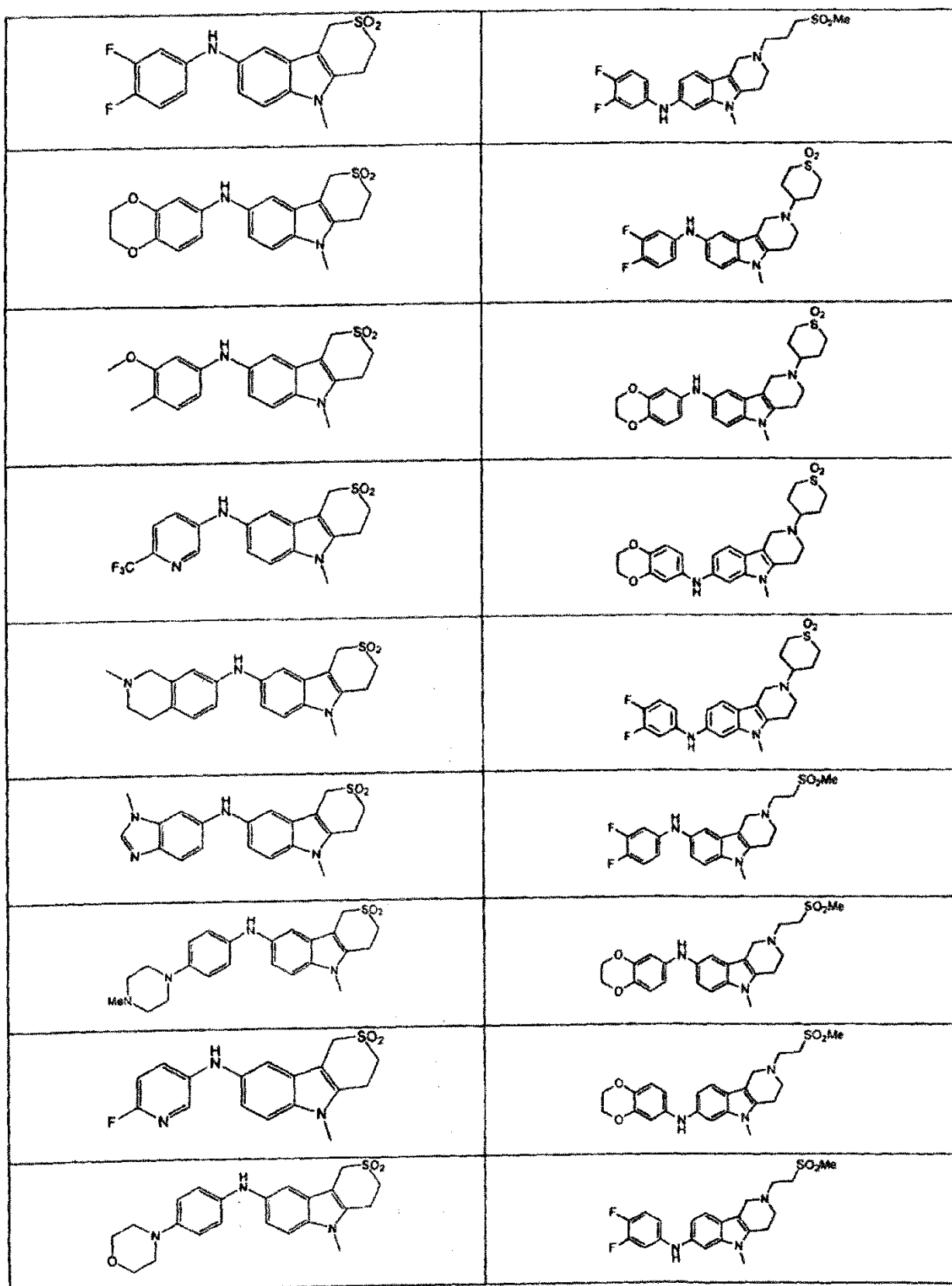


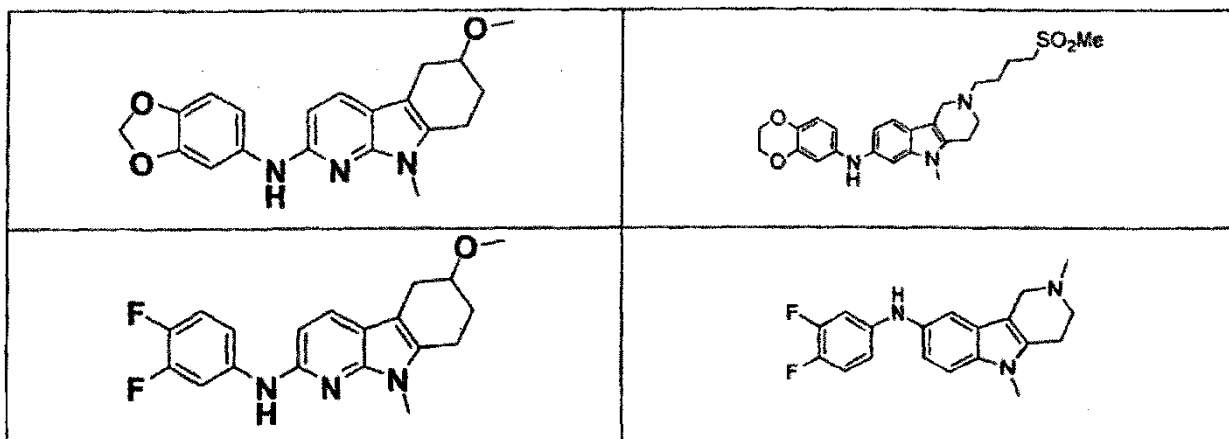












11. Un compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 que comprende un radionúclido en donde se excluyen los compuestos excluidos en la reivindicación 1.

12. Una formulación radiofarmacéutica que comprende un compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 que comprende un radionúclido en donde se excluyen o no se excluyen los compuestos excluidos en la reivindicación 1.

13. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en donde se excluyen los compuestos excluidos en la reivindicación 1, en donde la composición farmacéutica comprende además opcionalmente un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

14. El compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en donde se excluyen o no se excluyen los compuestos excluidos en la reivindicación 1, para su uso en el tratamiento o la prevención de una enfermedad o una afección asociadas a una proteína amiloide y/o de tipo amiloide.

15. El compuesto de la reivindicación 14, en donde la enfermedad es un trastorno neurológico seleccionado del grupo que consiste en enfermedad de Alzheimer (EA), demencia con cuerpos de Lewy (DCL), síndrome de Down, hemorragia cerebral hereditaria con amiloidosis (tipo holandés), el complejo Guam-Parkinson-demencia o deterioro cognitivo leve (DCL) o en donde la enfermedad es parálisis supranuclear progresiva, esclerosis múltiple, miositis por cuerpos de inclusión (MCI), enfermedad de Creutzfeld-Jacob, enfermedad de Parkinson, demencia relacionada con VIH, esclerosis lateral amiotrófica (ELA), miositis por cuerpos de inclusión (MCI), diabetes de aparición en la adultez, amiloidosis cardíaca senil, tumores endocrinos, glaucoma, amiloidosis ocular, degeneración retiniana primaria, degeneración macular (tal como degeneración macular relacionada con la edad (DMS)), drusas del nervio óptico, neuropatía óptica, neuritis óptica o distrofia reticular.

16. El compuesto de la reivindicación 15, en donde el trastorno neurológico es enfermedad de Alzheimer.

17. Una mezcla que comprende un compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 y al menos un compuesto biológicamente activo adicional y/o un vehículo y/o un diluyente y/o un excipiente farmacéuticamente aceptable.

18. La mezcla según la reivindicación 17, en donde el compuesto biológicamente activo adicional es un compuesto usado en el tratamiento de amiloidosis.

19. La mezcla según la reivindicación 17 o 18, en donde el compuesto biológicamente activo adicional se selecciona del grupo que consiste en anticuerpos, vacunas, compuestos contra estrés oxidativo, compuestos antiapoptóticos, quelantes de metal, inhibidores de la reparación de ADN tales como pirenzepina y metabolitos, ácido 3-amino-1-propanosulfónico (3APS), 1,3-propanodisulfonato (1,3PDS), activadores de α -secretasa, inhibidores de β - y γ -secretasa, proteínas tau, neurotransmisores, rompedores de hojas β , atrayentes para componentes celulares de limpieza / agotamiento de amiloide beta, inhibidores de amiloide-beta truncado en el extremo N que incluyen amiloide-beta 3-42 piroglutamatado, moléculas antiinflamatorias, o inhibidores de la acetilcolinesterasa (ChEIs) tales como tacrina, rivastigmina, donepezilo y/o galantamina, agonistas de M1 y otros fármacos que incluyen cualquier fármaco que modifica amiloide o tau y suplementos nutritivos.

20. La mezcla según la reivindicación 17, en donde el compuesto biológicamente activo adicional es un inhibidor de la colinesterasa (ChEI).

21. Un método de recogida de datos para el diagnóstico de una enfermedad o una afección asociadas a amiloide en

una muestra que comprende:

- (a) poner una muestra sospechosa de contener una proteína amiloide en contacto con un compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en donde se excluyen o no se excluyen los compuestos excluidos en la reivindicación 1;
- (b) dejar que el compuesto se una a la proteína amiloide;
- (c) detectar el compuesto unido a la proteína; y
- (d) opcionalmente correlacionar la presencia o ausencia de compuesto que se une con la proteína amiloide con la presencia o ausencia de la proteína amiloide en la muestra.

22. Un método de determinación del grado de carga de placas amiloidogénicas en un tejido y/o un líquido corporal que comprende:

- (a) proporcionar una muestra representativa del tejido y/o líquido corporal en investigación;
- (b) probar la muestra para la presencia de la proteína amiloide con un compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en donde se excluyen o no se excluyen los compuestos excluidos en la reivindicación 1;
- (c) determinar la cantidad de compuesto unido a la proteína amiloide; y
- (d) calcular la carga de placas en el tejido y/o líquido corporal.

23. El método según la reivindicación 22, en donde la determinación en la etapa (c) se realiza de forma que la presencia o ausencia del compuesto que se une a la proteína amiloide se correlaciona con la presencia o ausencia de la proteína amiloide.

24. Un método de recogida de datos para determinar una predisposición a una enfermedad o una afección asociadas a amiloide en un paciente, que comprende detectar la unión específica de un compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en donde se excluyen o no se excluyen los compuestos excluidos en la reivindicación 1, a una proteína amiloide en una muestra que comprende las etapas de:

- (a) poner la muestra que se sospecha que contiene la proteína amiloide en contacto con el compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en donde se excluyen o no se excluyen los compuestos excluidos en la reivindicación 1, compuesto que se une específicamente a la proteína amiloide;
- (b) dejar que el compuesto se una a la proteína amiloide para formar un complejo de compuesto/proteína;
- (c) detectar la formación del complejo de compuesto/proteína;
- (d) opcionalmente correlacionar la presencia o ausencia del complejo de compuesto/proteína con la presencia o ausencia de la proteína amiloide en la muestra; y
- (e) opcionalmente comparar la cantidad del complejo de compuesto/proteína con un valor de control normal.

25. Un método de recogida de datos para monitorizar la enfermedad residual mínima en un paciente tras el tratamiento con un anticuerpo o una composición de vacuna, en donde el método comprende:

- (a) poner una muestra sospechosa de contener una proteína amiloide en contacto con un compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en donde se excluyen o no se excluyen los compuestos excluidos en la reivindicación 1, compuesto que se une específicamente a la proteína amiloide;
- (b) dejar que el compuesto se una a la proteína amiloide para formar un complejo de compuesto/proteína;
- (c) detectar la formación del complejo de compuesto/proteína;
- (d) opcionalmente correlacionar la presencia o ausencia del complejo de compuesto/proteína con la presencia o ausencia de la proteína amiloide en la muestra; y
- (e) opcionalmente comparar la cantidad del complejo de compuesto/proteína con un valor de control normal.

26. Un método de recogida de datos para predecir la sensibilidad de un paciente que está siendo tratado con un anticuerpo o una composición de vacuna, que comprende:

- (a) poner una muestra sospechosa de contener una proteína amiloide en contacto con un compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en donde se excluyen o no se excluyen los compuestos excluidos en la reivindicación 1, compuesto que se une específicamente a la proteína amiloide;
- (b) dejar que el compuesto se una a la proteína amiloide para formar un complejo de compuesto/proteína;
- (c) detectar la formación del complejo de compuesto/proteína;
- (d) opcionalmente correlacionar la presencia o ausencia del complejo de compuesto/proteína con la presencia o ausencia de la proteína amiloide en la muestra; y
- (e) opcionalmente comparar la cantidad del complejo de compuesto/proteína con un valor de control normal.

27. Un kit de prueba para la detección y/o el diagnóstico de una enfermedad o una afección asociadas a amiloide, que comprende un compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en donde se excluyen o no se excluyen los compuestos excluidos en la reivindicación 1.

28. Un compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en donde se excluyen o no se excluyen los compuestos excluidos en la reivindicación 1, para su uso en el tratamiento o la prevención de una enfermedad o una afección oculares asociadas a un cambio/anomalía patológica en el tejido del sistema visual, particularmente asociada a un cambio/anomalía patológica relacionados con amiloide-beta en el tejido del sistema visual.
29. El compuesto de la reivindicación 28, en donde la enfermedad o la afección oculares se seleccionan del grupo que consiste en degradación neuronal, déficits visuales corticales, glaucoma, cataratas debido a la deposición de amiloide-beta, amiloidosis ocular, degeneración retiniana primaria, degeneración macular, por ejemplo degeneración macular relacionada con la edad, drusas del nervio óptico, neuropatía óptica, neuritis óptica y distrofia reticular.
30. Un compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en donde se excluyen o no se excluyen los compuestos excluidos en la reivindicación 1, para su uso en inhibir la agregación de proteínas, en particular para su uso en inhibir la agregación de A β 1-42, agregación de tau o agregación de alfa-sinucleína.
31. Un compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en donde se excluyen o no se excluyen los compuestos excluidos en la reivindicación 1, para su uso en (a) la reducción de la carga de placas de amiloide β , y/o (b) la inhibición de la formación de placas de amiloide β y/o (c) el retraso del aumento de carga de amiloide en el cerebro de un paciente.
32. El compuesto de la reivindicación 31, en donde reducir la carga de placas de amiloide β , inhibir la formación de placas de amiloide β y/o retrasar el aumento de carga de amiloide conducen a una reducción y/o mejora de los efectos de una enfermedad o una afección provocadas por o asociadas a la formación y la deposición de placas de amiloide β en el cerebro.
33. Un compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en donde se excluyen o no se excluyen los compuestos excluidos en la reivindicación 1, para su uso en la retención o el aumento de la capacidad de memoria cognitiva en un sujeto que padece deterioro de la memoria.
34. El compuesto de la reivindicación 14, en donde la afección asociada a amiloide se **caracteriza por** una pérdida de la capacidad de memoria cognitiva y el tratamiento de la afección asociada a amiloide conduce a la retención o el aumento de la capacidad de memoria cognitiva o a una restauración completa de la capacidad de memoria cognitiva.

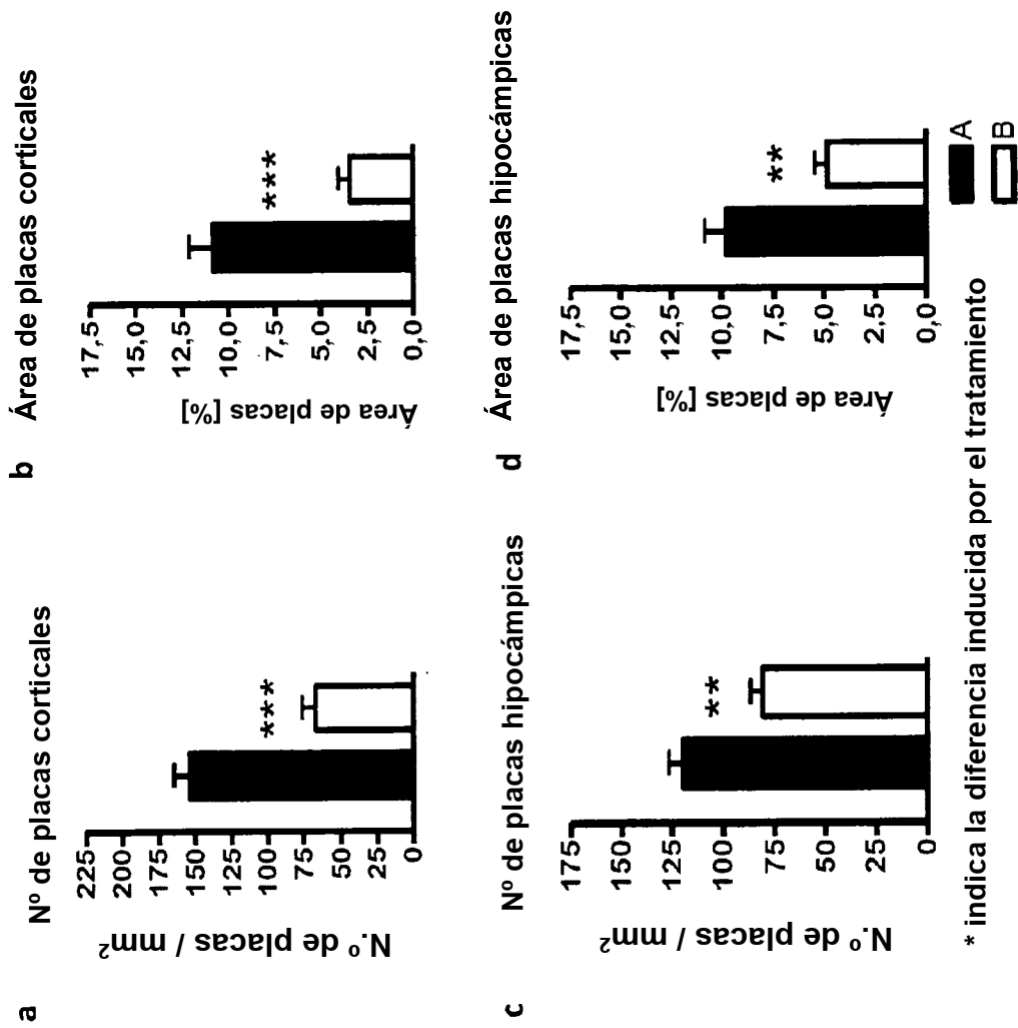


Figura 1

Figura 2A

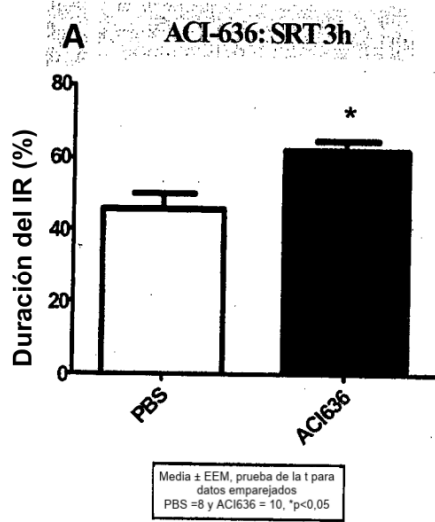


Figura 2B

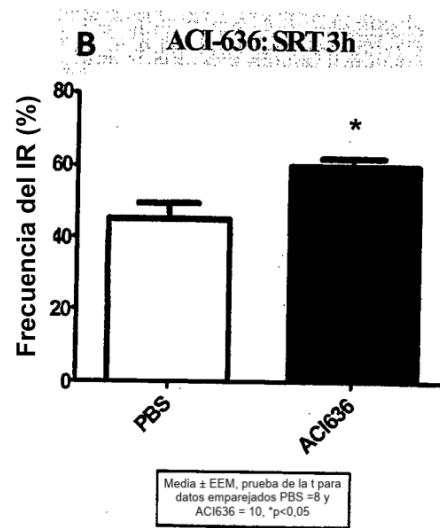


Figura 2

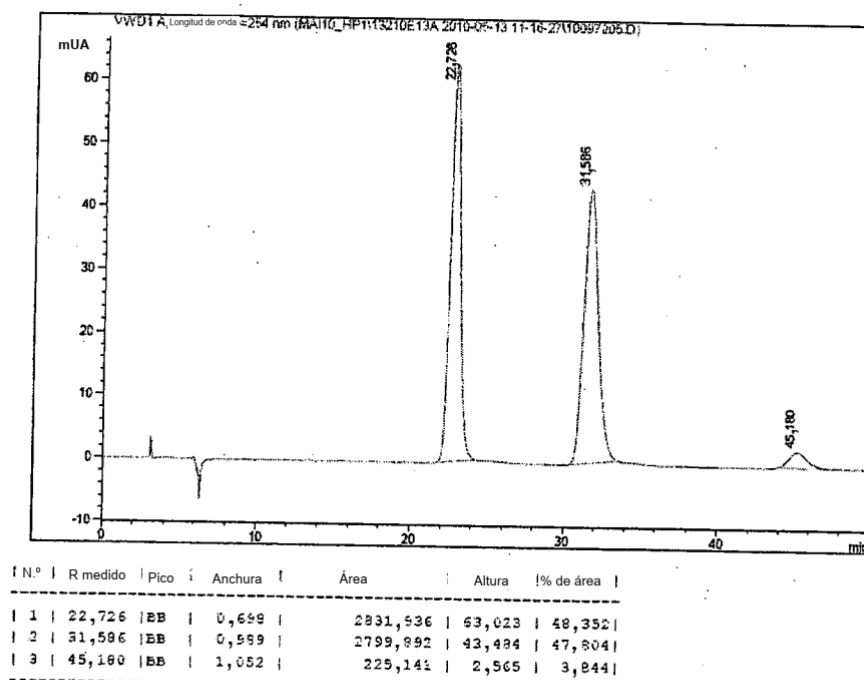


Figura 3

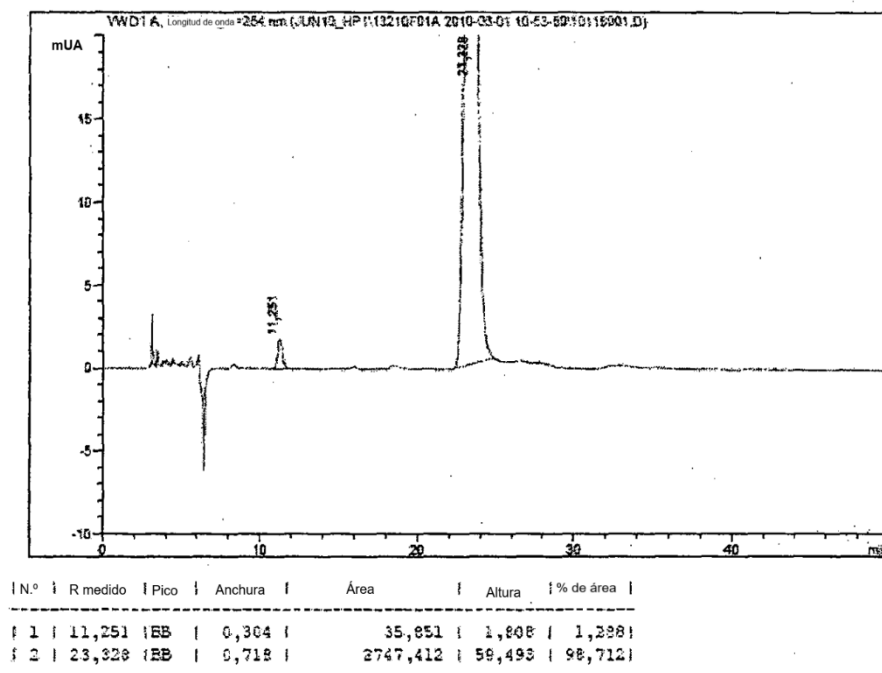


Figura 4

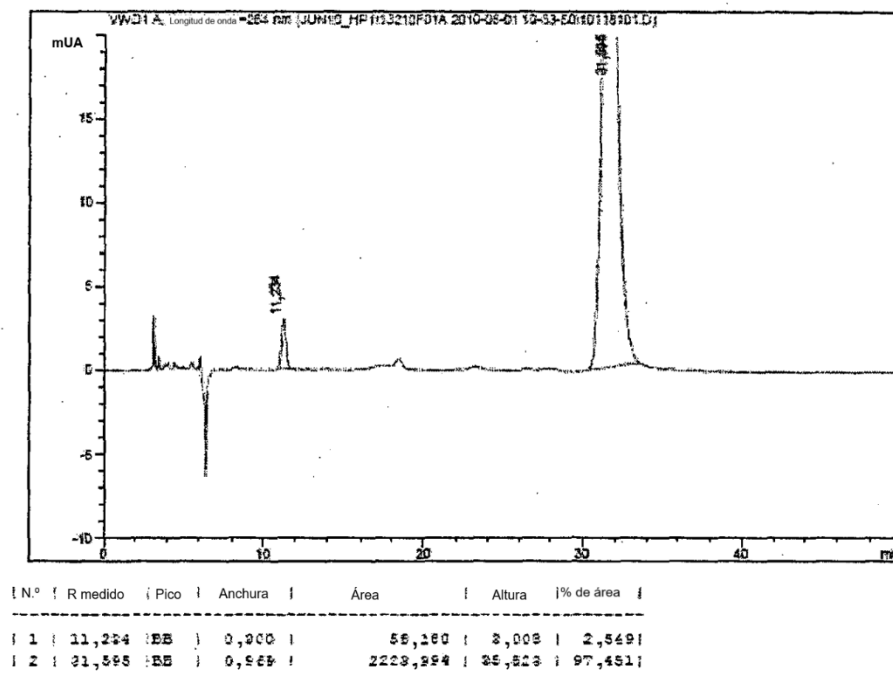


Figura 5

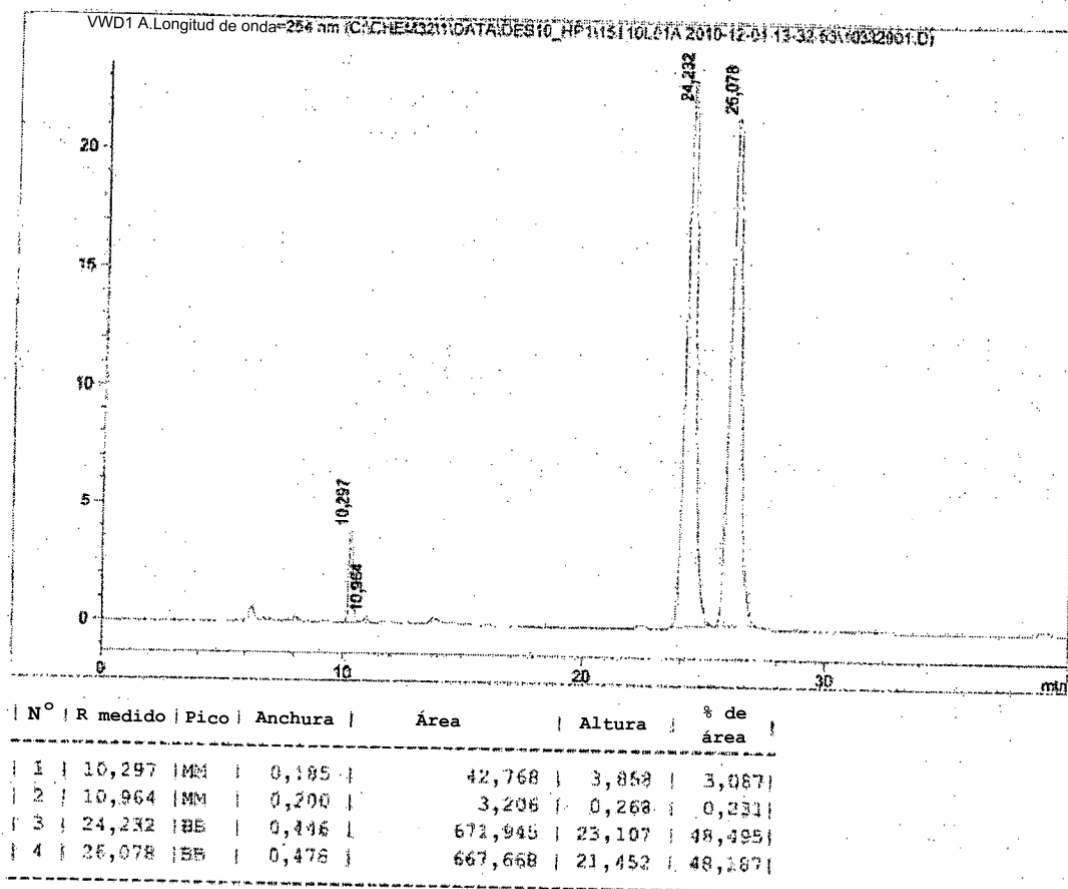


Figura 6

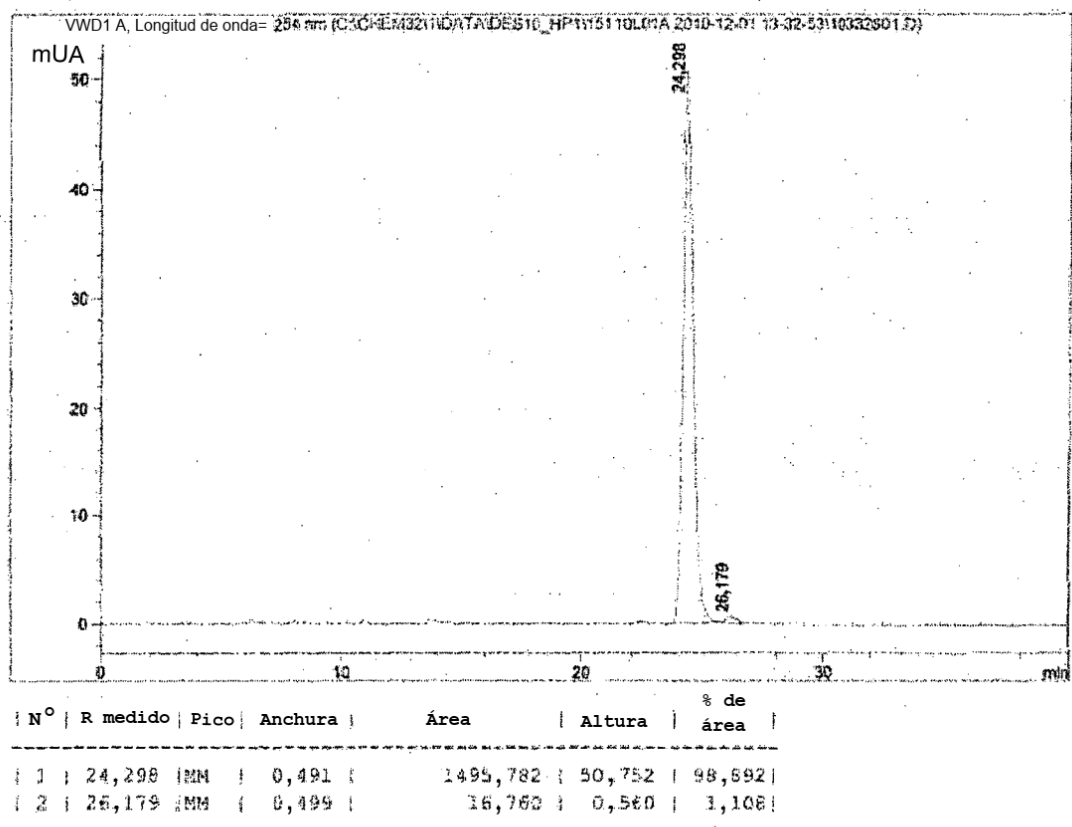


Figura 7

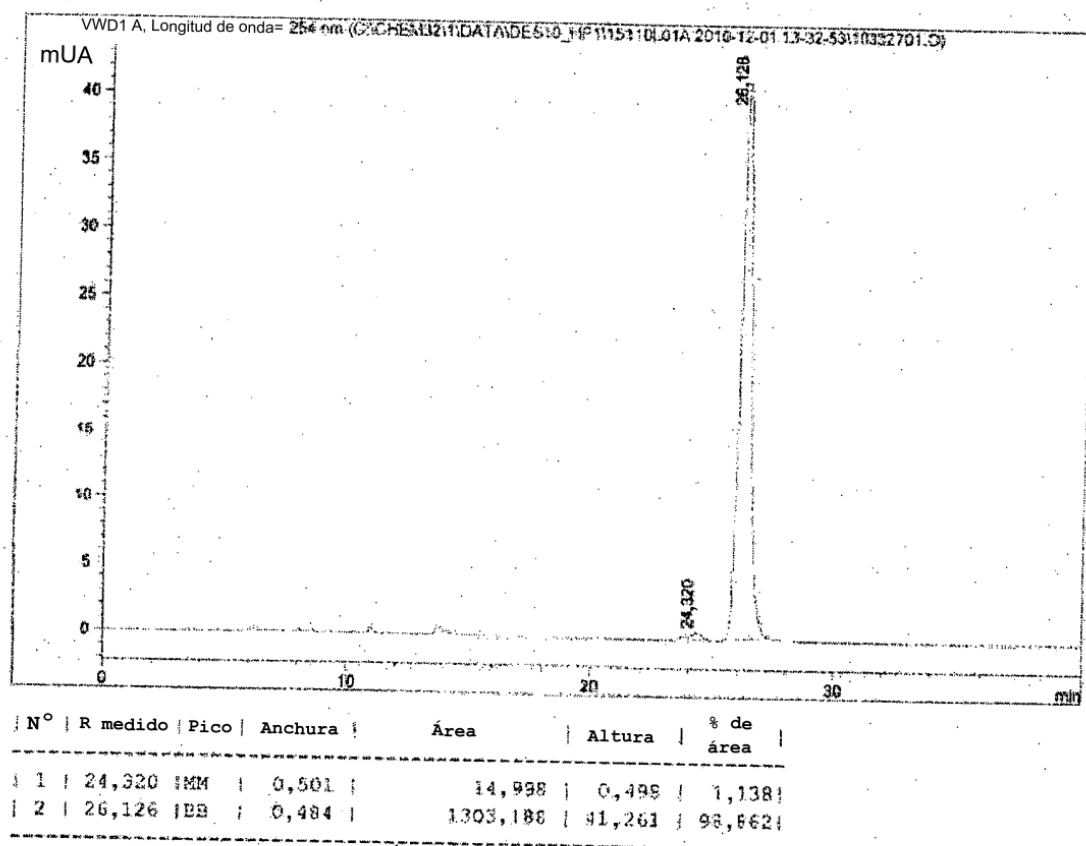


Figura 8

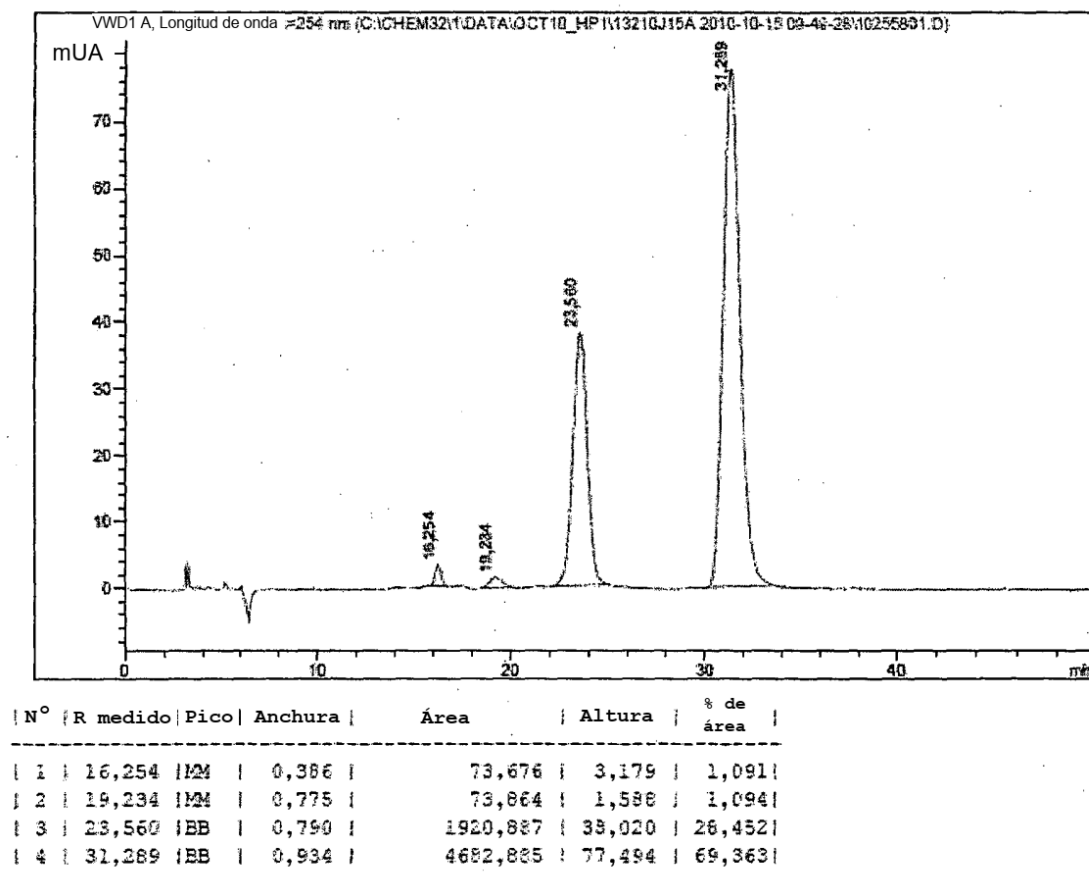


Figura 9

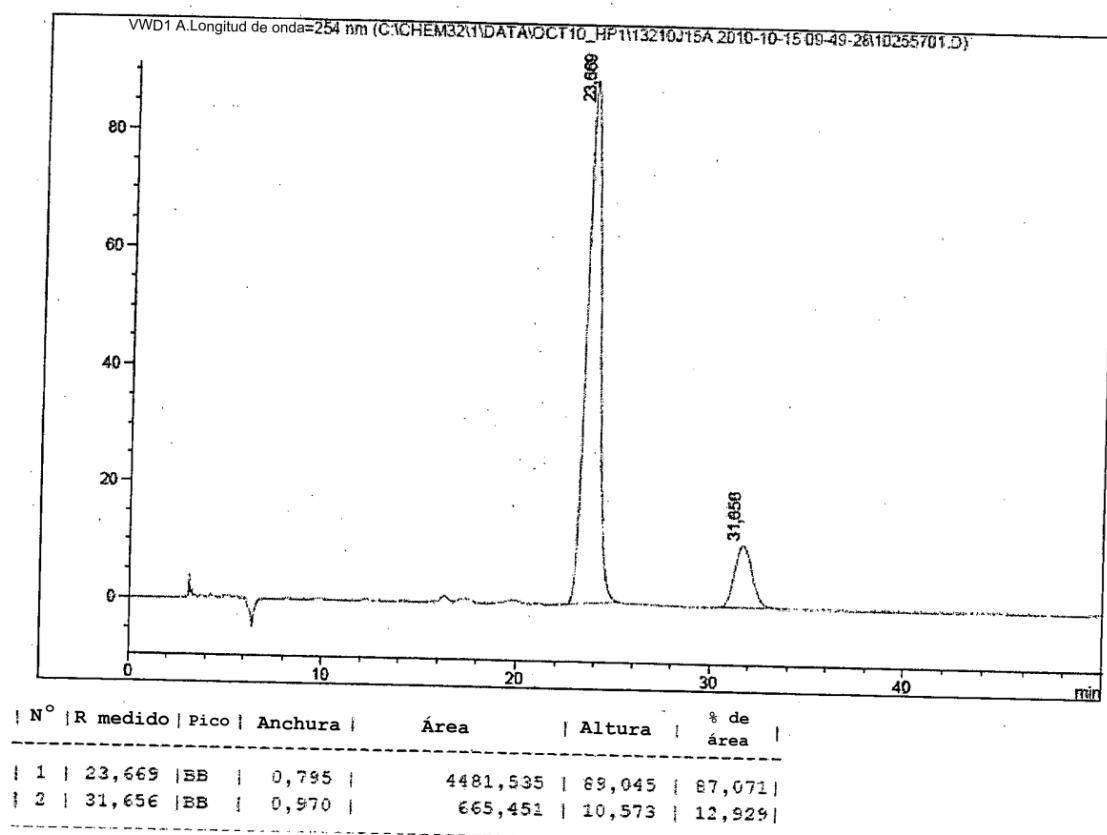


Figura 10

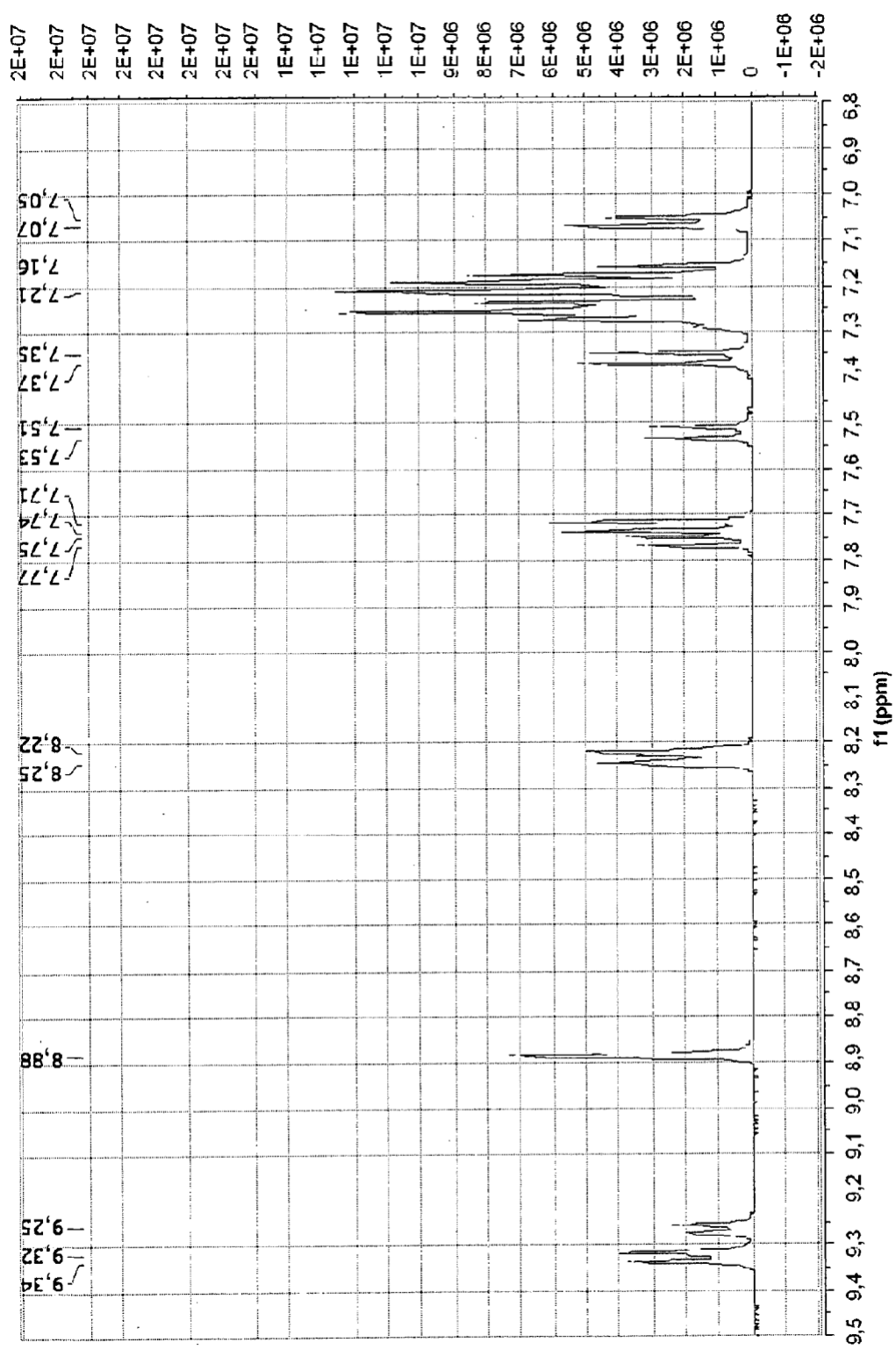


Figura 11

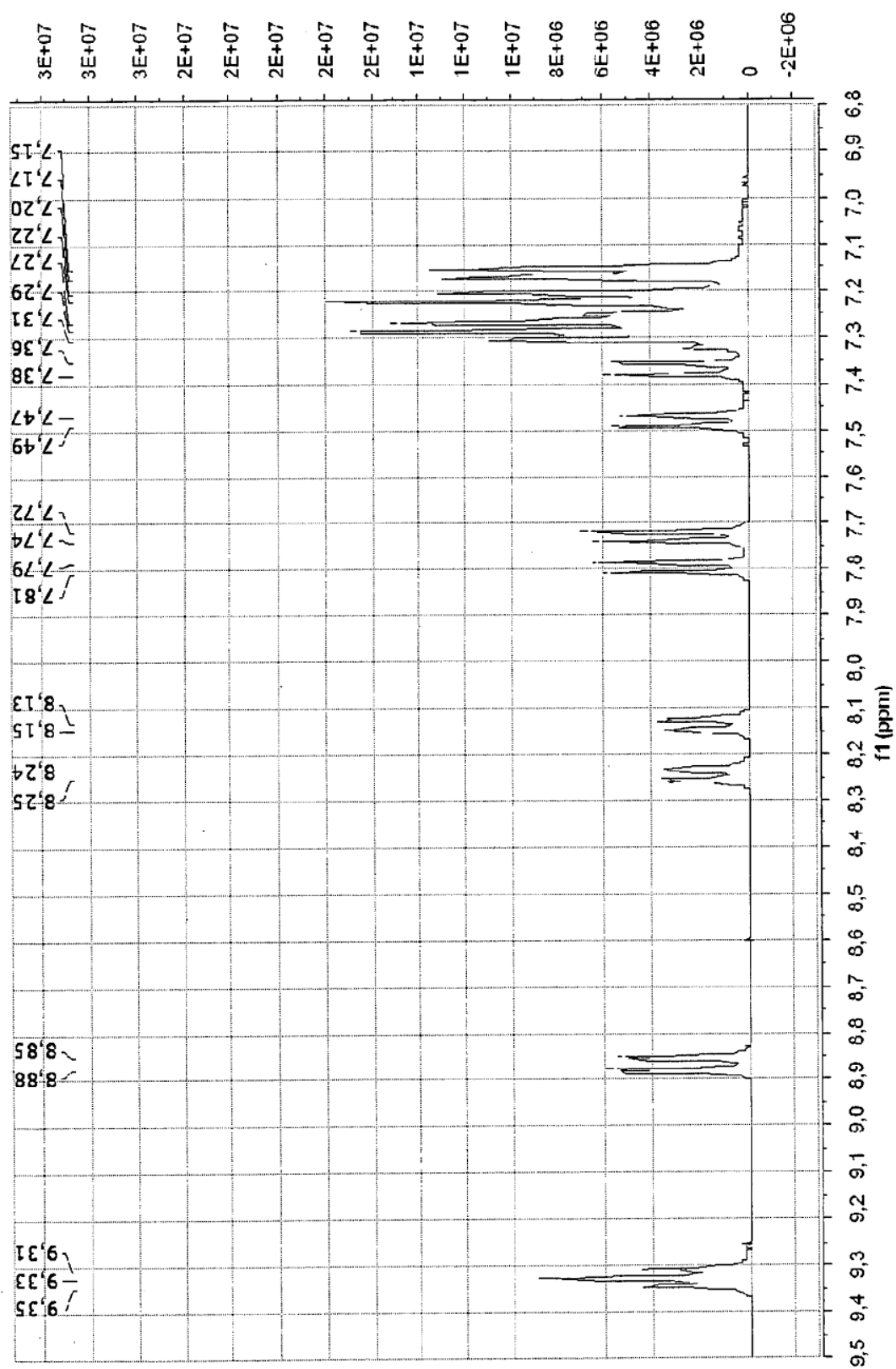


Figura 12